

**APPORT DES FACTEURS DE CROISSANCE
EN CHIRURGIE PRÉ-IMPLANTAIRE ET IMPLANTAIRE.
ÉTAT DES CONNAISSANCES.**

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

Présentée et soutenue publiquement par

LEFÈVRE Alexandra

née le 21 mars 1988 à CHARTRES

le 24 octobre 2013 devant le jury ci-dessous.

Président : Monsieur le Professeur LESCLOUS Philippe

Assesseur : Monsieur le Docteur BADRAN Zahi

Assesseur : Monsieur le Docteur SAFFARZADEH Afchine

Assesseur : Monsieur le Docteur CAMPARD Guillaume

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur HOORNAERT Alain

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Pr. LABOUX Olivier
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Pr. AMOURIQ Yves
Assesseurs	Dr. RENAUDIN Stéphane Pr. SOUEIDAN Assem Pr. WEISS Pierre
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur AMOURIQ Yves Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Monsieur GIUMELLI Bernard	Monsieur LESCLOUS Philippe Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOHNE Wolf (Professeur Émérite) Monsieur JEAN Alain (Professeur Émérite)	Monsieur BOULER Jean-Michel
Praticiens Hospitaliers	
Madame DUPAS Cécile	Madame LEROUXEL Emmanuelle
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants hospitaliers universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Monsieur BODIC François Madame DAJEAU-TRUTAUD Sylvie Monsieur DENIAUD Joël Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LAGARDE André Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Séréna Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Élisabeth Monsieur STRUILLLOU Xavier Monsieur UNGER François Monsieur VERNER Christian	Madame BOEDEC Anne Madame BORIES Céline Monsieur CLÉE Thibaud Madame DAZEL LABOUR Sophie Monsieur DEUMIER Laurent Monsieur FREUCHET Erwan (jusqu'au 03/01/14) Monsieur FRUCHET Aurélien (jusqu'au 15/10/13) Monsieur LANOISELÉE Édouard Madame MALTHIERY Ève Monsieur MARGOTTIN Christophe (jusqu'au 03/11/13) Madame MELIN Fanny Madame MERAMETDJIAN Laure Madame ODIER Amélie (jusqu'au 11/11/13) Monsieur PAISANT Guillaume (jusqu'au 30/09/13) Monsieur PILON Nicolas Madame RICHARD Catherine Monsieur ROLOT Morgan Monsieur TOURÉ Amadou (Assistant associé) (jusqu'au 16/10/13)

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la
Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur
donner aucune approbation, ni improbation.

Remerciements

À Monsieur LESCLOUS Philippe

Professeur des universités
Praticien hospitalier des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires
Docteur de l'université de Paris
Département de Chirurgie buccale
Habilité à diriger les recherches

- NANTES -

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse.

Je tiens à souligner l'implication et la rapidité dont vous avez fait preuve.

Après une année dans le même service, j'ai apprécié vos conseils ainsi que votre prévenance et votre sympathie.

Veillez recevoir ici l'expression de ma profonde estime.

À Monsieur HOORNAERT Alain

Maître de conférences des universités

Praticien hospitalier des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Docteur de l'université d'Orsay

Département de Sciences anatomiques et physiologiques, occlusodontiques,
biomatériaux, biophysique, radiologie

-NANTES-

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.

J'ai apprécié vos conseils, votre exigence et votre disponibilité mais aussi votre bienveillance et votre sympathie.

Vos cours et vos recommandations cliniques m'ont accompagné durant une large partie de mes études, je vous en suis reconnaissante.

Veillez recevoir ici l'expression de ma profonde estime.

À Monsieur BADRAN Zahi

Maître de conférences des universités

Praticien hospitalier des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Docteur de l'université de Nantes

Département de Parodontologie

-NANTES-

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

J'ai apprécié votre sérénité et votre bienveillance tout au long de mes études et tiens à souligner votre disponibilité et votre profonde sympathie.

Veillez recevoir ici l'expression de ma profonde estime.

À Monsieur SAFFARZADEH Afchine

Attaché hospitalier universitaire des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires
Service d'Odontologie restauratrice et chirurgicale - NANTES -

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je vous suis reconnaissante d'avoir pris le temps de m'orienter vers un sujet qui me correspondait.

J'ai apprécié vos conseils et tiens à souligner votre sérénité, votre gentillesse et votre sympathie ainsi que votre humour.

Veillez recevoir ici l'expression de ma profonde estime.

À Monsieur CAMPARD Guillaume

Ancien assistant hospitalier universitaire des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Département de Sciences anatomiques et physiologiques, occlusodontiques, biomatériaux, biophysique, radiologie

- NANTES -

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Malgré nos rares interactions, je tiens à souligner votre accessibilité et votre enthousiasme ainsi que votre pédagogie qui n'a de secret pour personne.

Veillez recevoir ici l'expression de ma profonde estime.

À mes parents, Jean-Claude et Marie-France

Vous êtes parfaits et vous m'êtes indispensables, je sais l'immense chance que j'ai !

À mes grands-parents, Gilbert et Liliane, Jean et Hélène et à mon oncle, Francis

Vous êtes tous exceptionnels, j'espère que vous êtes fiers de moi !

À Virginie

Ma meilleure amie, comme on dit !

À cette orange, symbole de notre amitié et surtout d'un des plus gros fous rires de notre vie !

À Damien

Merci pour tout et la liste est longue... !

À Lise, à Anne-Claire et à Charlotte

Des amies incroyables !!

Un timbre, un schweppes, un doigt qui ne peut plus se plier et le tour est joué !

À Olivier, à François, à Amine, à Guillaume, à Maxime, à Damien et à Paul

À toutes ces années de fac inoubliables et ces soirées passées ensemble !

À tous ceux qui m'entourent

Sommaire

Introduction

I- Physiologie

I-1 : Macrostructure du tissu osseux

I-1-1 : L'os compact, haversien ou cortical

I-1-2 : L'os spongieux ou trabéculaire

I-2 : Structure histologique du tissu osseux

I-2-1 : Les cellules

I-2-1-1 : Les ostéoblastes

I-2-1-2 : Les ostéocytes

I-2-1-3 : Les cellules osseuses bordantes

I-2-1-4 : Les ostéoclastes

I-2-2 : La matrice extracellulaire osseuse

I-2-2-1 : La matrice extracellulaire organique

I-2-2-2 : La matrice extracellulaire inorganique

I-3 : Remodelage osseux

I-3-1 : Généralités

I-3-1-1 : Activation

I-3-1-2 : Résorption

I-3-1-3 : Inversion

I-3-1-4 : Formation

I-3-1-5 : Quiescence

I-4 : Cicatrisation osseuse

I-4-1 : Généralités

I-4-2 : Régénération alvéolaire après avulsion dentaire simple

I-4-2-1 : Réaction immédiate au traumatisme

I-4-2-2 : Réparation tissulaire

I-4-2-3 : Remaniement osseux

I-5 : Moyens actuels d'augmentation du volume osseux en cas de défaut critique

I-5-1 : Greffes osseuses

I-5-1-1 : Un peu d'histoire

I-5-1-2 : Propriétés des matériaux de comblement osseux

I-5-1-2-1 : L'ostéogénèse

I-5-1-2-2 : L'ostéoinduction

I-5-1-2-3 : L'ostéoconduction

I-5-1-3 : Différents types de greffes

I-5-1-3-1 : L'autogreffe osseuse

I-5-1-3-2 : L'allogreffe osseuse

I-5-1-3-3 : La xéno greffe osseuse

I-5-1-3-4 : La greffe alloplastique

I-5-2 : Régénération osseuse guidée (ROG)

I-5-3 : Distraction osseuse alvéolaire

I-6 : Ostéointégration

II- Les facteurs de croissance

II-1 : Présentation des principaux facteurs de croissance

II-1-1 : Platelet derived growth factor

II-1-2 : Transforming growth factor

II-1-3 : Insulin-like growth factor

II-1-4 : Epidermal growth factor

II-1-5 : Platelet derived-endothelial cell growth factor

II-1-6 : Vascular endothelial growth factor

II-1-7 : Fibroblast growth factor

II-1-8 : Bone morphogenetic protein

II-2 : Mécanismes d'action des facteurs de croissance

II-3 : Facteurs de croissance et ostéointégration implantaire

II-3-1 : Réaction immédiate au traumatisme

II-3-1-1 : Phase hémostatique

II-3-1-2 : Phase inflammatoire

II-3-2 : Réparation tissulaire

II-3-3 : Remaniement osseux

II-4 : Applications cliniques

II-4-1 : Utilisation d'un seul type de facteur de croissance

II-4-1-1 : Une nouvelle approche, l'ingénierie tissulaire osseuse

II-4-1-1-1 : Les cellules

II-4-1-1-2 : Les facteurs de croissance recombinants

II-4-1-1-2-1 : Généralités

II-4-1-1-2-2 : Obtention de l'A.D.N. recombinant

II-4-1-1-2-3 : Utilisation de l'A.D.N. recombinant

II-4-1-1-3 : Les supports

II-4-1-1-3-1 : Caractéristiques du support

II-4-1-1-3-2 : Les différents types de supports

II-4-1-1-3-2-1 : Matériaux biologiques

II-4-1-1-3-2-2 : Matériaux alloplastiques

II-4-1-2 : Utilisation de l'ingénierie tissulaire

II-4-1-2-1 : La thérapie des cellules souches

II-4-1-2-2 : La thérapie protéique

II-4-1-2-3 : La thérapie génique

II-4-1-2-4 : Quelle thérapie choisir ?

II-4-2 : Utilisation de plusieurs types de facteurs de croissance au sein des concentrés plaquettaires

II-4-2-1 : Généralités

II-4-2-1-1 : Que sont les concentrés plaquettaires ?

II-4-2-1-2 : Histoire des concentrés plaquettaires

II-4-2-2 : Platelet rich plasma

II-4-2-2-1 : Généralités

II-4-2-2-2 : Production

II-4-2-3 : Platelet rich fibrin

II-4-2-3-1 : Généralités

II-4-2-3-2 : Production

II-4-2-4 : Plasma rich in growth factors

II-4-2-4-1 : Généralités

II-4-2-4-2 : Production

II-4-2-5 : Comparaison entre les concentrés plaquettaires

II-4-2-5-1 : Généralités

II-4-2-5-2 : Comparaison entre le PRGF et le PRP « classique »

II-4-2-5-3 : Comparaison entre le PRF et les PRPs

III- Analyse de la littérature

III-1 : Les facteurs de croissance recombinants

III-1-1 : Revues systématiques

III-1-2 : Études sur BMP-2

III-1-2-1 : Études pré-cliniques

III-1-2-2 : Études cliniques

III-1-3 : Études sur BMP-7

Étude pré-clinique

III-1-4 : Études sur GDF-5

III-1-4-1 : Études pré-cliniques

III-1-4-2 : Études cliniques

III-1-5 : Études sur PDGF

III-1-5-1 : Études pré-cliniques

III-1-5-2 : Étude clinique

III-1-6 : Études sur FGF

Études pré-cliniques

III-1-7 : Études sur les combinaisons de facteurs de croissance recombinants

III-1-8 : Conclusions

III-2 : Les concentrés plaquettaires

III-2-1 : Revues systématiques

III-2-2 : Études sur PRP

III-2-2-1 : Revues systématiques ou méta-analyse

III-2-2-2 : Autres études

III-2-2-2-1 : Études pré-cliniques

III-2-2-2-2 : Études cliniques

III-2-3 : Études sur PRF

Études cliniques

III-2-4 : Études sur PRGF

Étude clinique

III-2-5 : Conclusions

IV- Discussion

V- Législation

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

La biocompatibilité de l'implant dentaire est à l'heure actuelle totalement démontrée et les techniques d'implantologie orale sont depuis plusieurs années parfaitement codifiées.

On assiste, par conséquent, à un engouement pour les implants.

Néanmoins, les situations cliniques ne sont pas toutes adaptées à la pose d'implants. Celle-ci est limitée et conditionnée par le volume osseux disponible.

Suite à cet impératif majeur, les techniques chirurgicales ont progressé et la notion « d'économie tissulaire » a pris une importance capitale ; en effet, il est plus important de préserver ce qui existe déjà que de remplacer méticuleusement ce qui manque.

Toutefois, une résorption osseuse plus ou moins importante est parfois inévitable.

C'est pourquoi, afin d'étendre le champ d'indication des thérapeutiques implantaire, les techniques de reconstitution osseuse se sont considérablement développées.

Les greffes osseuses (autogreffe, allogreffe, xéno greffe et greffe alloplastique), la régénération osseuse guidée et la distraction osseuse sont régulièrement utilisées.

Cependant, dans le but de respecter les périodes de cicatrisation permettant une ostéointégration correcte du futur implant, elles se sont accompagnées d'une augmentation considérable des délais de prise en charge.

Aujourd'hui, praticiens et patients espèrent de plus en plus réduire le temps de traitement. La recherche s'est donc penchée sur des méthodes et moyens qui permettraient d'accélérer la cicatrisation osseuse.

L'une des voies de recherche actuelle implique l'utilisation de composants biologiques de la cicatrisation : les facteurs de croissance.

Leur rôle a été reconnu notamment grâce aux travaux d'Urist (URIST MR 1965) et à ceux d'Amler sur la cicatrisation osseuse d'une alvéole après avulsion dentaire où les principaux acteurs et molécules de l'hémostase et la régénération osseuse ont été mis en évidence (AMLER MH 1969).

Ces facteurs sont largement exploités dans le domaine de l'hématologie et leur application clinique s'est étendue vers la dermatologie et la chirurgie plastique principalement.

Leur utilisation a ensuite été naturellement suggérée dans le domaine de la chirurgie orale. De nombreuses équipes ont entrepris de les appliquer en implantologie orale.

Isolés, ils sont expérimentés dans le but d'améliorer les techniques chirurgicales pré ou per-implantaires, de potentialiser la régénération osseuse d'un point de vue qualitatif et quantitatif et d'accélérer la cicatrisation osseuse.

De nombreux essais thérapeutiques se sont focalisés sur ces molécules en les utilisant seuls (BMP, GDF, PDGF,...) ou combinés au sein des concentrés plaquettaires.

Suite à l'enthousiasme suscité par ces nouvelles procédures, il est nécessaire de s'interroger sur la validité des résultats scientifiques disponibles.

Après une compréhension de la physiologie et des moyens actuels de régénération du tissu osseux, nous étudierons les caractéristiques et l'implication, dans le domaine de l'ingénierie tissulaire osseuse, des facteurs de croissance et des concentrés plaquettaires, pour finalement procéder à une analyse critique des données de la littérature dans lesquelles ces molécules sont testées seules ou combinées en chirurgie orale et plus particulièrement en implantologie dentaire.

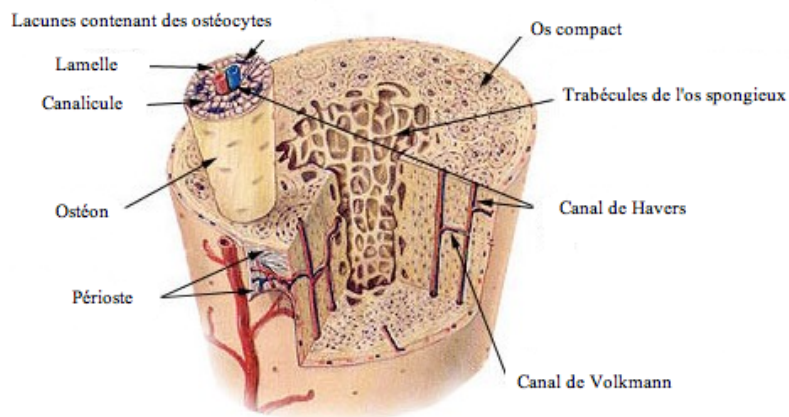
I-Physiologie

L'os est un tissu conjonctif spécialisé, d'origine mésenchymateuse, formé de cellules enchâssées dans une matrice organique minéralisée.

I-1 : Macrostructure du tissu osseux

Chez l'adulte, la plupart des os sont faits de tissu osseux dit lamellaire comportant une partie compacte et une autre spongieuse.

L'os non lamellaire est un os immature transitoire retrouvé chez l'enfant ou suite à une fracture.



Iconographie 1 : Coupe os lamellaire. (ROBLING AG et coll. 1999)

I-1-1 : L'os compact, haversien ou cortical

Architecture :

Il est formé de millions d'unités appelées « ostéons » ou « systèmes de Havers ».

Chaque système est fait de 4 à 20 lamelles osseuses cylindriques disposées concentriquement autour du canal de Havers où capillaires sanguins et fibres nerveuses, enrobés de tissu conjonctif lâche, circulent.

Ces canaux sont reliés entre eux, ainsi qu'avec la cavité médullaire et la surface de l'os, par des canaux transversaux, les canaux de Volkmann.

Localisation :

Il forme les corticales interne et externe des os.

Rôle :

Du fait de sa minéralisation à 80% et de son architecture, ce tissu est très résistant et assure une fonction mécanique.

I-1-2 : L'os spongieux ou trabéculaire

Architecture :

Il est formé par un lacis tridimensionnel de trabécules ramifiées et anastomosées délimitant des espaces inter communicants occupés par de la moelle osseuse.

Localisation :

Il est situé entre les corticales d'os compact.

Rôle :

Du fait de sa minéralisation à 25% et de sa richesse en éléments conjonctifs, adipeux et sanguins, ce tissu assure une fonction métabolique.

Néanmoins, il possède une fonction mécanique qui n'est pas à sous-estimer.

I-2 : Structure histologique du tissu osseux

I-2-1 : Les cellules

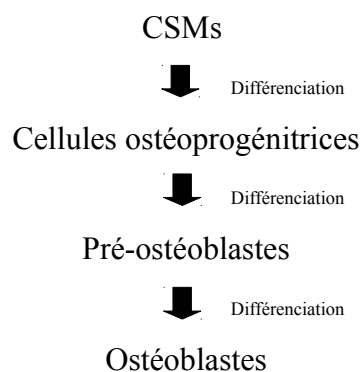
Les principales cellules du tissu osseux sont :

- Les ostéoblastes
- Les ostéocytes
- Les cellules osseuses bordantes
- Les ostéoclastes

I-2-1-1 : Les ostéoblastes

Généralités :

- Origine : Cellules souches mésenchymateuses (CSM).



Plusieurs marqueurs sont exprimés de façon séquentielle au cours de la différenciation ostéoblastique. La différenciation progressive de l'ostéoblaste est caractérisée par l'expression de gènes ostéoblastiques précoces (récepteur de l'hormone parathyroïde, phosphatase alcaline, collagène de type I,...) ou tardifs (sialoprotéine osseuse, ostéopontine, ostéocalcine,...).

- Morphologie : Cellules à gros noyau, cubiques.
- Cellules très différenciées qui présentent donc peu de capacité de migration et de prolifération.
- Reliées entre elles et aux ostéocytes par des *gap junction*.

Localisation au sein du tissu osseux :

Regroupées, en général, en mono couche en regard de la surface osseuse.

Rôles principaux :

- Responsables de la synthèse de la matrice protéique de l'os (synthèse de pro-collagène, protéoglycannes, glycoprotéines, ostéonectines, ostéocalcines,...) et de la sécrétion de quelques cytokines et facteurs de croissance. Elles participent au volume osseux.
- Contrôlent la minéralisation de la matrice extracellulaire de l'os en élaborant certaines protéines initiant la cristallisation (sialoprotéines osseuses) et des enzymes permettant l'entretien de la calcification (phosphatases alcalines,...). Elles participent à la densité osseuse.
- Servent à la différenciation des ostéoclastes et produisent certaines molécules régulatrices du remaniement osseux. Elles participent au contrôle de la résorption osseuse.
- Se différencient, après un certain nombre de divisions, en ostéocytes ou en cellules bordantes ou meurent par apoptose.

Cellules dites ostéoformatrices.

I-2-1-2 : Les ostéocytes

Généralités :

- Origine : Ostéoblastes.
- Morphologie : Cellules fusiformes.
- Cellules ostéoblastiques très différenciées qui ne peuvent plus se diviser et pratiquement plus sécréter de matrice.

Localisation au sein du tissu osseux :

Retrouvées dans les ostéoplastes, petites lacunes présentes dans la matrice minérale osseuse.

Rôles principaux :

- Transmettent des informations métaboliques circulant le long de leurs prolongements cytoplasmiques, présents dans des canalicules, les reliant entre elles et aux ostéoblastes. Elles participent donc à l'homéostasie osseuse locale et calcémique.
- Synthétisent des facteurs de régulation qui permettent un remaniement osseux sous l'effet des contraintes mécaniques auxquelles l'os est exposé. On dit que ces cellules sont mécano sensibles.

Cellules dites ostéoformatrices.

I-2-1-3 : Les cellules osseuses bordantes

Généralités :

- Origine : Ostéoblastes.
- Morphologie : Cellules aplaties et allongées.
- Cellules dites de « réserve » car elles correspondent à des « ostéoblastes au repos ».
- Communiquent entre elles, avec les ostéocytes et les ostéoblastes par des *gap junction*.

Localisation au sein du tissu osseux :

Tapissent les surfaces osseuses dans des zones non actives.

Rôles principaux :

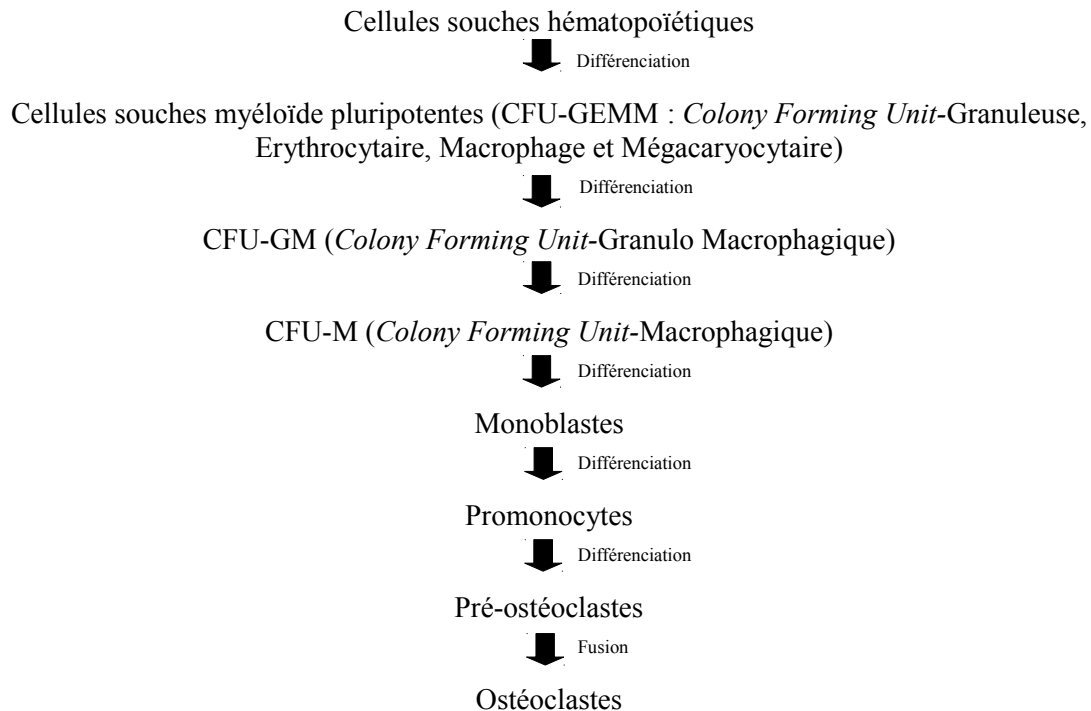
- Leur fonction précise est méconnue.
- Ont une activité métabolique très réduite.
- Ont la capacité de se redifférencier en ostéoblastes pour des besoins tissulaires.
- Protègent la matrice osseuse des ostéoclastes ; en effet, ce n'est que quand elles se rétractent que ces derniers peuvent adhérer à la matrice et commencer la résorption.

Cellules dites ostéoformatrices.

I-2-1-4 : Les ostéoclastes

Généralités :

- Origine : Cellules souches hématopoïétiques.



- Morphologie : Grosses cellules multinuclées (jusqu'à 100 microns de diamètre).
- Cellules hautement mobiles.
- Durée de vie d'environ 12 jours chez l'homme. (TERHEYDEN H et coll. 2012)

Localisation au sein du tissu osseux :

À la surface de la matrice osseuse.

Rôle principal :

- Responsables de la résorption osseuse. Elles forment des cavités (lacunes de Howship) dans l'os minéralisé par le biais d'activités ioniques et enzymatiques.

Cellules dites ostéorésorbantes.

I-2-2 : La matrice extracellulaire osseuse

Cette matrice correspond à la partie du tissu osseux entourant les cellules citées ci-dessus.

Elle comporte une partie organique et une partie minérale.

I-2-2-1 : La matrice extracellulaire organique

Généralités :

Elle représente environ 35% du poids sec osseux.

Composition :

- Contient, approximativement, 90% de collagène et 10% de protéines non collagéniques (détaillées dans le tableau ci-dessous).

Protéines organiques du tissu osseux	Quantité au sein de la matrice osseuse organique (en %)	Fonctions
Collagène de type I	90	Principale protéine, oriente les forces.
Collagène de type V, VIII, XII	<1	Associés au type I pour contrôler la structure des fibres collagènes.
Ostéocalcine	1,5	Liaison à l'hydroxyapatite.
Ostéonectine	2,5	Liaison au calcium.
Ostéopontine	0,2	Liaison au calcium et aux cellules.
Sialoprotéine osseuse	1	Liaison au calcium et aux cellules.
Thrombospondine	0,2	Liaison au calcium, à l'ostéonectine et aux cellules.
PS-S1, biglycane	1	Module l'organisation de la matrice.
PS-S2, Décorine	0,2	Module l'organisation de la matrice et la formation des fibres de collagène. Liaison avec TGF- β et contrôle son activité.
Facteurs de croissance osseux	<0,1	Régulation entre formation et résorption osseuse. Initie la cicatrisation osseuse après un traumatisme osseux.

Tableau 1 : Composés organiques contenus dans le tissu osseux.

(D'après Sandberg modifié par Lind M) (KOSKIEVIC J et coll. 2003)

Rôles principaux :

- Assure le maintien des cellules au sein d'une maille de protéines extracellulaires.
- Intervient dans le métabolisme et la régulation cellulaire.

I-2-2-2 : La matrice extracellulaire inorganique

Généralités :

Représente environ 65% du poids sec osseux.

Composition :

- Contient 99% du calcium, 85% du phosphore et 40 à 60% du sodium et du magnésium présents dans l'organisme humain.
- Cette matrice est principalement constituée de cristaux d'hydroxyapatite et de carbonate de calcium.

Rôles principaux :

- Assure le métabolisme phosphocalcique.
- Mécanique, confère à l'os sa résistance.

Malgré une apparente immobilité, le tissu osseux est, dans les conditions physiologiques, l'objet d'un perpétuel renouvellement sous l'influence de facteurs biologiques et mécaniques.

I-3 : Remodelage osseux

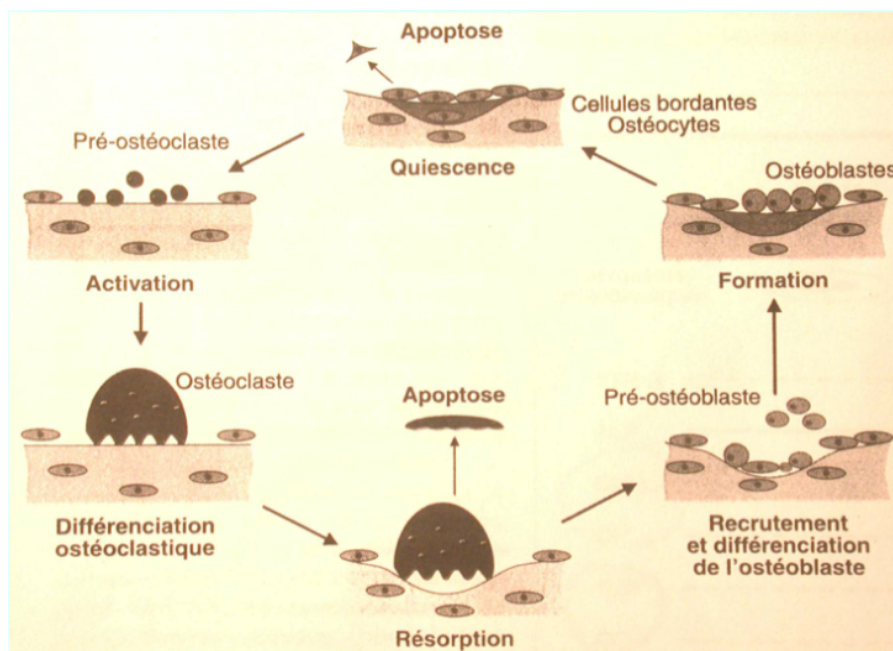
I-3-1 : Généralités

En 1964, Frost décrit pour la première fois le remaniement osseux.

Ce remodelage permanent, dans lequel s'intriquent la résorption et la formation osseuse, s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage (UFR). L'os contient des millions d'UFR mobiles progressant dans le tissu osseux, les ostéoclastes étant à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière.

Les activités de ces deux populations cellulaires sont couplées dans l'espace et dans le temps, ce qui permet de conserver l'architecture et la quantité d'os à chaque instant, ceci correspond à la notion de « balance osseuse ».

Chaque UFR obéit à une séquence précise appelée cycle de remodelage, composé de quatre phases. Ce cycle dure environ quatre mois chez l'homme.



Iconographie 2 : Chronologie du remaniement osseux. (MARIE P 2001)

I-3-1-1 : Activation

La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui sous l'action de facteurs dits ostéorésorbants (PTH, vitamine D3 et prostaglandine E2) se rétractent et laissent place à des précurseurs ostéoclastiques (promonocytes).

Ces facteurs ostéorésorbants vont permettre aux ostéoblastes de sécréter RANK-L (ligand du récepteur RANK présent sur les précurseurs ostéoclastiques) et OPG (ostéoprotégérine).

En se liant à RANK, RANK L va permettre aux précurseurs ostéoclastiques de se différencier en ostéoclastes actifs.

En se liant à RANK-L, OPG l'empêche de se fixer à RANK et donc lutte contre la différenciation ostéoclastique.

Les ostéoblastes régulent donc le nombre d'ostéoclastes actifs.

Le ratio RANK L et OPG peut être modulé par diverses molécules agissant sur les ostéoblastes, un déséquilibre engendrerait une ostéopénie ou une ostéopétrose.

(TERHEYDEN H et coll. 2012)

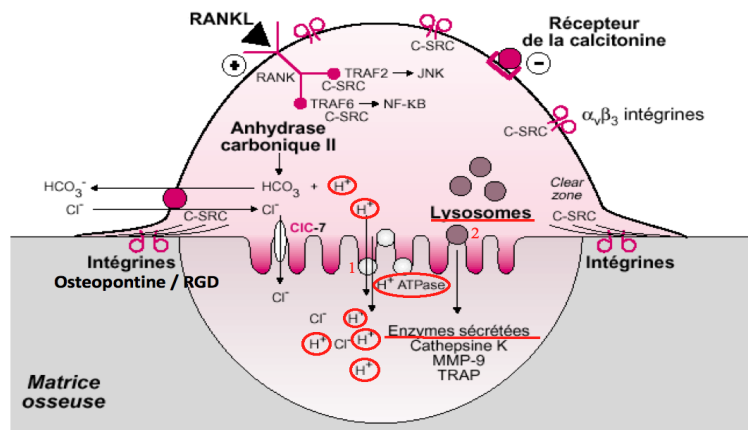
D'autres facteurs (cytokines, facteurs de croissance,...) vont également participer à ce processus complexe de différenciation.

I-3-1-2 : Résorption

Les ostéoclastes, maintenant différenciés et actifs, adhèrent à la matrice osseuse et la résorbent en formant les lacunes de Howship.

Cette résorption se déroule selon deux étapes :

- Dissolution de la matrice minérale par acidification du milieu à l'aide des pompes à protons qui diminuent le pH.
- Dégradation de la matrice organique mise à nue à l'aide d'enzymes protéolytiques lysosomiales (collagénase, métalloprotéinase,...) déversées par les ostéoclastes.



Iconographie 3 : Résorption : Voies d'activité de l'ostéoclaste. (NANCI A 2003)

I-3-1-3 : Inversion

Une fois la lacune achevée, les ostéoclastes meurent par apoptose.

Les cellules ostéoprogénitrices, à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune, se divisent et se différencient en ostéoblastes pendant que les macrophages lissent le fond de la lacune.

I-3-1-4 : Formation

Les ostéoblastes peuvent détecter la surface de la lacune en créant des pseudopodes cytoplasmiques et connaître la quantité d'os nécessaire à recréer pour combler le défaut. (TERHEYDEN H et coll. 2012)

La formation osseuse peut être décrite en deux temps :

- Les ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice extracellulaire organique, le tissu ostéoïde (collagène de type I, ostéocalcine,...)

- La minéralisation de ce dernier débute à la jonction tissu ostéoïde/tissu minéralisé, le front de minéralisation.

Entre autres, les ostéoblastes synthétisent de la phosphatase alcaline qui possède une action contre les inhibiteurs de la minéralisation, les esters phosphoriques, et de l'ostéocalcine qui augmente la concentration locale de calcium.

Enfin les ostéoblastes mourront par apoptose ou deviendront des ostéocytes ou des cellules osseuses bordantes.

I-3-1-5 : Quiescence

La surface osseuse se retrouve dans une situation semblable à celle d'origine.

Cet état de veille va durer jusqu'au déclenchement d'un nouveau cycle de remodelage par stimulus mécanique, systémique ou local. (SOUEIDAN A et coll. 2000) Un traumatisme osseux (fracture, extraction dentaire,...) est, par exemple, un événement aboutissant au remodelage osseux.

I-4 : Cicatrisation osseuse

I-4-1 : Généralités

Lors d'une perte de substance, deux réactions sont possibles.

La réparation :

Restauration du tissu sans obtenir sa structure ou fonction d'origine; il en résulte un tissu cicatriciel.

(MONNET-CORTI V et coll. 2005)

La régénération :

Restauration aboutissant à la formation d'un tissu en tous points identique à celui d'origine ; il en résulte un tissu néoformé.

(MONNET-CORTI V et coll. 2005)

L'os alvéolaire peut s'autorégénérer si la perte de substance est réduite.

Une perte de volume plus ou moins importante est tout de même inévitable selon l'importance de la lésion. Celle-ci dépend principalement de deux paramètres :

- L'importance de la surface périostée (utile pour la signalisation) et de la corticale restante (utile en tant que support).

- Les contraintes locales. (NEFUSSI JR 2012)

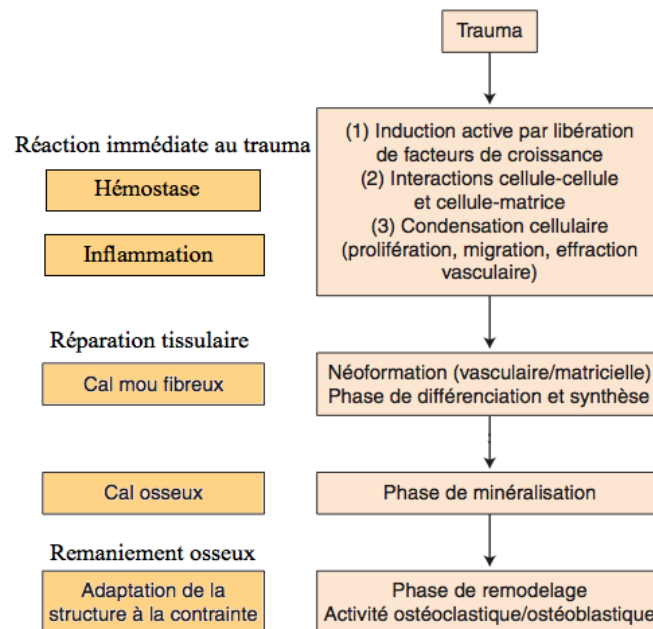
On sait, en effet, que l'os alvéolaire est maintenu grâce aux stimuli mécaniques que lui transmettent les dents lors de la mastication ; or une fois les dents avulsées, ces contraintes sont plus ou moins abolies et la fonte osseuse est inéluctable.

I-4-2 : Régénération alvéolaire après avulsion dentaire simple

En 1969, Amler M.H. fut l'un des premiers à étudier les phénomènes intervenant lors de la fermeture d'une alvéole après extraction dentaire. (AMLER MH 1969)

C'est un processus biologique complexe, qui se voit succéder un certain nombre d'étapes permettant l'arrivée sur le site de cellules, leur multiplication, leur différenciation puis leur expression phénotypique propre, le tout aboutissant au dépôt d'une matrice extracellulaire spécifique du tissu lésé. (COLOMBIER ML et coll. 2005)

Le mécanisme de cicatrisation osseuse se met en place en trois étapes dans ce type d'os d'origine membranaire.



Iconographie 4 : Réaction au traumatisme. (Schéma modifié) (NEFUSSI JR 2012)

I-4-2-1 : Réaction immédiate au traumatisme

À JO

Un caillot sanguin se forme au fond de l'alvéole. Celui-ci est initié suite à l'effraction vasculaire qui entraîne la libération de facteurs par les plaquettes transformant le fibrinogène en fibrine (phase hémostatique).

Il est ensuite envahi par un infiltrat inflammatoire non spécifique, c'est la détersion de la plaie (phase inflammatoire).

Les cellules souches présentes se multiplient et vont se différencier par la suite en fibroblastes, ostéoblastes et chondroblastes.

I-4-2-2 : Réparation tissulaire

À J2

Un tissu de granulation ou cicatriciel remplace le caillot du fait de l'activité fibroblastique et de la prolifération des capillaires à la périphérie de la plaie apportant de nouveaux éléments cellulaires et moléculaires.

Ce tissu renferme un grand nombre de cellules ostéoprogénitrices ainsi que des cellules résiduelles provenant du caillot, de l'infiltrat inflammatoire, du périoste et des espaces médullaires.^(NEFUSSI JR. 2012)

Du fait de la différenciation ostéogénique des cellules ostéoprogénitrices, le tissu acquiert une compétence ostéogénique.

À J7

Des ostéoclastes commencent à résorber les séquestres osseux présents.

La matrice ostéoïde se forme au fur et à mesure sous l'action des ostéoblastes le long des parois et au fond de l'alvéole.

À J21

Un tissu conjonctif jeune vascularisé remplace petit à petit le tissu de granulation notamment du fait de l'activité des fibroblastes qui transforment les fibrilles de collagène en fibres.

Les ostéoblastes continuent de proliférer sur le site et de créer la matrice ostéoïde qui comble de plus en plus le défaut osseux.

À J24

La minéralisation de la matrice ostéoïde commence à être observable histologiquement.

À S8

Après cette minéralisation, on obtient un os immature.

I-4-2-3 : Remaniement osseux

L'os immature va être remanié petit à petit en tissu osseux lamellaire par phases de résorption et de reconstitution pendant plusieurs mois.

La durée du remaniement dépend de la taille du défaut, de l'intervention, de la technique chirurgicale employée,...

Le but du remaniement est que l'os devienne fonctionnel et soit en harmonie avec les contraintes mécaniques locales qu'il devra subir.

Les os d'origine enchondrale présentent une étape de plus lors de la réparation tissulaire, la chondrogenèse. On observe un stade cartilagineux avant le stade osseux.

Bien qu'en théorie la cicatrisation soit présentée comme la succession d'étapes distinctes, dans la réalité, on constate que ces différentes phases de la reconstruction osseuse se superposent dans le temps.

Lorsqu'un défaut osseux est trop important et que sa régénération ne peut pas avoir lieu ou est insuffisante, un recours aux techniques d'augmentation osseuse est nécessaire. Dans le cas contraire, l'espace sera comblé par un tissu fibreux ne possédant pas les propriétés du tissu osseux.

I-5 : Moyens actuels d'augmentation du volume osseux en cas de défaut critique

Actuellement, trois techniques sont plus ou moins couramment utilisées pour augmenter le volume osseux.

I-5-1 : Greffes osseuses

I-5-1-1 : Un peu d'histoire

En 1668 : Document relatant la première greffe osseuse chez l'homme qu'aurait réalisé peu auparavant le hollandais Job Van Meekeren.

Il aurait greffé un morceau de crâne de chien sur un soldat. Ce serait donc la première xéno greffe.

En 1821 : Première greffe osseuse de type autogène, réalisée par l'allemand Philipp Von Walter.

En 1867 : Parution du « Traité de la régénération des os », ouvrage du français Louis Ollier où l'on retrouve la première méthodologie de greffe osseuse.

On lui doit également les termes « allogreffe », « autogène » et « xéno greffe ».

En 1879 : Première greffe osseuse de type allogène, réalisée chez un enfant par l'écossais William Mac Ewen.

En 1915 : L'américain Albee formule les règles d'utilisation des autogreffes osseuses. (DE BOER HH 1988)

Les greffes osseuses sont aujourd'hui courantes, notamment depuis les années 1950 pour les allogreffes du fait de l'avènement des techniques de congélation.

I-5-1-2 : Propriétés des matériaux de comblement osseux

Le but est d'utiliser des matériaux biocompatibles et non toxiques afin d'obtenir à long terme un tissu osseux assurant une fonction métabolique, protectrice et mécanique.

Les matériaux destinés à être implantés pour combler un défaut intraosseux doivent respecter, dans l'idéal théorique, les mécanismes correspondant au tissu qu'ils remplacent.

I-5-1-2-1 : L'ostéogenèse

Un matériau ostéogénique contient des cellules capables de former de l'os directement à condition que leur vascularisation soit maintenue. (KHOURY G, KHOURY E et coll. 2010)

Exemple :

La greffe autogène. C'est la seule greffe pouvant être qualifiée d'ostéogénique car elle est mise en place directement suite à son prélèvement, elle contient donc encore des ostéoblastes.

I-5-1-2-2 : L'ostéoinduction

Un matériau ostéoinducteur possède des éléments capables de stimuler l'activité ostéoblastique au niveau du site receveur. Ces éléments permettent la différenciation des CSMs en ostéoblastes. (KHOURY F, ANTOUN H et coll. 2007)

C'est le processus de stimulation de l'ostéogenèse. (MONNET-CORTI V et coll. 2005)

Exemple :

La greffe autogène. Durant sa résorption, elle largue des facteurs de croissance qui favorisent ce phénomène.

C'est à Urist, en 1965, que l'on doit le terme et le concept de l'ostéoinduction.

La capacité d'ostéoinduction d'un facteur est :

- Suggérée in vitro, par l'augmentation du recrutement de la promotion de cellules différenciées (ostéoblastes) ou non (cellules mésenchymateuses).

- Confirmée in vivo chez l'animal, par la formation d'os au niveau de défauts osseux dits de taille critique (c'est-à-dire incapables de se régénérer intrinsèquement) ou par accélération du comblement osseux (autour d'implants, dans des défauts artificiels,...).

- Validée chez l'homme, par sa biocompatibilité et son innocuité et par son aptitude à traiter les séquelles chirurgicales de pathologies du tissu osseux ou à permettre ultérieurement la pose d'implants endo-osseux.

I-5-1-2-3 : L'ostéoconduction

Un matériau ostéoconducteur permet le guidage des éléments cellulaires et vasculaires à partir du lit osseux adjacent à la greffe.

Il est utile notamment pour les CSMs qui sont des cellules dites fixes qui ne se déplacent que par conduction c'est-à-dire via un support. (MONNET-CORTI V et coll. 2005)

Le matériau ostéoconducteur est donc un élément passif.

Tous les types de greffes sont ostéoconducteurs.

I-5-1-3 : Différents types de greffes

Classification selon la nature du donneur et du receveur.

I-5-1-3-1 : L'autogreffe osseuse

C'est un greffon de tissu osseux vivant provenant du patient lui-même.

En chirurgie dentaire, le prélèvement osseux peut se réaliser en intra ou en extrabuccal.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none">- Ostéogénique- Ostéoinductrice- Ostéoconductrice- Biocompatible- Réservoir de facteurs actifs de la cicatrisation osseuse- Facteurs de croissance libérés lors de sa résorption- Revascularisation et consolidation rapide du greffon- Résorption lente (greffon d'origine membranaire)	<ul style="list-style-type: none">- Second site opératoire (morbidité du site)- Temps opératoire augmenté- Risque infectieux augmenté- Quantité d'os limitée- Douloureux- Période de récupération longue- Résorption parfois trop rapide (greffon d'origine enchondrale)- Cicatrice (prélèvement extrabuccal)- Anesthésie générale (prélèvement extrabuccal)- Technique accessible à des praticiens spécialisés

Tableau 2 : Évaluation clinique de l'autogreffe osseuse. (Tableau modifié) (SEBAN A et coll. 2012)

Son incorporation et son remodelage dépendent de plusieurs facteurs locaux et généraux :

- L'origine embryologique :

Un os d'origine membranaire semble se résorber plus lentement qu'un os d'origine enchondrale qui peut parfois se résorber avant d'avoir complètement rempli son devoir.

De plus, il semblerait aussi qu'une homologie embryologique entre le greffon et le site receveur soit un facteur positif d'intégration de la greffe. En effet, la matrice extracellulaire d'un os membranaire diffère qualitativement de celle d'un os d'origine enchondrale. Elles incorporent des facteurs de croissance selon différentes concentrations ce qui expliquerait des propriétés inductrices distinctes. Ainsi la transplantation de matrice osseuse membranaire induit une ossification membranaire alors que celle d'une matrice enchondrale induit une ossification enchondrale. (COLOMBIER ML et coll. 2005)

- La structure osseuse :

Il s'agit de la proportion d'os cortical/spongieux qui semble également être déterminante dans la cicatrisation d'une greffe osseuse d'apposition.

Un greffon cortical sera beaucoup moins perméable à la revascularisation qu'un greffon spongieux, son intégration sera donc plus laborieuse.

- Le taux de survie cellulaire :

Le pouvoir ostéogénique de l'os autogène est dû aux cellules vivantes qu'il transporte.

Une vascularisation rapide est donc nécessaire afin de les maintenir en vie et d'amener de nouvelles cellules nécessaires à l'incorporation de ce greffon.

En 1893, Barth constatait déjà une mort massive des cellules en manque de vascularisation.

(GLICENSTEIN J 2000)

Le rôle du micro environnement est donc un facteur important dont il faut tenir compte lors d'une greffe osseuse autogène.

La greffe autogène a longtemps été privilégiée, en effet, elle répond de façon presque idéale au cahier des charges des matériaux de comblement osseux.

Néanmoins, le développement d'autres types de greffe permet aujourd'hui de pallier aux inconvénients liés aux prélèvements autogènes.

I-5-1-3-2 : L'allogreffe osseuse

C'est un greffon de tissu osseux naturel provenant d'un donneur vivant ou mort qui appartient à la même espèce biologique mais dont le génotype est différent de celui du receveur.

On utilise aujourd'hui uniquement des matrices osseuses dépourvues de moelle osseuse et désépiciées afin de réduire au maximum le risque de transmission d'agents pathogènes.

Suite aux étapes de traitement du greffon (démminéralisation, traitement à l'azote liquide, lyophilisation,...), on obtient trois familles d'os allogénique :

- L'os lyophilisé: les trames minérale et organique sans cellules sont conservées, il s'agit du FDBA (*Freeze-Dried Bone Allograft*).
- L'os déminéralisé: seule la partie protéique de la trame organique est conservée, il s'agit du DFDBA (*Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft*).
- L'os délipidé-déprotéiné : seule la trame minérale avec des résidus collagéniques est conservée.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none">- Un seul site opératoire (diminution des risques post-opératoires, du temps interventionnel et de cicatrisation)- Disponible en quantité non limitée- Facilité de conservation- Forme et taille standardisées des blocs corticospongieux et des particules- Totalement résorbable après néoformation osseuse	<ul style="list-style-type: none">- Presque exclusivement ostéoconductrice (non ostéogénique ; propriétés ostéoinductives limitées)- Propriétés mécaniques variables selon le traitement et l'origine- Pas de cellules osseuses vivantes donc régénération osseuse plus longue- Risque d'infection- Risque (minime) de transmission d'agents pathogènes (exemple : transmission VIH évaluée à 1/2,8 milliard pour le DFDBA. (COLOMBIER ML et coll. 2005))- Risque (minime) de rejet- Risque de résorption rapide- Procédure de manipulation lourde- Traçabilité lourde

Tableau 3 : Évaluation clinique de l'allogreffe osseuse. (Tableau modifié) (SEBAN A et coll. 2012)

L'ensemble des traitements modifiant les propriétés des différentes greffes allogéniques, les différents procédés de stérilisation utilisés et les propriétés intrinsèques du greffon variant selon le sujet donneur sont des facteurs causant une grande variabilité à promouvoir la formation osseuse des greffes allogéniques chez l'animal comme chez l'homme.

I-5-1-3-3 : La xéno greffe osseuse

C'est un greffon de tissu osseux naturel provenant d'un donneur appartenant à une espèce différente de celle du receveur.

D'origine principalement bovine, équine ou corallienne, ce greffon subit un traitement thermique visant, entre autres, à éliminer la trame organique et donc tout caractère immunogène, il n'est donc constitué que de la partie minérale de l'os.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> - Un seul site opératoire (diminution des risques post-opératoires, du temps interventionnel et de cicatrisation) - Disponible en quantité non limitée - Facilité de conservation 	<ul style="list-style-type: none"> - Exclusivement ostéoconductrice (non ostéogénique, non ostéoinductrice) - Risque d'infection - Risque (minime) de transmission d'agents pathogènes - Risque (minime) d'une réaction immunologique - Résorption très lente - Souvent partiellement résorbable ce qui peut nuire à la qualité de l'os néoformé - Traçabilité lourde

Tableau 4 : Évaluation clinique de la xéno greffe osseuse. (Tableau modifié) (SEBAN A et coll. 2012)

I-5-1-3-4 : La greffe alloplastique

Il s'agit d'une greffe de matériel synthétique.

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> - Biocompatible - Un seul site opératoire (diminution des risques post-opératoires, du temps interventionnel et de cicatrisation) - Disponible en quantité non limitée - Aucun risque de transmission d'agents pathogènes - Aucun risque immunologique 	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement ostéoconductrice (non ostéogénique, non ostéoinductrice) - Nombreuses variétés donc des inconvénients mécaniques et biologiques divers.

Tableau 5 : Évaluation clinique de la greffe alloplastique. (Tableau modifié) (SEBAN A et coll. 2012)

I-5-2 : Régénération osseuse guidée (ROG)

En 1988, Dahlin proposa le concept de régénération osseuse guidée.

Cette technique permet l'augmentation du volume osseux dans des espaces maintenus par une membrane.

La membrane empêche la migration épithéliale dans le défaut. La régénération du tissu osseux peut donc s'étendre sans que l'espace soit envahi par du tissu épithélial plus rapide à se régénérer. C'est le principe d'exclusion tissulaire.

Les membranes utilisées peuvent être résorbables ou non ; si elles ne le sont pas, une seconde intervention est nécessaire.

Elles sont faites de biomatériaux biologiques (collagène,...) ou synthétiques (titane, acide polyglycolique polylactique,...) biocompatibles pouvant être modulés sous forme de membrane.

La ROG peut être combinée avec une greffe osseuse insérée dans l'espace protégé.

Elle est délicate à mettre en place et présente plusieurs risques (exposition de membrane, infection, augmentation osseuse insuffisante,...). La durée du traitement est relativement importante.

I-5-3 : Distraction osseuse alvéolaire

En 1989, Gavril Abramovitch Ilizarov définit les principes de cette technique actuellement utilisée.

Cette technique soumet un défaut osseux existant ou créé à des forces d'étirement afin d'utiliser la capacité de l'os à former, sous l'effet de contraintes progressives, un nouveau tissu osseux.

La distraction utilise donc le principe de l'élongation du cal mou.

Un cal mou se forme en première intention lors de toutes réparations de défauts osseux. Une mécanique est mise en œuvre pour empêcher cette matrice de se figer dans un état statique. Cette élongation est donc assurée par une force mécanique qui va jouer le rôle d'une induction lente et dynamique.

C'est la seule thérapeutique qui utilise le potentiel réparateur de l'organisme d'une façon dynamique.

Sa mise en œuvre chirurgicale est délicate et le matériel peut être encombrant pour le patient, elle est réservée à certaines indications bien précises.

Dans le champ de la dentisterie, ces moyens d'augmentation du volume osseux induisent la régénération osseuse dans l'optique d'une réhabilitation prothétique optimale. Elles sont particulièrement indispensables dans le domaine de l'implantologie ; le succès implantaire est entièrement dépendant du niveau osseux, celui-ci permettant l'ostéointégration tant recherchée.

I-6 : Ostéointégration

« C'est la jonction anatomique et fonctionnelle directe entre l'os vivant remanié et la surface de l'implant mis en charge » ; Bränemark.

En 1965, Bränemark fut une découverte révolutionnaire. Il implanta une micro caméra au sein d'une fracture osseuse pour en observer la cicatrisation mais celle-ci s'intégra dans l'os.

L'auteur en déduit le potentiel considérable pour l'implantologie orale et définit, en 1977, le protocole aboutissant à ce que l'on nommera l'ostéointégration.

- Matériau biocompatible
- Intervention en deux temps
- Cicatrisation osseuse de 3 à 6 mois avant l'exposition de l'implant
- Chirurgie atraumatique
- Lambeau de pleine épaisseur
- Bloc opératoire stérile avec des règles d'asepsie strictes
- Pas de radiographie de contrôle pendant la cicatrisation
- Une fois la cicatrisation complète, contacts occlusaux autorisés (dents prothétiques en résine acrylique)
- Respect du parodonte : restauration prothétique autorisant la contrôle de plaque

Ces indications sont pour la plupart encore d'actualité. Quelques protocoles plus simplifiés ont néanmoins vu le jour par la suite (exemple : Schroeder, en 1976, pour les implants non enfouis).

En 1986, Albrektsson définit les critères de succès de cette ostéointégration.

- Absence de mobilité clinique de l'implant
- Absence de radioclarité péri-implantaire
- Perte osseuse inférieure à 0,2 mm/an après la première année de mise en charge de l'implant
- Absence de signes et de symptômes cliniques persistants (douleur, infection, neuropathie, paresthésie)

L'implantation d'un matériau synthétique au sein d'une structure si complexe et organisée qu'est l'os ne laisse pas la place au hasard et doit être parfaitement maîtrisée pour aboutir à l'ostéointégration.

Que ce soit la cicatrisation osseuse spontanée, la régénération osseuse induite ou l'ostéointégration, tous impliquent l'intervention d'une multitude de molécules dont font partie les facteurs de croissance.

II- Les facteurs de croissance

II-1 : Présentation des principaux facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des peptides naturels de poids moléculaire peu élevé.

Ils sont actifs à des concentrations de l'ordre du ng/mL.

Ils ont une action principalement autocrine*₁ ou paracrine*₂, rarement endocrine*₃ (mode d'action de prédilection des hormones).

*₁Autocrine : Action sur le type cellulaire sécréteur

*₂Paracrine : Action sur des types cellulaires différents du type cellulaire sécréteur situés à proximité

*₃Endocrine : Action lointaine après transport par voie sanguine

II-1-1 : Platelet derived growth factor

Abréviation : PDGF

Composition : Formé de deux chaînes polypeptidiques liées entre elles par des ponts disulfures, codées par des gènes différents.

Isoformes : Quatre homodimères : PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC, PDGF-DD; et un hétérodimère : PDGF-AB
PDGF-AA semble avoir une activité inférieure à PDGF-BB et AB.

Masse moléculaire : 30 000 Da

Type de récepteur : Tyrosine kinase

Produit par : Plaquettes sanguines (surtout pour PDGF-BB et AB), fibroblastes, cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, monocytes et lors de la dégradation de la matrice osseuse

Cellules cibles : Ostéoblastes, fibroblastes, macrophages, cellules mésenchymateuses et cellules endothéliales

- Rôles :
- A un puissant effet mitogène sur les CSMs, les ostéoblastes, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales. Il participe donc à l'angiogenèse.
Il stimule la prolifération par accélération du cycle cellulaire et par induction des cellules au repos vers la portion proliférative du cycle cellulaire. C'est un facteur de compétence. (KOSKIEVIC J et coll. 2003)
 - A un effet chimiotactique sur les CSMs, les ostéoblastes, les macrophages, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses.
 - Participe à l'augmentation du nombre d'ostéoclastes. (GRAGEDA E 2004)

(Une liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de PDGF sur les cellules de la lignée ostéogénique a été réalisée. (Annexe 1))

Dans le cadre de la régénération osseuse, les résultats des études in vitro ne permettent pas d'affirmer si ce facteur favorise la régénération et/ou la résorption osseuse. (DISS A et coll. 2003)

Remarque : En 1974, Ross décrit pour la première fois un dérivé plaquettaire susceptible d'accélérer la prolifération des cellules musculaires lisses des artères chez le singe : le *platelet derived growth factor*. (LYNCH SE et coll. 2008)

II-1-2 : Transforming growth factor

Ces facteurs de croissance sont nommés ainsi car ils ont été isolés pour la première fois dans certains tissus tumoraux (sarcomes).

Ces facteurs de croissance correspondent à une superfamille dont les mieux caractérisés sont :

- *Transforming growth factor α*
- *Transforming growth factor β*
- *Bone morphogenetic protein (BMP)* (de 2 à 9)

On s'intéressera principalement au *Transforming growth factor β* , celui-ci ayant un intérêt plus important dans le tissu osseux que *Transforming growth factor α* .

BMP est détaillé par la suite.

Abréviation : TGF- β

Composition : Formé de deux chaînes polypeptidiques liées entre elles par des ponts disulfures.

Isoformes : TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 (représentés chez les mammifères), TGF- β 4 et TGF- β 5

TGF- β 1 et TGF- β 2 sont des homodimères mais existent aussi sous forme d'hétérodimère TGF- β 1.2.

TGF- β 1 est huit fois plus abondant que TGF- β 2 dans le tissu osseux.

Masse moléculaire : 25 000 Da

Type de récepteur : Sérine/Thréonine kinase

Produit par : Plaquettes sanguines, macrophages, ostéoblastes, fibroblastes et lors de la dégradation de la matrice osseuse

Cellules cibles : Cellules souches, ostéoblastes, fibroblastes, monocytes, chondrocytes, leucocytes et lymphocytes

Rôles : - Est un régulateur majeur de la réplication et de la différenciation cellulaire.
(DISS A et coll. 2003)

- A un effet pléiotropique. En effet, on observe des effets variables sur les cellules osseuses en fonction de leur état de différenciation, des conditions de culture, de sa propre concentration et de son temps d'application sur le site.

(DISS A et coll. 2003)

Il semble qu'il peut stimuler la prolifération des ostéoblastes tout aussi facilement qu'il peut l'inhiber.

Certaines actions sont quand même à noter, TGF- β :

- Est impliqué dans la différenciation des CSMs.

- Stimule la synthèse des composants de la matrice extracellulaire par les ostéoblastes différenciés (collagène osseux, fibronectine,...) et diminue la synthèse des protéinases comme la collagénase,...

- Peut être mitogène pour les CSMs, les pré-ostéoblastes, les ostéoblastes, les fibroblastes et les chondrocytes. C'est un facteur de compétence.

- Est chimiotactique pour les pré-ostéoblastes, les fibroblastes, les ostéoclastes, les macrophages, les monocytes et les cellules neutrophiles.

- Stimule l'angiogenèse.

- Peut diminuer la résorption osseuse en induisant l'apoptose des ostéoclastes.

(GRAGEDA E 2004)

(Une liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de TGF- β sur les cellules de la lignée ostéogénique a été réalisée. (Annexe 2))

Remarques : - Découvert au début des années 1980.

- Facteur de croissance le plus abondant au niveau osseux avec l'*insulin growth factor*.

II-1-3 : Insulin-like growth factor

Abréviation : IGF

Composition : Formé d'une unique chaîne polypeptidique.

Isoformes : IGF-I et IGF-II

Dans la matrice osseuse humaine, IGF-I est 10 à 20 fois moins abondant que IGF-II mais 4 à 7 fois plus puissant que ce dernier.

Masse moléculaire : 7 649 Da et 7 471 Da (respectivement)

Type de récepteur : Tyrosine kinase (ce récepteur a de 2 à 50 fois moins d'affinité avec IGF-II qu'avec IGF-I.)

Produit par : Plaquettes sanguines, plasma, macrophages, ostéoblastes, fibroblastes, et lors de la dégradation de la matrice osseuse

Cellules cibles : Ostéoblastes, fibroblastes et monocytes

- Rôles :
- Améliore la fonction des ostéoblastes différenciés en augmentant l'expression du collagène type I, la synthèse des protéines non collagéniques et le taux d'apposition de la matrice osseuse. (GRAGEDA E 2004)
 - A un effet positif mineur sur la prolifération des ostéoblastes. (GRAGEDA E 2004)
C'est un facteur de progression.
 - Inhibe la dégradation de collagène via l'inhibition de l'expression de la collagénase par les ostéoblastes. (KOSKIEVIC J et coll. 2003)
 - Régule la différenciation des pré-chondroblastes dans la croissance endochondrale et la croissance des tissus somatiques. (KOSKIEVIC J et coll. 2003)

(Une liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de IGF sur les cellules de la lignée ostéogénique a été réalisée. (Annexe 3))

- Remarques:
- Facteur de croissance le plus abondant au niveau osseux avec TGF- β .
 - IGF circule à l'état naturel dans le sang, et possède donc, en plus du mode d'action autocrine et paracrine des facteurs de croissance, un mode d'action endocrine.

II-1-4 : Epidermal growth factor

Abréviation : EGF

Composition : Formé d'une unique chaîne polypeptidique.

Isoformes : Non

Masse moléculaire : 5 400 Da

Type de récepteur : Tyrosine kinase

Produit par : Plaquettes sanguines, macrophages, cellules épithéliales et glandes salivaires sous-maxillaires

Cellules cibles : Fibroblastes, cellules épithéliales et cellules mésenchymateuses

Rôles :

- A un effet mitogène sur les cellules épithéliales, les kératinocytes et les fibroblastes.
- A un effet chimiotactique sur les cellules épithéliales et les fibroblastes.
- A peu d'effet sur les ostéoblastes, in vivo.
- Semble participer à la résorption osseuse.

(Une liste non exhaustive d'études in vitro sur les rôles de EGF sur les cellules de la lignée ostéogénique a été réalisée. Les études in vivo sont quasiment inexistantes. (Annexe 4))

Remarques :

- Décrit pour la première fois en 1962 par Cohen. (KOSKIEVIC J et coll. 2003)
- Nommé parfois « urogastrone ».

II-1-5 : Platelet derived-endothelial cell growth factor

Abréviation : PD-ECGF

Composition : Formé d'une unique chaîne polypeptidique.

Isoformes : Non

Masse moléculaire : 45 000 Da

Type de récepteur : Tyrosine kinase

Produit par : Plaquettes sanguines

Cellules cibles : Cellules endothéliales

Rôles :

- Stimule la prolifération et la croissance des cellules endothéliales.
- Est chimiotactique pour les cellules endothéliales.
- Est un facteur essentiel de l'angiogenèse physiologique.
- A un rôle important dans l'angiogenèse lors des processus tumoraux.

(Aucune liste d'études sur les rôles de PD-ECGF sur les cellules de la lignée ostéogénique n'a pu être réalisée puisqu'il n'agit que sur les cellules endothéliales.)

Remarque : De découverte récente, il fut cloné pour la première fois par Hagiwara en 1991.
(HAGIWARA K et coll. 1991)

II-1-6 : Vascular endothelial growth factor

Abréviation : VEGF

Composition : Formé de deux chaînes polypeptidiques.

Isoformes : VEGF-A à D et PlGF

Masse moléculaire : 45 000 Da

Type de récepteur : Tyrosine kinase

Produit par : Plaquettes sanguines, cellules endothéliales, macrophages, fibroblastes et cellules épithéliales

Cellules cibles : Cellules endothéliales

Rôles :

- Agit sur la prolifération, la migration et la différenciation des cellules endothéliales notamment dans un environnement hypoxique.
- Est le plus puissant facteur de croissance angiogénique.
- Est relargué par les cellules tumorales en culture, il participe à l'angiogenèse lors des processus tumoraux.

(Aucune liste d'études sur les rôles de VEGF sur les cellules de la lignée ostéogénique n'a pu être réalisée puisqu'il n'agit que sur les cellules endothéliales.)

Remarque : L'expression de VEGF est induite par de nombreux facteurs de croissance et cytokines mais le stimulus le plus puissant reste l'hypoxie. (BROGI E et coll. 1994)

II-1-7 : Fibroblast growth factor

Abréviation : FGF

Composition : Formé d'une unique chaîne polypeptidique.

Isoformes : Une vingtaine de membres, les plus connus étant : FGF-I = aFGF et FGF-II = bFGF (a pour acide, b pour basique).
FGF-II a une action plus puissante que FGF-I.

Masse moléculaire : 15 000 Da et entre 16 et 18 000 Da (respectivement)

Type de récepteur : Tyrosine kinase

Produit par : Cellules endothéliales (surtout pour FGF-I), ostéoblastes (surtout pour FGF-II), macrophages, fibroblastes et lors de la dégradation de la matrice osseuse

Cellules cibles : Cellules endothéliales, fibroblastes, ostéoblastes et macrophages

Rôles :
- Stimule la prolifération et la migration des fibroblastes, des ostéoblastes et des cellules endothéliales. C'est un facteur de compétence. (DISS A et coll. 2003)

- Participe à l'angiogenèse.

(Une liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de FGF sur les cellules de la lignée ostéogénique a été réalisée. (Annexe 5))

Remarque : Ce n'est pas un facteur de croissance plaquettaire.

II-1-8 : Bone morphogenetic protein

Abréviation : BMP

Composition : Formée de deux polypeptides liés par un unique pont disulfure.

Isoformes : BMP-1 à 30 (JUNG RE et coll. 2008)

Masse moléculaire : 30 à 38 000 Da

Type de récepteur : Sérine/thréonine kinase

Produit par : Ostéoblastes, ostéoclastes et lors de la dégradation de la matrice osseuse

Cellules cibles : Cellules mésenchymateuses

Rôles :
- Est, avant tout, un facteur de différenciation. (DISS A et coll. 2003)
Il stimule notamment la différenciation des CSMs en chondroblastes et ostéoblastes.

- Participe à l'angiogenèse.

Remarques : - Nommé en 1965 par Urist.

- Les BMPs (de 2 à 9) appartiennent à la superfamille des TGFs.

- Sur l'ensemble des BMPs, seules BMP-2, 3, 4, et 7, 9, 14 semblent avoir un potentiel ostéinducteur intéressant.

- BMP-14 se nomme en général GDF-5 (*Growth differentiation factor-5*).

- Ce n'est pas un facteur de croissance plaquettaire.

(Une liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de BMP sur les cellules de la lignée ostéogénique a été réalisée. (Annexe 6))

		PDGF	TGF- β	IGF	ECF	PD-ECGF	VEGF	FGF	BMP
Cellules souches	Prolifération	+	+						
	Différenciation		+						+
Ostéoblastes	Prolifération	+	+	+	+			+	+
	Chimiotactisme	+		+				+	
	Sécrétion de la MEC*	-	+	+				+/-	
	Minéralisation de la MEC	+							
Ostéoclastes	Prolifération	+							
	Résorption		-		+				
Angiogenèse		+	+			+	+	+	+
Action sur l'os		F/R	F	F	R			F	F

+: Effet positif

-: Effet négatif

F: Stimule la formation osseuse

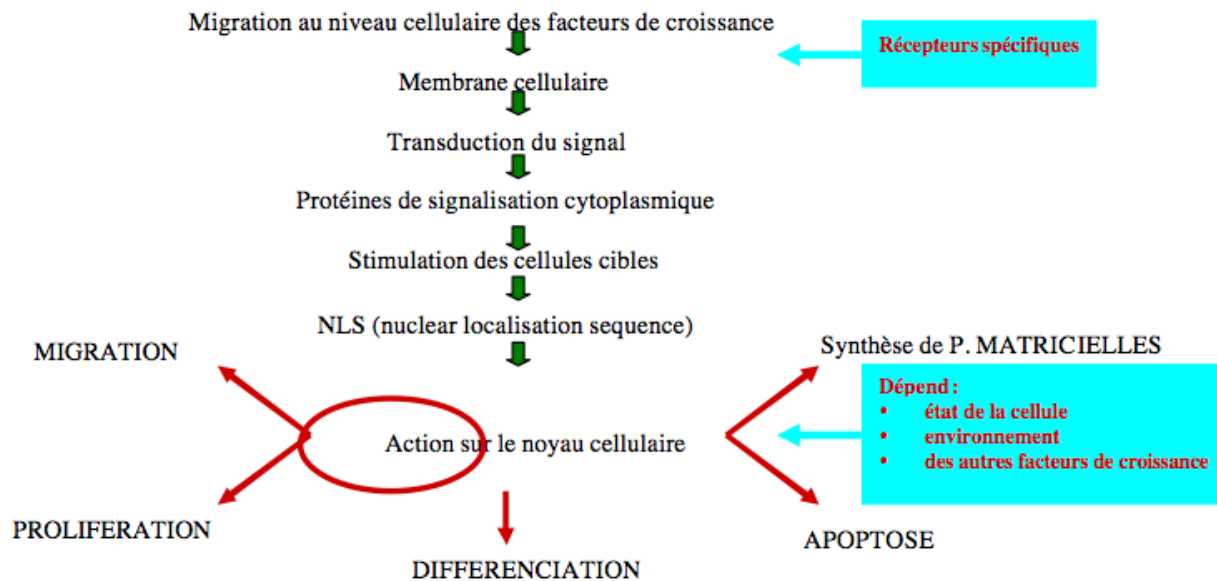
R: Stimule la résorption osseuse

*MEC : Matrice extracellulaire

Tableau 6 : Récapitulatif des actions des principaux facteurs de croissance. (Tableau modifié)

(DISS A et coll. 2003)

II-2 : Mécanismes d'action des facteurs de croissance



Iconographie 5 : Mécanisme d'action des facteurs de croissance sur la cellule (schéma simplifié).

(KOSKIEVIC J et coll. 2003)

Les facteurs de croissance sont captés par des récepteurs spécifiques présents à la surface de cellules cibles.

Cela entraîne un changement de configuration du récepteur transmembranaire qui devient actif et par action enzymatique active le second messager intracellulaire, on parle de transduction.

Ce messager va alors migrer vers le noyau où il va activer, par phosphorylation, des facteurs transcriptionnels qui régulent l'expression génétique de la cellule.

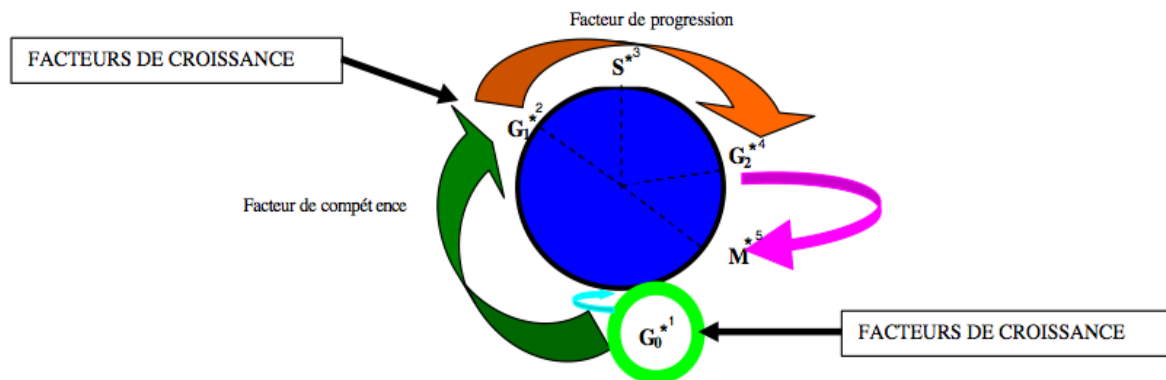
La réponse cellulaire est donc initiée par l'activation de gènes.

Dans le cadre de la régénération osseuse, les facteurs de croissance, injectés seul ou délivrés par un biomatériau, ont différentes actions :

- Stimuler la prolifération des cellules voisines au site lésionnel afin de combler le défaut osseux.

On distingue deux catégories :

- Les facteurs de compétence: Ils font évoluer les cellules en phase de quiescence (phase G_0) vers le début du cycle cellulaire (phase G_1) pendant lequel la cellule croît et se prépare à entrer en mitose.
- Les facteurs de progression: Ils font évoluer les cellules de la phase G_1 vers la phase pendant laquelle la cellule réplique son A.D.N. (phase S).



*1: G_0 : Phase de quiescence (hors du cycle cellulaire).

*2: G_1 : Phase de croissance cellulaire et préparation à la réplication.

*3: S: Phase de réplication de l'A.D.N..

*4: G_2 : Phase de croissance cellulaire et de préparation à la mitose (L'A.D.N. est désormais double).

*5: M: Mitose cellulaire.

Iconographie 6 : Le cycle cellulaire.

(D'après Hartwell LH) (KOSKIEVIC J et coll. 2003)

- Stimuler la différenciation de cellules souches vers un type cellulaire précis ; on parle de facteurs de différenciation.
- Être chimiotactique (migration) pour certains types cellulaires.
- Induire la synthèse de protéines matricielles.
- Induire dans certains cas l'apoptose cellulaire.
- Stimuler l'angiogenèse; celle-ci étant un prérequis pour le déclenchement de l'ostéogenèse.

Les facteurs de croissance sont donc plurifonctionnels. Il faut néanmoins préciser que leurs effets dépendent d'un système complexe de circuits à rétrocontrôles positifs et négatifs; la réponse d'une cellule dépendra de son état, de son environnement et de l'action simultanée d'autres facteurs de croissance.

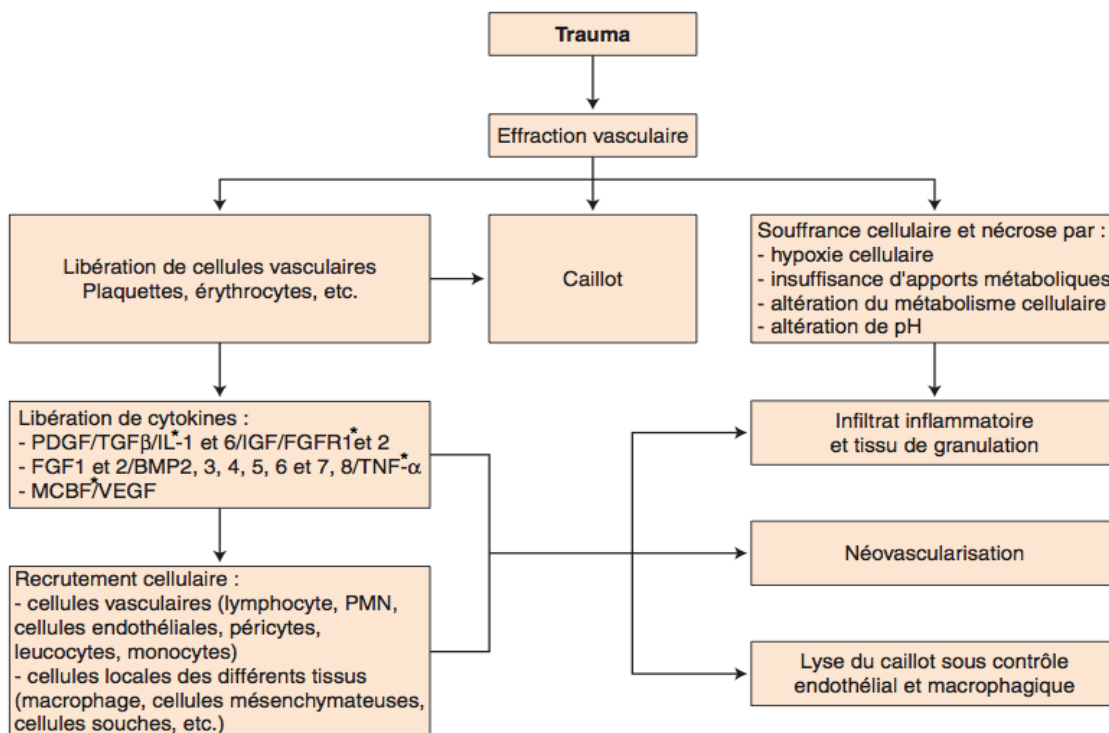
Les facteurs de croissance sont donc des éléments primordiaux à la croissance et à la différenciation des tissus mais aussi à la cicatrisation, processus indispensable à l'ostéointégration.

II-3 : Facteurs de croissance et ostéointégration implantaire

La guérison d'une plaie osseuse autour d'un implant est parfaitement organisée et respecte le mécanisme de réparation de l'organisme propre au tissu osseux.

Comme vu précédemment, les protagonistes de ce mécanisme sont les cellules. Celles-ci sont contrôlées par diverses molécules, qui leur permettent de communiquer, les principales étant les cytokines, les facteurs de croissance et les hormones.

II-3-1 : Réaction immédiate au traumatisme



*IL : Interleukine

*FGFR : *FGF receptor*

*TNF : *Tumor necrosis factor*

*MCBF: *M-CAT binding receptor*

Iconographie 7 : Réaction immédiate au traumatisme. (NEFUSSI JR 2012)

II-3-1-1 : Phase hémostatique

L'hémostase commence suite au traumatisme engendré par le passage du foret implantaire dans l'os puis par l'insertion de l'implant.

Les plaquettes commencent à former un agrégat afin d'arrêter la fuite des vaisseaux lésés.

Stockés en profondeur de la matrice, des facteurs de croissance (BMP, FGF, PDGF, TGF- β , IGF, VEGF) sont démasqués suite à l'écrasement mécanique de celle-ci. Ils sont libérés du fait du clivage de leur liaison avec l'héparine par l'hydrolase héparine provenant des plaquettes du caillot sanguin. (TERHEYDEN H et coll. 2012) Ils deviennent alors solubles et actifs.

Immédiatement après l'implantation, la surface implantaire interagit avec des molécules d'eau et des ions.

Les ions sont suivis par des protéines plasmatiques comme l'albumine, la globuline ou la fibrine.

Le processus d'adsorption des protéines est en effet très efficace, la concentration de protéines sur la surface de l'implant peut être multipliée par 100 par rapport à celle de la solution aqueuse environnante. (TERHEYDEN H et coll. 2012)

Les premières protéines à se lier sont celles présentes en grande quantité dans le sang (telles que l'albumine).

Elles seront lentement remplacées par des protéines ayant des concentrations moins élevées mais une meilleure affinité avec la surface implantaire (comme le vitronectine ou la fibronectine). Il s'agit de l'effet Vroman. (VROMAN L 1962)

Grâce à l'adsorption des protéines, les cellules peuvent s'attacher à la surface de l'implant.

La fibronectine notamment possède des sites pouvant interagir avec de nombreuses cellules via leurs intégrines (protéines d'adhésion des cellules).

La vitronectine, entre autres, liée à la surface métallique, va pouvoir se lier aux plaquettes.

Cette liaison active les plaquettes dont les intégrines passent d'un état de repos à un état actif, ce qui améliore considérablement l'union des plaquettes et la cohésion du caillot.

Les plaquettes peuvent également se lier à la surface implantaire par l'intermédiaire de la fibrine.

Une fois les plaquettes activées, leur dégranulation commence, ce qui signe le début de la phase inflammatoire.

II-3-1-2 : Phase inflammatoire

Du fait de leur dégranulation, les plaquettes libèrent entre autres:

- des cytokines, des facteurs de croissance (PDGF, TGF- β , IGF, EGF, PD-ECGF et VEGF).
- de la bradykinine, qui augmente la perméabilité vasculaire notamment pour les globules blancs.
- de l'histamine, qui va entraîner l'hyperhémie du site et un gonflement.

Le système immunitaire de l'hôte, constitué d'éléments cellulaires (polymorphonucléaires neutrophiles (PMN)) et moléculaires (macrophages), est activé par des molécules non spécifiques d'origine bactérienne.

Les cellules du système immunitaire franchissent la barrière endothéliale principalement par diapédèse. Une fois sorties des vaisseaux, elles migrent par chimiotactisme, attirées notamment par des cytokines pro-inflammatoires (*InterLeukine-8, Tumor Necrosis Factor α*).

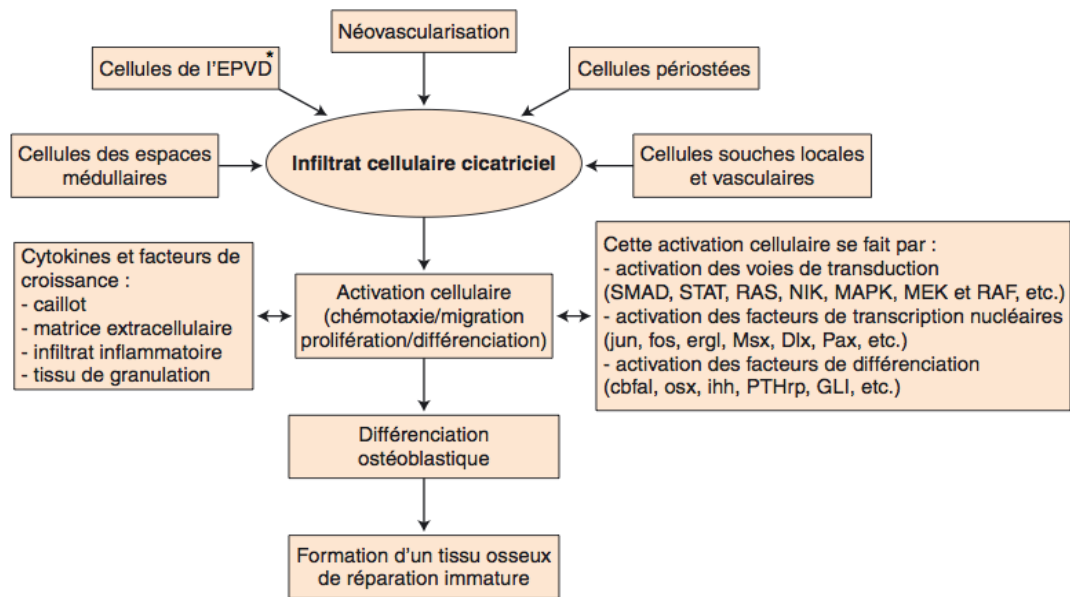
Les PMNs sont vite remplacés par des lymphocytes et des macrophages, attirés sur le site notamment par PDGF.

Le rôle des lymphocytes n'est pas bien défini dans le processus de réparation. Ils semblent éradiquer les anciens neutrophiles et sécréter des cytokines mitogènes et chemoattractives pour les fibroblastes. (TERHEYDEN H et coll. 2012)

Après avoir enlevé les débris tissulaires, les macrophages secrètent des facteurs de croissance: angiogéniques (FGF, VEGF) et fibrogéniques (TGF- β , EGF, FGF)

C'est le début de la phase proliférative.

II-3-2 : Réparation tissulaire



* EPVD : Espace pluripotentiel volumétrique desmodontal

Iconographie 8 : Différentes étapes menant à la différenciation ostéoblastique et à la formation d'un tissu osseux. (NEFUSSI JR 2012)

Cette étape est caractérisée par la formation d'une nouvelle matrice extracellulaire et l'angiogenèse.

En plus d'être sécrété par les macrophages et les plaquettes, d'être libéré de la matrice osseuse suite au traumatisme, chaque facteur de croissance peut être délié de l'héparine par une enzyme protéolytique spécifique (Exemples: PDGF par la thrombine ; VEGF par la plasmine ; TGF- β par plusieurs protéases à sérine). (TERHEYDEN H et coll. 2012)

Des protéines peuvent aussi se lier à l'héparine ou aux facteurs de croissance, ce qui permet de les laisser libres.

Les fibroblastes migrent par chimiotactisme dans le caillot sanguin du fait de l'action des facteurs de croissance (TGF- β , bFGF,...). Ces cellules se forment un tunnel en fabriquant des métalloprotéinases matricielles qui dégradent la matrice de fibrine du sang.

TGF- β et EGF, principalement, initient également la différenciation des cellules souches en fibroblastes et la prolifération de ces derniers.

Pour remplacer les débris du caillot, ils produisent de la fibronectine, du collagène, de la vitronectine, et autres protéoglycans. Un tissu de granulation se forme.

En parallèle, l'angiogenèse est stimulée par l'hypoxie.

L'hypoxie attire les macrophages capables de survivre dans un milieu manquant d'oxygène.

Ils libèrent, avec les plaquettes, VEGF qui stimule la production et le rapatriement des précurseurs des cellules endothéliales.

En effet, en réponse à VEGF, les péricytes se détachent des parois extérieures des vaisseaux, puis donnent naissance à de nouveaux précurseurs endothéliaux qui migrent par chimiotactisme dans la plaie. (TERHEYDEN H et coll. 2012) Puis, ils prolifèrent pour former des vaisseaux qui se connecteront à ceux existants dans l'environnement proche. Le but est qu'une nouvelle boucle se forme afin de recréer une circulation sanguine.

A cet instant, d'autres facteurs de croissance comme PDGF, TGF- β et PD-ECGF produits par les plaquettes et FGF et TGF- β par les macrophages participent à l'angiogenèse, condition *sine qua non* de l'ostéogenèse.

En parallèle à l'angiogenèse, PDGF et TGF- β entraînent la prolifération des cellules souches de la moelle osseuse, du périoste et de l'endoste.

TGF- β et BMP initient la différenciation des CSMs en cellules ostéoprogénitrices qui s'engagent alors dans la voie ostéoblastique.

BMP se lie à des récepteurs à la surface de cellules précurseurs des ostéoblastes ce qui déclenche une cascade d'événements intracellulaires régulant les gènes cibles de BMP comme ceux de l'ostéopontine, de la phosphatase alcaline ou même du collagène (molécules marqueurs de la différenciation ostéoblastique). (SIEBER C et coll. 2009)

IGF induit la prolifération des cellules ostéoprogénitrices au niveau du périoste. (KOSKIEVIC J et coll. 2003)

Les cellules ostéoprogénitrices s'attachent alors à l'implant via leurs intégrines qui se lient aux protéines matricielles extracellulaires recouvrant la surface implantaire comme la fibronectine. Ces cellules peuvent aussi produire elles-mêmes la fibronectine nécessaire à leur liaison au titane.

Après un ferme attachement à cette surface, elles deviennent sécrétoires et sont appelées ostéoblastes.

FGF augmente la sécrétion de l'ostéocalcine et de l'ostéopontine par les ostéoblastes, pendant que TGF- β et IGF participent à la sécrétion de la matrice osseuse.

Les ostéoblastes poursuivent eux-mêmes la sécrétion de ces facteurs de croissance qui agissent par mode autocrine ou paracrine afin de maintenir l'activité ostéoblastique. (KOSKIEVIC J et coll. 2003)

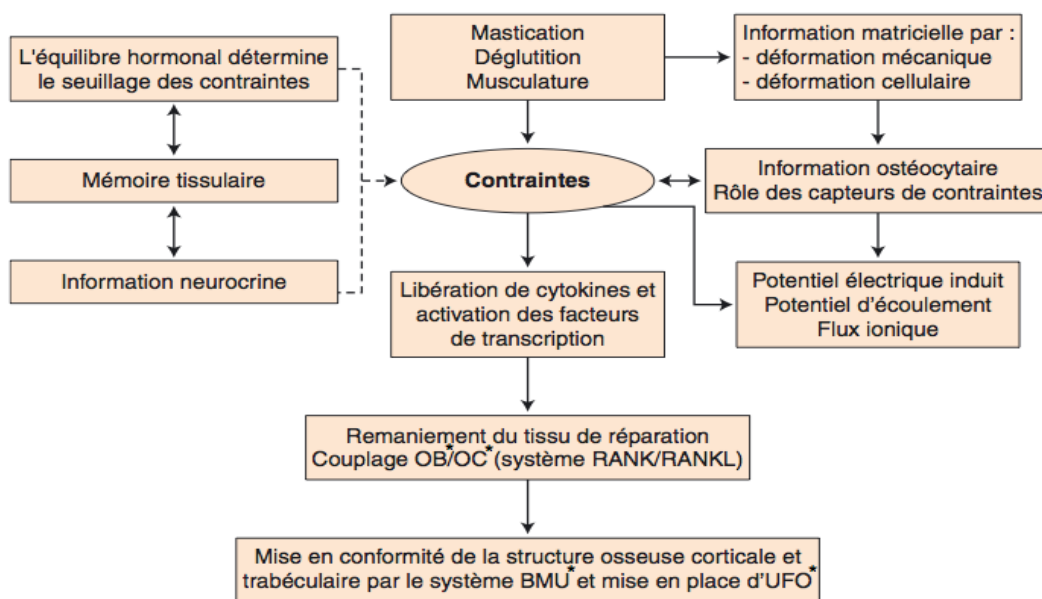
La matrice sécrétée par les ostéoblastes sera par la suite minéralisée.

Les contacts osseux primaires sont alors complétés par des contacts secondaires nouvellement formés.

Le premier os formé est l'os immature dont les fibres de collagène se développent principalement parallèlement à l'implant.

L'ablation de l'os immature par les ostéoclastes marque le début de la phase de remodelage.

II-3-3 : Remaniement osseux



*OB : Ostéoblastes

*OC : Ostéoclastes

*BMU : Bone multicellular unit

*UFO : Unité fonctionnelle ostéogénique

Iconographie 9 : Facteurs de reconnaissance et de détection du niveau de contrainte à l'origine de la mise en conformité de la structure osseuse. (NEFUSSI JR 2012)

L'ensemble de l'os immature va être remplacé par de l'os lamellaire.

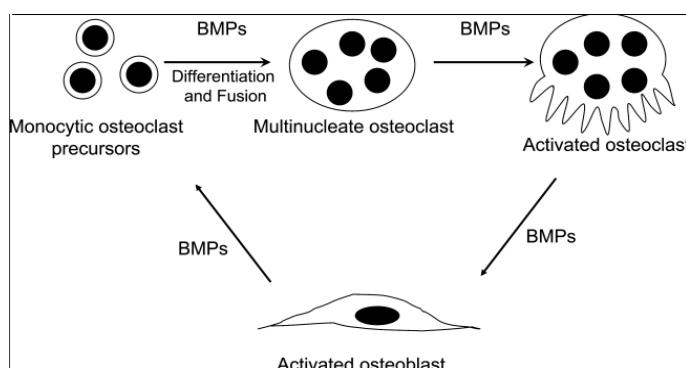
Les monocytes atteignent le site en quittant la circulation sanguine par diapédèse, puis migrent par chimiotactisme attirés par des molécules chimio attractives (TNF- α , PDGF, IGF) et enfin fusionnent pour former les ostéoclastes sous l'action d'IL-1 principalement. (KIM JH et coll. 2009)).

Au début, l'action des ostéoclastes est dépendante des ostéoblastes qui contrôlent l'ostéoclasie grâce au système RANK-L/RANK et OPG. (BOYCE BF et coll. 2008)

En résorbant la matrice osseuse, les ostéoclastes libèrent BMP ainsi que FGF, IGF ou TGF- β qui jouent leurs rôles respectifs.

Par ailleurs, les ostéoclastes sécrètent BMP-6 ce qui permet d'amplifier l'action de BMP provenant de la matrice dégradée. (GARIMELLA R et coll. 2008) De plus, BMP-6 est impliquée dans le recrutement et la différenciation des CSMs en ostéoblastes (MATSUO K et coll. 2008), on comprend alors que les ostéoclastes participent au contrôle des ostéoblastes.

Une signalisation bidirectionnelle existe donc entre ostéoclastes et ostéoblastes en voisinage direct sous le contrôle, entre autres, de BMP.



Iconographie 10 : Schéma simplifié des relations entre ostéoblastes et ostéoclastes médiées par BMP. (GARIMELLA R et coll. 2008)

Les ostéoblastes vont, suite à la résorption, reformer de l'os lamellaire. L'ensemble des fibres collagéniques de l'os lamellaire va désormais se diriger perpendiculairement à la surface implantaire et distribuer les forces reçues dans l'os environnant.

L'appréhension des processus biologiques sous-jacents à la guérison d'une plaie et à l'ostéointégration implantaire permet aux cliniciens d'améliorer la thérapeutique implantaire.

II-4 : Applications cliniques

La compréhension des mécanismes moléculaires, régissant la cicatrisation tissulaire et contrôlant les interactions cellulaires, a permis d'ouvrir un nouveau champ d'application en chirurgie implantaire, l'ingénierie tissulaire osseuse.

C'est une technologie basée sur le développement de substituts biologiques dans le but de réparer, reconstruire, régénérer ou remplacer un tissu biologique. (BONNIN M et coll. 2006)

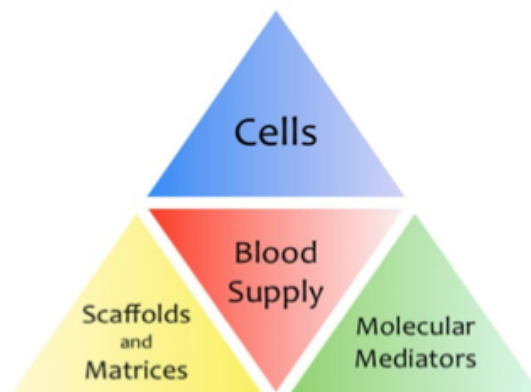
II-4-1 : Utilisation d'un seul type de facteur de croissance

Dans le cas de l'utilisation d'un seul type de facteur de croissance, l'ingénierie osseuse implique la livraison, à l'aide d'un support ostéoconducteur, de cellules et/ou du facteur de croissance dans un défaut osseux. Le but est d'induire une régénération osseuse.

II-4-1-1 : Une nouvelle approche, l'ingénierie tissulaire osseuse

L'ingénierie tissulaire appliquée à l'os nécessite trois composants (VAN HOUT WM et coll. 2011) :

- Cellules (ostéoproduction)
- Facteurs de croissance (ostéoinduction)
- Matrice/support (ostéoconduction)



*L'approvisionnement en sang indiqué ici n'est pas du ressort de l'ingénierie tissulaire. Le site receveur doit être vascularisé.

Iconographie 11 : Éléments nécessaires à la régénération tissulaire. (KAIGLER D et coll. 2011)

II-4-1-1-1 : Les cellules

Deux types cellulaires, cultivés ou déjà présents sur le site, peuvent être utilisés :

- Les cellules spécialisées différenciées (ostéoblastes,...).
- Les cellules non différenciées c'est-à-dire des cellules souches (CSMs, cellules stromales).
Concernant le tissu osseux, ce sont des cellules ostéoprogénitrices.

Les CSMs font partie des cellules les plus appropriées pour la régénération tissulaire. (LI J et coll. 2010)

II-4-1-1-2 : Les facteurs de croissance recombinants

II-4-1-1-2-1 : Généralités

Une difficulté inhérente à la recherche sur ces peptides a été de les obtenir en quantité suffisante afin d'en évaluer l'intérêt dans des études pré-cliniques et cliniques.

En effet, on estime qu'un kilogramme d'os est requis pour obtenir un microgramme de BMP.
(WIKESJÖ UM et coll. 2000)

De plus, lors des différentes étapes d'identification, d'isolation et de purification nécessaires, il est indispensable de vérifier continuellement que la fraction obtenue conserve son activité biologique.

Par surcroît, le processus de purification ne permet pas d'affirmer que l'on ait abouti à une homogénéité biochimique absolue. Effectivement, il est toujours possible que la BMP purifiée, par exemple, reste contaminée par des facteurs pouvant modifier son activité ou par d'autres BMPs.

Il a donc fallu faire appel à des techniques de biologie moléculaire .

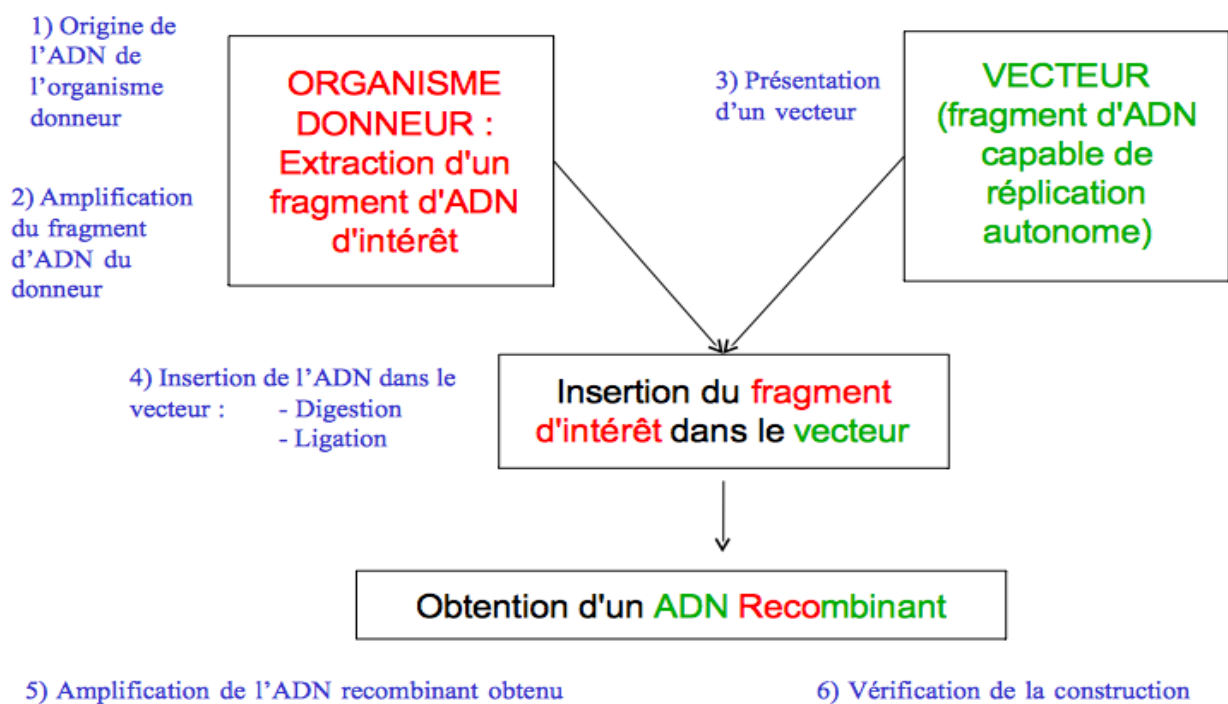
L'obtention en quantité illimitée des BMPs par génie génétique, et plus particulièrement grâce à la technologie de l'A.D.N. recombinant, et par clonage permet de contourner ces difficultés en produisant une protéine pure. Ceci permet d'en caractériser l'activité réelle.

En 1988, Wozney a cloné les premières BMPs dites alors BMPs recombinantes. (WIKESJÖ UM et coll. 2000)

Afin d'obtenir en grande quantité des facteurs de croissance recombinants, il faut commencer par créer l'A.D.N. recombinant qui les code.

L'A.D.N. recombinant provient d'une combinaison entre l'A.D.N. d'un organisme donneur, qui sera ici l'homme possédant les gènes des facteurs de croissance, et celui d'un vecteur, qui sera en général un A.D.N. bactérien, capable de répliation autonome.

II-4-1-1-2-2 : Obtention de l'A.D.N. recombinant



Iconographie 12 : Technologie de l'A.D.N. recombinant. (DIRIBARNE G 2008)

1- Origine de l'A.D.N. de l'organisme donneur :

L'A.D.N. utilisé peut être :

- Un A.D.N. génomique, extrait, par exemple, à partir d'une culture cellulaire.
- Un A.D.N. complémentaire, obtenu par transcription inversée de l'A.R.N. messager (A.R.N.m).

2- Amplification du fragment d'A.D.N. du donneur :

Par P.C.R. (*polymerase chain reaction*)

3- Présentation d'un vecteur :

Il peut être divers mais doit avoir la capacité de réplication autonome dans une cellule hôte.

Ils se divisent en deux catégories :

Les vecteurs viraux (adénovirus, rétrovirus)

- + Transfection de gène très efficace
- Risque en terme de sécurité et d'immunogénicité
- Accepte les transgènes de petite taille uniquement
- Coûteux

Les vecteurs non viraux* (plasmide, liposome, micelle)

- + moins toxiques que les vecteurs viraux, non immunogènes
- + non restrictifs quant à la taille de l'A.D.N. transporté
- Transfection de gène moins efficace que les vecteurs viraux
- 0 Expression du gène plus courte que celle des vecteurs viraux mais suffisante pour l'induction de la régénération osseuse.

* Il s'agit de molécules d'A.D.N. chimères qui sont de petits cercles d'A.D.N. habituellement retrouvés dans les cellules bactériennes.

Pour l'exemple, le plasmide sera le vecteur utilisé.

4- Insertion de l'A.D.N. voulu dans le vecteur :

Digestion :

Des enzymes de restriction (endonucléases) vont couper un fragment d'A.D.N. du plasmide au niveau d'un site dit de restriction. Le vecteur est alors dit ouvert ou digéré.

Il est alors purifié par électrophorèse afin de le séparer des fragments d'A.D.N. coupés.

Des amorces spéciales vont être combinées avec l'A.D.N. du donneur :

- une partie de ces amorces va s'hybrider avec cet A.D.N. à amplifier
- l'autre, comportant la séquence du site de restriction identique à celle du vecteur, ne sera donc pas hybridée.

Les mêmes enzymes de restriction vont alors digérer les extrémités non hybridées de cette amorce, le but étant d'obtenir des extrémités cohésives complémentaires avec celles du vecteur digéré.

Le fragment d'A.D.N. d'intérêt va ensuite être inséré dans le vecteur grâce aux extrémités complémentaires qui vont s'hybrider.

Ligation :

La ligation du fragment d'intérêt avec le vecteur permet de créer des liaisons covalentes entre les deux A.D.N. grâce aux ligases.

On obtient alors un plasmide recombiné possédant un A.D.N. recombinant.

5- Amplification de l'A.D.N. recombinant obtenu:

On insère les plasmides recombinés dans des cellules qui sont généralement des bactéries compétentes, c'est-à-dire traitées pour faciliter l'entrée d'A.D.N..

Les bactéries se multiplient, ce qui amplifie le nombre de plasmides recombinés.

6- Vérification de la viabilité de la construction :

Afin de vérifier que l'on obtient bien un vecteur possédant l'A.D.N. d'intérêt, les bactéries peuvent être lysées. L'A.D.N. plasmidique est alors récupéré. L'A.D.N. génomique de la bactérie hôte est également récolté. Ce dernier ainsi que quelques protéines résiduelles sont précipités dans une solution d'acétate de sodium. Ce précipité est finalement séparé des plasmides par centrifugation.

Différentes techniques peuvent alors être utilisées pour vérifier la viabilité de la construction :

- Utilisation d'amorce spécifique et P.C.R..
- Restriction enzymatique et P.C.R..
- Séquençage (Principe de la méthode de Sanger).

II-4-1-1-2-3 : Utilisation de l'A.D.N. recombinant

Une fois l'A.D.N. recombinant obtenu, des protéines recombinantes vont pouvoir être produites.

1- Production des protéines recombinantes :

Phase de croissance/Amplification de l'A.D.N. recombinant obtenu : Comme vu précédemment, les bactéries, dans lesquelles l'A.D.N. recombinant de la protéine d'intérêt est inséré, se multiplient et donc amplifient cet A.D.N..

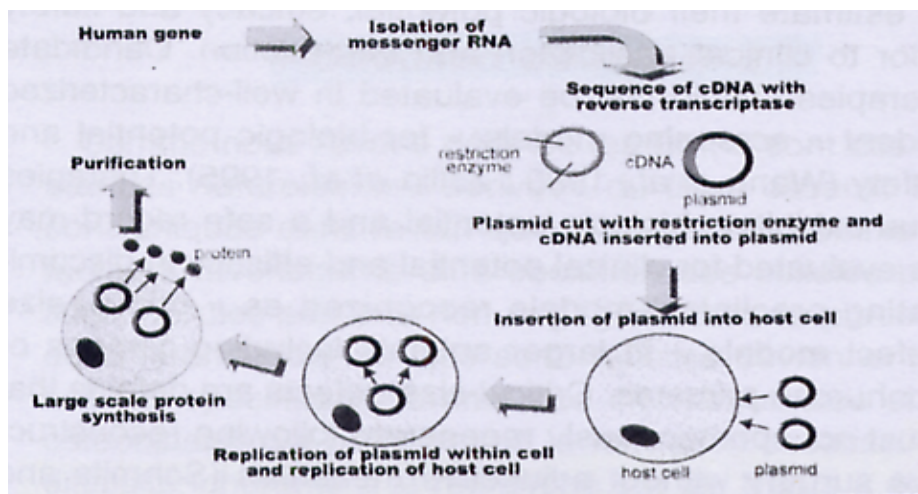
Phase d'expression : L'expression de cet A.D.N. recombinant par transcription génétique conduira à la synthèse protéique.

On procède ensuite à la lyse bactérienne afin de récupérer la protéine d'étude.

On vérifie tout de même le produit obtenu par électrophorèse par exemple.

2- Purification des protéines recombinantes :

Une purification, par chromatographie par exemple, est nécessaire afin de séparer les protéines recombinantes des protéines bactériennes.



Iconographie 13 : Résumé des techniques permettant la production de facteurs de croissance recombinants. (WIKESJÖ UM et coll. 2000)

La plupart des facteurs de croissance impliqués dans l'ostéogenèse furent isolés, clonés et proposés pour être utilisés comme agent ostéoinducteur lors d'ingénierie tissulaire osseuse. (VAN HOUT WM et coll. 2011) Les protéines recombinantes (r) humaines (h) les plus étudiées restent les BMPs et notamment BMP-2; ces dernières font, en effet, partie des agents les plus ostéoinducteurs.

II-4-1-1-3 : Les supports

Des supports appropriés pour contenir des cellules et/ou des facteurs de croissance sont indispensables pour réussir à reconstruire l'os. Les facteurs de croissance recombinants sont des adjuvants chirurgicaux, ils nécessitent d'être combinés à des matériaux de reconstruction.

En effet, l'une des difficultés majeures, quant à l'utilisation des facteurs de croissance, repose sur leur manque de forme et leur demi-vie courte in vivo du fait de leur solubilité dans l'eau et leur diffusion rapide dans les milieux biologiques. (ISSA et coll. 2009)

Un facteur de croissance injecté sous forme libre ne restera donc pas assez longtemps sur le site pour produire l'effet escompté.

Le but d'un support est de maintenir une concentration locale suffisante durant la période de régénération osseuse. (MATSUMOTO G et coll. 2012)

Il semblerait, en effet, qu'une libération sur le long terme du ou des facteurs de croissance sur le site fournisse une formation osseuse plus importante qu'une libération à court terme d'une dose équivalente.

Le principal challenge des supports est donc de générer une libération localisée et contrôlée, lente et continue du facteur de croissance. L'action de ce dernier dépend donc des caractéristiques du support utilisé.

II-4-1-1-3-1 : Caractéristiques du support

Le support idéal doit, en théorie, posséder l'ensemble de ces caractéristiques :

- Pouvoir se lier à la protéine active.
- Être biocompatible.
- Être immunologiquement inerte, ne pas transmettre de pathogènes.
- Améliorer ou du moins ne pas interférer avec la cascade de cicatrisation.
- Être biorésorbable.

Le taux de dégradation est idéalement inversement proportionnel au taux de formation osseuse. (VAN HOUT WM et coll. 2011)

- Posséder une structure en trois dimensions et poreuse.

Cette configuration permet une invasion cellulaire et vasculaire dans la structure, ce qui favorise la formation osseuse.

- Optimiser la cinétique de libération du facteur de croissance.

Le but est de délivrer localement une quantité nécessaire de facteurs aux tissus sur une durée relativement prolongée compatible avec la formation d'un nouvel os afin d'obtenir une régénération osseuse.

- Fournir un support mécanique immédiat et maintenir un espace propice à la régénération osseuse sans interférer avec cette dernière.

Cette résistance est notamment importante dans les comblements sinusiens où le biomatériau est soumis indirectement à une pression d'air constante. (JIANG XQ et coll. 2009)

Des forces mécaniques insuffisantes, pour lutter contre la pression des tissus mous, peuvent causer l'inflammation des tissus environnants.

- Être reproductible.
- Être moulable.
- Être facile à utiliser.

II-4-1-1-3-2 : Les différents types de supports

De nombreux supports ont été testés avec les facteurs de croissance.

II-4-1-1-3-2-1 : Matériaux biologiques

L'os d'origine autogène, allogène ou xénogène peut être utilisé comme support de facteurs de croissance.

Parmi les biomatériaux d'origine xénogène, le plus utilisé est l'éponge de collagène de type I d'origine bovine (ACS).

Pourtant, ce polymère ne peut ni manager, ni maintenir correctement un espace durant la cicatrisation osseuse. La pression exercée ou transmise par les tissus mous environnants peut réduire considérablement l'espace et donc interférer avec la formation osseuse. (SIGURDSSON TJ et coll. 2001) Récemment, certains praticiens ont utilisé des particules de biomatériaux mécaniquement stables, tels que Bio-Oss, afin d'augmenter le volume et la rigidité de ACS. (KAO DW et coll. 2012)

On retrouve aussi l'atélocollagène qui semble être une bonne alternative au collagène de type I. En effet, les déterminants les plus antigéniques de celui-ci sont attribués aux télopeptides sur ses N et C terminaux et ces derniers sont coupés enzymatiquement chez l'atélocollagène. (HOU LT et coll. 2007)

Néanmoins, le but de l'ingénierie tissulaire osseuse est, dans l'idéal, de ne plus avoir recours aux greffes biologiques. Les matériaux alloplastiques sont donc de plus en plus utilisés.

II-4-1-1-3-2-2 : Matériaux alloplastiques

Les principaux retrouvés dans la littérature sont les suivants :

- Le phosphate tri calcique (β -TCP)

Cette céramique est composée d'ions identiques à ceux constituant l'essentiel de la partie inorganique de l'os. Ce support exploite donc l'affinité naturelle qu'ont les facteurs de croissance pour l'os.

Il est très utilisé comme substitut osseux en orthopédie et en chirurgie orale depuis plus de 20 ans (GRUBER RM et coll. 2008).

Il est biorésorbable et possède une résistance mécanique intéressante.

- L'hydroxyapatite (HA)

Ce biomatériau, qui appartient à la catégorie des céramiques, possède une composition et une structure proches de l'os minéral naturel.

Il est peu biorésorbable d'où un risque de biomatériau résiduel mais est très rigide.

- Divers polymères synthétiques

La gélatine, le polyamide, l'acide polyglycolique (PGA), l'acide polylactique, le polyéthylène glycol (PEG), le copolymère d'acide polylactide polyglycolique (PLGA),...

Des combinaisons entre les biomatériaux sont possibles. Le but est d'élaborer un biomatériau ayant les qualités de chacun des agents qui le composent et d'en surmonter les imperfections individuelles. L'exemple le plus connu est le phosphate de calcium biphasique (BCP). Il représente l'association d'un agent peu résorbable, l'hydroxyapatite, et celle d'un autre agent très biorésorbable, le β -TCP. En fonction du ratio HA/ β -TCP, les taux de dégradation et de bioactivité sont modulés.

- Les implants dentaires

Les implants en titane recouverts d'un facteur ostéoinductif pourraient servir de supports des protéines ce qui supprimerait la nécessité d'une augmentation osseuse préalable.

Des études ont évalué le potentiel d'une surface implantaire en oxyde de titane poreux (TPO) pour servir de support notamment à rhBMP-2 et rhBMP-7. (POLIMENI G et coll. 2010)

Il reste que le protocole de recouvrement implantaire est encore à étudier et, à long terme, si besoin, à standardiser afin qu'une production de ces implants puisse se réaliser à l'échelle industrielle.

Malgré les nombreuses études utilisant divers matériaux, aucun ne regroupe les critères d'un support idéal.

II-4-1-2 : Utilisation de l'ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire osseuse utilise actuellement trois stratégies. (KHOJASTEHA et coll. 2012)

II-4-1-2-1 : La thérapie des cellules souches

C'est la transplantation grâce à un support approprié de cellules souches cultivées, dérivées des tissus de l'hôte, tels que la moelle osseuse ou le tissu adipeux, dans la zone d'intérêt.

Le troisième élément nécessaire, les facteurs de croissance, sont donc ceux de l'hôte déjà présents sur le site.

II-4-1-2-2 : La thérapie protéique

C'est l'application, à l'aide d'un support adéquat, d'un ou de plusieurs types de facteurs de croissance ostéoinducteurs sur le site déficient.

Les cellules, dernier élément nécessaire, sont celles déjà présentes sur le site.

II-4-1-2-3 : La thérapie génique

C'est le transfert d'une information génétique, dans des cellules spécifiques dans le but de diriger la synthèse d'une protéine spécifique. Le principe de l'A.D.N. recombinant est utilisé.

Le but de cette technique est d'obtenir des cellules transduites qui surexpriment la protéine codée par le gène transfecté pour que celle-ci joue son rôle sur les cellules environnantes.

L'information génétique peut être transférée aux cellules :

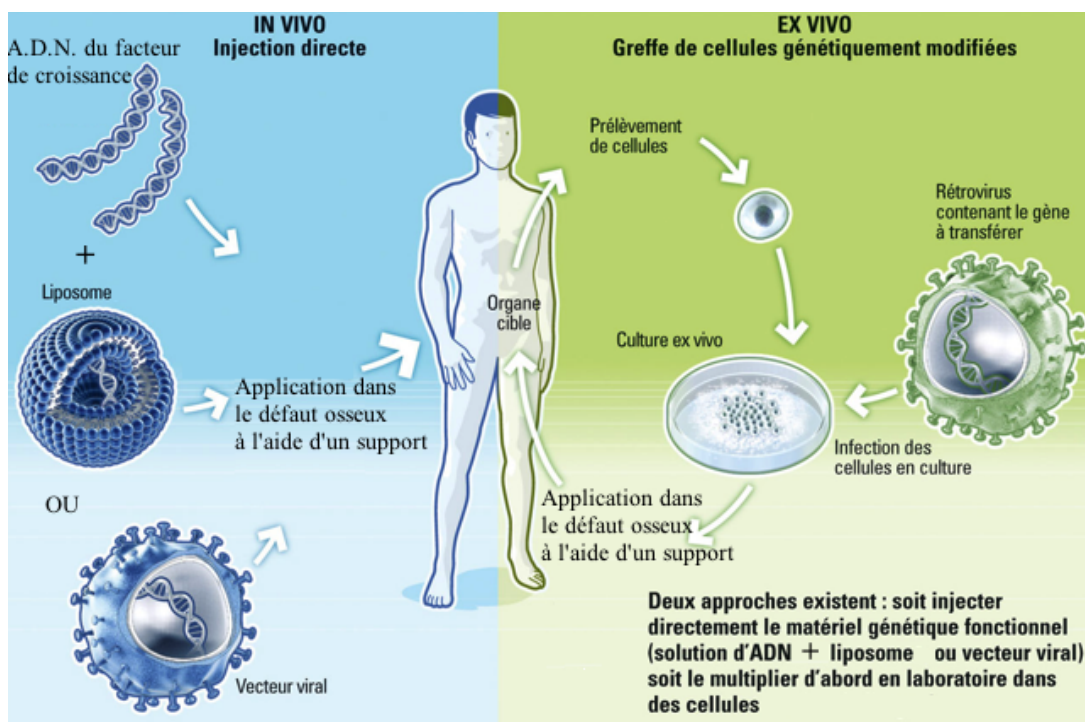
- in vivo.

Des vecteurs viraux ou non transportent le gène du facteur de croissance et sont directement appliqués sur le site à l'aide d'un support. Le but est d'inclure l'information génétique dans des cellules souches ostéoprogénitrices de l'hôte.

- ex vivo.

Les cellules souches ostéoprogénitrices sont cultivées et transfectées par le vecteur in vitro puis appliquées sur le site à l'aide d'un support.

La thérapie génique ex vivo, plus souvent étudiée, est pour certains auteurs une alternative prometteuse pour l'accélération de l'ostéogenèse dans l'ingénierie tissulaire osseuse. (LI J et coll. 2010) .



Iconographie 14 : Les deux méthodes de la thérapie génique.

(D'après Caillaud C) (Schéma modifié) (DAGAN A 2006)

II-4-1-2-4 : Quelle thérapie choisir ?

- Dans notre domaine, la thérapie des cellules souches n'est testée que sur des animaux et n'en est qu'à ses débuts dans le domaine de l'ingénierie tissulaire osseuse. Elle n'est pas encore appliquée avec enthousiasme.

- La thérapie protéique est la méthode la plus couramment employée actuellement.

Toutefois, elle nécessite encore l'application locale de quantités supra physiologiques de facteurs de croissance (jusqu'au milligramme). En effet, ils ont une demi-vie courte in vivo et leur relargage par le support est souvent trop rapide. Ces quantités relativement importantes augmentent le risque de complications (possible formation osseuse ectopique, anticorps anti-BMP, possible accumulation,...) (MROZ TE et coll. 2010)

- Pour certains auteurs, la thérapie génique pourrait donc être une solution alternative à la thérapie protéique dans le cadre de l'ingénierie tissulaire osseuse. (JIANG QH et coll. 2011)

En effet, la transfection de cellules hôtes par le gène d'un facteur de croissance semble être un moyen d'assurer la présence prolongée du facteur de croissance sur le site, ce qui permettrait donc d'en diminuer les doses (JIANG QH et coll. 2011) et de délivrer des protéines d'une manière plus physiologique que le relargage de protéines exogènes par un biomatériau. (JIANG XQ et coll. 2009)

Concernant la thérapie génique ex vivo, elle offre au site des cellules ostéogéniques impliquées dans la régénération osseuse. La présence de cellules souches sur le site est donc immédiate comparée au temps que nécessite leur migration dans la greffe lors de la technique in vivo.

Néanmoins, elle nécessite de récolter ces cellules autologues. Cette technique est donc très coûteuse mais surtout inadéquate à l'heure actuelle pour une utilisation clinique en dentisterie.

La thérapie génique in vivo semble donc sur ce point plus acceptable.

Toutefois, le vecteur doit être immobilisé sur le site en une quantité suffisante et pendant un certain temps pour que le taux de transfection soit suffisant. Des recherches sont encore nécessaires sur le support. (LUTZ R et coll. 2008)

De plus, une éventuelle expression constante d'un gène in situ pourrait conduire à des effets indésirables tels que des tissus régénérés incontrôlés ou en prolifération constante. (LI J et coll. 2010)

Du reste, elle est a priori moins sûre que celle ex vivo car elle nécessite l'application directe de vecteurs viraux au sein du site. Pour diminuer les risques, des recherches se font pour trouver le vecteur le moins immunogène possible, beaucoup se tournent vers les vecteurs non viraux.

Dans le cadre de la chirurgie orale, ces méthodes d'ingénierie tissulaire présentent toutes des inconvénients.

II-4-2 : Utilisation de plusieurs types de facteurs de croissance au sein des concentrés plaquettaires

II-4-2-1 : Généralités

II-4-2-1-1 : Que sont les concentrés plaquettaires ?

Ce sont des produits dérivés sanguins autologues qui contiennent une concentration élevée en plaquettes. (BAEYENS W et coll. 2010)

L'intérêt des recherches sur les concentrés plaquettaires est dû aux entités essentielles qu'ils contiennent, les plaquettes et la fibrine.

- Les plaquettes ou thrombocytes sont des fragments cytoplasmiques issus de mégacaryocytes. Elles sont au nombre de 150 000 à 400 000 par mm³, elles circulent dans le sang sous la forme de particules discoïdes et anucléées de 2,5 à 5 µm de diamètre et ont une durée de vie de 7 à 10 jours. A l'intérieur de leur cytoplasme se trouvent de nombreux granules.

- Les granules denses qui contiennent essentiellement des éléments énergétiques : sérotonine, histamine, catécholamines, ADP, ATP, calcium, magnésium,...
- Les granules α sécréteurs qui contiennent de nombreuses substances biochimiques actives : albumine, ostéonectine, ostéocalcine, molécules d'adhésion (fibrinogène, fibronectine, vitronectine), facteurs de croissance (PDGF, TGF-β, IGF, EGF, PD-ECGF, VEGF),...

La phase hémostatique de la cicatrisation est entièrement dépendante de ces plaquettes. Elle correspond à la formation d'un clou plaquettaire. À ce moment là, les plaquettes sont activées massivement et libèrent le contenu de leurs granules α et donc leurs facteurs de croissance.

Les plaquettes constituent donc un réservoir important de facteurs de croissance non recombinants, c'est d'ailleurs dans l'espoir qu'ils les relarguent en masse que l'on cherche à les concentrer.

- La fibrine est une protéine insoluble provenant du clivage par la thrombine des extrémités d'une molécule plasmatique et plaquettaire, le fibrinogène.

Lors de la coagulation, un réseau de fibrine va se construire permettant une prolifération vasculaire et cellulaire et une protection de la brèche vasculaire.

La fibrine servira d'échafaudage à la matrice conjonctive spécialisée qui lui succédera suite à la fibrinolyse.

Par conséquent, modifier ou renforcer l'action, la concentration ou la pérennité de ces deux entités pourrait influencer quantitativement et qualitativement la réponse tissulaire et le processus cicatriciel régénérateur.

Les concentrés plaquettaires pourraient donc, en théorie, intensifier les phénomènes cellulaires conduisant à la régénération osseuse par rapport au caillot sanguin physiologique présent naturellement. (BAEYENS W et coll. 2010)

II-4-2-1-2 : Histoire des concentrés plaquettaires

Jusqu'en 1997, les concentrés plaquettaires appartenaient de façon quasi-exclusive aux domaines d'investigation de l'hématologie, principalement dans le cadre de recherches visant à améliorer les transfusions sanguines dans certaines situations chirurgicales extrêmes telles que les greffes cardiaques ou les pontages coronariens.

Cependant, au cours des dernières décennies, leur application clinique s'est étendue (dermatologie, chirurgie plastique, ...).

Naturellement, les concentrés plaquettaires ont été suggérés pour une utilisation au niveau de la sphère buccale.

En chirurgie implantaire orale, ils sont souvent employés comme des adjuvants thérapeutiques.

On peut notamment les additionner aux greffes osseuses.

En 1998, les travaux de Marx ont ouvert la voie vers la mise en place de protocoles nouveaux créant l'essor du *Platelet Rich Plasma* (PRP).

En 1999, Anitua suggéra un autre concentré plaquettaire, le *Platelet Rich in Growth Factors* (PRGF).

En 2001, Choukroun élaborera un nouveau concentré plaquettaire, le *Platelet Rich Fibrin* (PRF).

Trois types de concentrés plaquettaires ont alors vu le jour en l'espace de 4 ans.

II-4-2-2 : Platelet rich plasma

II-4-2-2-1 : Généralités

D'après Marx, le PRP est un petit volume de plasma autologue qui possède une concentration en plaquettes au-dessus de celle de base du sang.

En effet, un caillot sanguin physiologique est composé approximativement de 95% de cellules rouges, 5% de plaquettes et de moins de 1% de cellules de la lignée blanche.

Un caillot de PRP est un maillage de fibrine contenant environ 4% de cellules rouges, 95% de plaquettes et 1% de cellules blanches.

Une concentration de l'ordre de 1 000 000/ μ L de plaquettes dans un volume de plasma de 5 mL a été suggérée par Marx pour être la définition du PRP.

D'après certains auteurs, une concentration plus basse pourrait ne pas améliorer la cicatrisation, tandis qu'une concentration plus haute ne montre pas plus d'amélioration de la cicatrisation. (NIKOLIDAKIS D et coll. 2008)

Remarque : ce que l'on désigne sous le nom de PRP, ce sont des concentrés plaquettaires standards de l'hématologie transfusionnelle ; or, les protocoles, décrits en chirurgie orale, utilisent, en général, une double centrifugation afin de concentrer davantage les plaquettes à recueillir, il semble alors que le terme de *concentrated plasma rich platelet* (cPRP) soit plus adéquat. (DOHAN S et coll. 2005)

Néanmoins, seul le terme « PRP » est utilisé dans la littérature ; par conséquent, cette appellation sera conservée dans cette thèse.

II-4-2-2-2 : Production

Le protocole de production de PRP est relativement complexe. (Annexe 7)

Le PRP produit a une consistance liquide voire de gel, sa manipulation est donc délicate.

Il peut être utilisé :

- en l'état
appliqué à l'aide d'une seringue, d'un spray,...

- mixé à des particules de greffe osseuse.

Plusieurs dispositifs mettant en application le concept de PRP existent. On peut schématiquement les diviser en deux familles.

- Les techniques lourdes, utilisant des séparateurs de cellules d'hématologie (plasmaphérèse,...), utilisées en centre de transfusion. (DOHAN S et coll. 2005)

Ces techniques engendrent, entre autres, de hauts coûts de production, un stress pour les patients et nécessitent plus de sang, plus de temps et de manipulations sanguines.

Elles ne nous concernent pas en pratique dentaire.

- Les techniques simplifiées, commercialisées souvent sous forme de kits.

Ces derniers sont de plus en plus automatisés, ce qui a permis le développement exponentiel de leur mise en œuvre clinique. (DOHAN S et coll. 2005)

Actuellement, plusieurs dispositifs de production simplifiés de PRP sont disponibles.

(Curasan (WEIBRICH et coll. 2002), Friadent-Schütze (WEIBRICH et coll. 2003), Platelet Concentrate Collection System (PCCS) (WEIBRICH et coll. 2002), PCCS II (version récente de PCCS), Harvest Smart PReP (dispositif le plus évolué) (WEIBRICH et coll. 2003),...)

Ces dispositifs suivent tous le protocole de production du PRP ; néanmoins, ils diffèrent sur de nombreux points ayant des rôles prépondérants (force de centrifugation, durée de centrifugation,...)

Des études s'attèlent donc à comparer les machines de production de PRP (APPEL TR et coll. 2002, MARX RE 2004, WEIBRICH et coll. 2002, WEIBRICH et coll. 2003, WEIBRICH et coll. 2012, ...) ou même les combinaisons force/temps des centrifugations. (JO CH et coll. 2011,...)

D'après Alsousou (ALSOUSOU J et coll. 2013), la technique de préparation entraînerait des différences dans le rendement, la concentration, la pureté, la viabilité et l'état d'activation des plaquettes, ce qui pourrait donc affecter la concentration des protéines bioactives, les facteurs de croissance, libérées par les granules plaquettaires et *a fortiori* l'efficacité clinique éventuelle du PRP.

Toutefois, on estime que comparer les dispositifs n'a pas vraiment de sens. Il est impossible de fonder la moindre corrélation précise entre les critères de centrifugation et la qualité du PRP.

En effet, le nombre de facteurs de croissance relargués dépend d'une multitude de facteurs dont beaucoup sont liés à l'individu. Il existe une importante variabilité interindividuelle concernant la production cellulaire, le niveau de stockage de substances biologiques actives, le taux d'activation plaquettaire, les quantités d'autres sources cellulaires (leucocytes,...) ou plasmatiques de facteurs de croissance dans le PRP,...

Il faudrait alors comparer les méthodes avec le même sang. Or, le nombre de méthodes disponibles pour produire le PRP et la quantité de sang requis fait qu'il est impossible d'obtenir le consentement du comité d'éthique afin de conduire une comparaison directe des méthodes de production avec le même sang.

Il reste que le caractère imprécis de la centrifugation rend toute comparaison inutile.

Quelque soit la machine utilisée, il est fortement conseillé au chirurgien dentiste d'utiliser des dispositifs médicaux marqués CE pour assurer la sécurité des patients et du personnel, la reproductibilité et la traçabilité des dérivés des plaquettes autologues. (BETTEGA G et coll. 2012)

De plus, le personnel doit bien connaître le fonctionnement de la machine car souvent plusieurs manipulations sont nécessaires. Le PRP, de nature autologue, n'est pas source de maladies pour le patient mais l'est pour le personnel. (MARX RE 2001)

II-4-2-3 : Platelet rich fibrin

III-4-2-3-1 : Généralités

En France, privés du droit accordé aux praticiens américains et du reste de l'Europe de manipuler des produits sanguins (anticoagulant,...), il fallut réinventer le concept de concentré plaquettaire dans le cadre de la loi. C'est ainsi que fut créé le PRF.

Le PRF est une matrice autologue de fibrine contenant une grande quantité de plaquettes et de leucocytes. (TOFFLER M et coll. 2009)

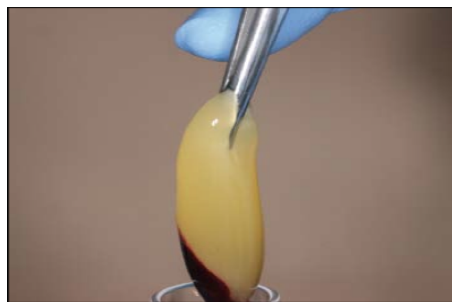
Introduit en janvier 2000 par les Docteurs J. Choukroun et P. Schleicher, cette nouvelle méthode exploitable en cabinet dentaire semble pouvoir élargir les possibilités en paro-implantologie.

II-4-2-3-2 : Production

Le protocole de production de PRF est relativement simple. (Annexe 8)

Le PRF, caillot fibrino-plaquettaire, peut être utilisé sous plusieurs formes :

- En l'état (gel)



Iconographie 15 : Caillot PRF lié au caillot de globules rouges à sa sortie du tube.

(TOFFLER M et coll. 2009)

- Broyé ou coupé

Il peut alors être mis in situ ou être mixé avec des particules de matériaux de greffe.



Iconographie 16 : Caillots de PRF fragmentés. (TOFFLER M et coll. 2009)

- Comprimé

Il est comprimé entre deux compresses stériles ou à l'aide d'un dispositif tel que la PRF Box (Process Ltd.)*. Une légère pression est appliquée sur le caillot jusqu'à obtenir une membrane de 1 mm d'épaisseur environ.

Une telle membrane est confectionnée principalement dans le but d'être utilisée lors de procédés de régénération tissulaire guidée. Elle peut être aussi utilisée en combinaison avec un matériau de greffe. (TOFFLER M et coll. 2009)

*PRF Box (Process Ltd.) : Dispositif commercialisé de production du PRF.



Iconographie 17 : Membranes de PRF formées à l'aide de la PRF Box (Process Ltd.).

(TOFFLER M et coll. 2009)

Les membranes de PRF pourront également être coupées, collées ou suturées, pour obtenir une membrane d'une surface plus ou moins importante.

- Condensé

Le but est d'obtenir de petits disques épais ou « bouchons » de PRF.



Iconographies 18, 19 et 20 : Dépose du caillot de PRF dans un puits de la PRF Box (Process Ltd.) ;
compression du caillot de PRF à l'aide d'un piston de la PRF Box (Process Ltd.) ;
disque épais et compact de PRF de 1 cm de diamètre. (TOFFLER M et coll. 2009)

Même si plusieurs dispositifs de production existent, du fait de la « nouveauté » du PRF, peu de variations, concernant les caractéristiques de production du PRF, sont remarquables dans la littérature.

II-4-2-4 : Plasma rich in growth factors

II-4-2-4-1 : Généralités

En 2001, Anitua proposa une modification du protocole de production de PRP, permettant alors de ne réaliser qu'une seule centrifugation. Son but était également de ne pas recourir à la thrombine bovine. (MOLE C 2006)

Cet auteur nomma le produit obtenu : le *Plasma Rich in Growth Factors* (PRGF)

Elle le définit comme un agrégat plaquettaire dans un milieu fibrineux. (MOLE C 2006)

II-4-2-4-2 : Production

Le protocole de production de PRGF est simplifié par rapport à celui du PRP. (Annexe 9)

Tout comme le PRP classique, le PRGF obtenu a une consistance liquide voire de gel.

Il peut donc être utilisé :

- en l'état
appliqué à l'aide d'une seringue, d'un spray,...

- mixé à des particules de greffe osseuse

Ce concentré plaquettaire n'étant que très peu utilisé, le dispositif élaboré par Anitua semble être l'un des seuls disponibles (*PRGF System, BTI Biotechnology Institute, Vitoria, Spain*).

On remarque, néanmoins, que la méthode de préparation de Nahita est similaire au protocole d'Anitua et résulte aussi en un PRP pauvre en leucocytes (PRGF). (DAVIS VL et coll.2012)

II-4-2-5 : Comparaison entre les concentrés plaquettaires

II-4-2-5-1 : Généralités

L'analyse très récente des préparations de concentrés plaquettaires de Davis VL de 2012, met en évidence des différences subtiles mais toutefois importantes entre les concentrés plaquettaires.

En effet, ils peuvent être divisés en plusieurs sous-groupes.

En se basant sur la présence ou l'absence de leucocytes dans le produit final, les PRPs ont pu être divisés en deux sous-catégories :

- Les P-PRPs (*Pure Platelet-Rich Plasma*). Ce sont des PRPs dits purs car sans leucocytes.
- Les L-PRPs (*Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma*). Ils contiennent des leucocytes.

Puis selon le type de centrifugeuse, le volume de base de sang requis et les moyens d'activation plaquettaire, les PRPs ont été divisés en :

- | | | |
|-------|---|--|
| P-PRP | { | - « <i>Cells separators</i> » (PRP provenant de méthodes lourdes comme indiqué auparavant) |
| | | - PRGF* (Détaillé précédemment) |
| | | - PRFM (<i>Plasma Rich Fibrin Matrix</i>) |
| L-PRP | { | - PRP classique (détaillé précédemment comme « PRP ») |
| | | - <i>Simplified BC-PRP (Buffy Coat Platelet-Rich Plasma)</i> |

* Le PRGF fait partie du groupe des PRPs.

Du fait que la vitesse de centrifugation employée soit basse et que le *buffy coat* ne soit pas récolté, la préparation obtenue est pauvre en leucocytes. (DAVIS VL et coll. 2012) Le PRGF est classé dans les P-PRPs.

Les caractéristiques de toutes ces méthodes sont décrites au sein d'un tableau (Annexe 10).

Le principal but de l'élaboration de nouvelles méthodes d'obtention de PRP est d'utiliser des procédés moins chers, moins contraignants, moins complexes, moins « opérateur-dépendants » et nécessitant moins de sang.

De part sa singularité, le protocole du PRF forme une catégorie à part entière.

Cette discrimination entre les différents concentrés plaquettaires n'est pas appliquée dans la littérature où seuls les termes « PRP » (qui correspond majoritairement au PRP classique), « PRF » et « PRGF » sont employés.

II-4-2-5-2 : Comparaison entre le PRGF et le PRP « classique »

Le protocole de production du PRGF possède quelques caractéristiques qui le différencient du PRP classique.

- Nombre de centrifugation

Le protocole du PRP classique utilise deux centrifugations contrairement à celui du PRGF qui n'en compte qu'une.

- Vitesse de centrifugation

Le protocole du PRGF emploie une vitesse de centrifugation plus basse que celle du protocole du PRP classique.

- Utilisation de thrombine.

Contrairement au PRP classique, le protocole du PRGF n'utilise pas de thrombine, la coagulation est activée à l'aide du chlorure de calcium qui induit un relargage des facteurs de croissance plus lent que la thrombine.

- *Buffy coat*

Contrairement au PRP classique, le *buffy coat* ne fait pas partie de la composition du PRGF. En évitant de le récolter, le rendement plaquettaire de la préparation du PRGF est plus bas que celui des méthodes qui le collectent. (DAVIS VL et coll. 2012)

- Qualité du produit

La délimitation du PRGF après la centrifugation est floue et la collecte des plaquettes, à l'interface entre le PPP et le *buffy coat*, est délicate.

La préparation obtenue est donc d'une qualité inconstante.

- Quantité de leucocytes

Le PRP classique est un produit riche en leucocytes.

Le PRGF est un produit pauvre en leucocytes. (DAVIS VL et coll. 2012)

II-4-2-5-3 : Comparaison entre le PRF et les PRPs

Le protocole de production du PRF est, quant à lui, bien particulier, le produit obtenu aussi. Par le fait, le PRF est le seul concentré plaquettaire qui se distingue réellement des PRPs.

- But

Le but des PRPs est de concentrer au maximum les facteurs de croissance dans du plasma.

Le but du PRF est de piéger les facteurs de croissance libérés par les plaquettes activées dans un réseau de fibrine.

- Nombre de centrifugation

La double centrifugation utilisée dans les protocoles des PRPs (sauf PRGF, BC-PRP) sert à concentrer au maximum les plaquettes dans un volume limité de plasma liquide, ce qui n'est pas le but du PRF dont le protocole n'en nécessite qu'une.

- Anticoagulation

La technique de préparation du PRP doit permettre de retenir au maximum la coagulation qui induirait la dégranulation plaquettaire et empêcherait de concentrer les facteurs de croissance dans un volume de plasma. Le temps de manipulation étant d'une longueur supérieure à celui pendant lequel se produirait la coagulation spontanée, l'emploi d'anticoagulants est indispensable.

La technique de préparation du PRF, quant à elle, engendre la dégranulation des plaquettes pour que les cytokines s'enchâssent dans la matrice de fibrine.

Ceci signifie surtout qu'aucune modification biochimique, ni manipulation sanguine ne sont nécessaires (aucun agent gélifiant).

Le caractère purement autologue de PRF semble donc en faire un concentré plaquettaire plus facile à préparer, plus simple, moins coûteux et plus sûr. (TOFFLER M et coll. 2009).

En effet, dans les protocoles de PRP la coagulation doit être réactivée pour permettre la dégranulation plaquettaire. Même si des gélifiants synthétiques ou de la thrombine autologue sont utilisés, la plupart des procédés de production du PRP font appel à la

thrombine bovine (NIKOLIDAKIS D et coll. 2008) or cet agent, de nature exogène, possède un risque de transmission de pathogènes. De plus, d'après Alsousou et coll., il fut rapporté des cas de coagulopathies suite à son utilisation.

- Mode de polymérisation.

Les protocoles de PRP utilisant de la thrombine sont les principaux concernés pour ce point.

Le PRP, qui utilise des agents de coagulation et notamment de la thrombine, a une polymérisation brutale de la fibrine. (DOHAN S et coll. 2005)

Le PRF polymérise naturellement et lentement au cours de la centrifugation. Les concentrations de thrombine agissant sur le fibrinogène du prélèvement sont physiologiques. Le PRF est donc similaire à une matrice cicatricielle autologue formée sur une blessure.

D'après Dohan S et coll., cet aspect est crucial pour déterminer l'organisation tridimensionnelle d'un réseau de fibrine.

En effet, lors de leur gélification, les fibrilles de fibrine peuvent s'assembler entre elles selon deux architectures biochimiques différentes : (DOHAN S et coll. 2005)

- Jonctions condensées tétramoléculaires ou bilatérales

Elles se forment lors de fortes concentrations de thrombine et constituent un réseau rigide, peu propice à la migration cellulaire et à l'emprisonnement des cytokines. Par logique, les cytokines relarguées seraient donc principalement extrinsèques et leur élimination physiologique rapide.

Cependant, de par sa grande résistance, un tel gel convient totalement pour sceller solidement des tissus.



Iconographie 21 : Modélisation théorique en image de synthèse de jonctions condensées tétramoléculaires ou bilatérales. (DOHAN S et coll. 2005)

- Jonctions branchées trimoléculaires ou équilatérales

À de faibles concentrations de thrombine, on obtient un très fort pourcentage de ces jonctions.

Elles permettent l'établissement d'un réseau de fibrine en forme de filet à fines mailles, favorisant la migration cellulaire et l'emprisonnement des cytokines.

Cette organisation donne également une grande élasticité au gel de fibrine. (DOHAN S et coll. 2005)



Iconographie 22 : Modélisation théorique en image de synthèse de jonctions branchées trimoléculaires ou équilatérales. (DOHAN S et coll. 2005)

La fibrine du PRF est donc nécessairement, car physiologique, mieux pontée, donc plus solide et plus résistante au pouvoir de clivage de la plasmine.

Cela renforce son rôle à long terme au sein des processus de remodelage tissulaire et lui permet d'être utilisée en membrane après expression de tout le sérum contenu dans le caillot.

- Biodisponibilité des facteurs de croissance

Lors de l'élaboration du PRP, le fait que les plaquettes soient activées brutalement, la libération des facteurs de croissance est massive dès l'adjonction de la thrombine. Leur biodisponibilité est certainement limitée dans le temps.

La polymérisation lente du caillot de PRF semble permettre l'emprisonnement des facteurs de croissance dans la fibrine d'où une action plus étendue dans le temps. (BAEYENS W et coll. 2010)

Pour autant, cette capture de cytokines au sein du caillot de fibrine du PRF reste à prouver. En effet, seule une faible concentration en facteurs de croissance dans le PPP et dans l'exsudat de PRF a été objectivée. Cela ne prouve pas de manière certaine que leur concentration est importante au sein du caillot du PRF.

- Temps de manipulation

L'utilisation d'anticoagulants, lors de l'élaboration des PRPs, permet d'allonger le temps de manipulation du produit. La réussite de la technique du PRF, quant à elle, repose entièrement sur la rapidité du prélèvement et du transfert vers la centrifugeuse. En effet, sans anticoagulant, le sang prélevé commence à coaguler dès qu'il entre en contact avec le verre du tube. Si le temps entre le prélèvement de sang et la centrifugation est trop important, c'est l'échec, la fibrine polymérise de façon diffuse dans le tube. On obtient alors un amas flasque et sans consistance de sang vaguement centrifugé. (DOHAN S et coll. 2005)

Dû au manque de précision des techniques de préparation des concentrés plaquettaires, il n'a pas été possible de classer les études en fonction de la discrimination détaillée de Davis VL ; tout au plus, avons-nous pu séparer les articles traitant des PRPs en général de ceux testant PRFs et PRGFs.

III- Analyse de la littérature

Une analyse de la littérature a ici été effectuée dans le but d'obtenir un corpus d'articles récents, le plus exhaustif possible dans les limites données, traitant des facteurs de croissance recombinants ou des concentrés plaquettaires en chirurgie orale. Les études dans lesquelles ces derniers avaient pour objectif de régénérer l'os pour éventuellement poser un implant dentaire ont été retenues.

La stratégie de recherche employée fut la suivante :

- Une recherche électronique, d'articles publiés d'avril 2008 à avril 2013, fut effectuée dans Pubmed, The Cochrane, Embase et Google Scholar.

- Les mots clefs suivants furent sélectionnés :

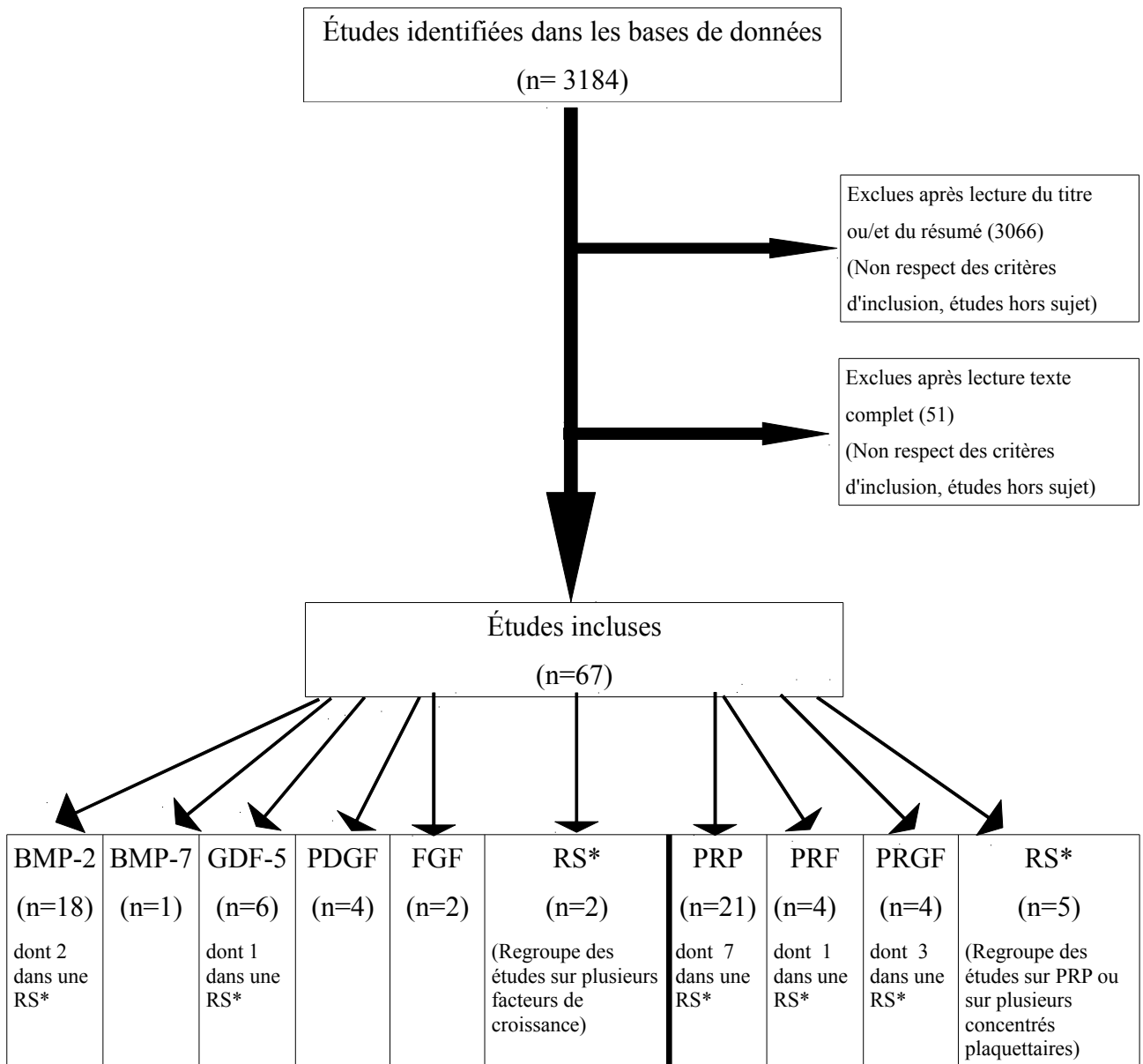
("fibroblast growth factor" OR "fibroblast growth factors" OR FGF OR "platelet derived growth factor" OR "platelet-derived growth factor" OR "platelet derived growth factors" OR "platelet-derived growth factors" OR PDGF OR "growth and differentiation factor 5" OR "growth and differentiation factors 5" OR "growth and differentiation factor-5" OR "growth and differentiation factors-5" OR GDF-5 OR GDF5 OR GDF 5 OR "bone morphogenetic protein 2" OR "bone morphogenetic proteins 2" OR "bone morphogenetic protein-2" OR "bone morphogenetic proteins-2" OR BMP-2 OR BMP2 OR BMP 2 OR "bone morphogenetic protein 7" OR "bone morphogenetic proteins 7" OR "bone morphogenetic protein-7" OR "bone morphogenetic proteins-7" OR BMP-7 OR BMP7 OR BMP 7 OR "osteogenic protein 1" OR "osteogenic proteins 1" OR "osteogenic protein-1" OR "osteogenic proteins-1" OR OP-1 OR OP1 OR OP 1 OR "platelet rich fibrin" OR "platelet-rich fibrin" OR PRF OR "plasma rich in growth factors" OR "plasma-rich in growth factors" OR "plasma rich growth factors" OR "plasma-rich growth factors" OR PRGF OR "platelet-released growth factors" OR "platelet released growth factors" OR "platelets-released growth factors" OR "platelets released growth factors" OR "platelet-rich plasma" OR "platelet rich plasma" OR PRP OR "autologous platelet concentrate" OR "platelet concentrates")

AND

("sinus lifting" OR "maxillary sinus lift" OR "sinus augmentation" OR "sinus augmentations" OR "sinus floor elevation" OR "sinus floor elevations" OR sinus graft OR sinus grafts OR sinus grafting OR "bone regeneration" OR "bone healing" OR "regenerate bone" OR "bone formation" OR "bone augmentation" OR "bone augmentations" OR "bone graft" OR "bone grafts" OR "bone grafting" OR "alveolar ridge augmentation" OR "alveolar ridge augmentations" OR "alveolar ridge defect" OR "alveolar ridge defects" OR "regenerative potential" OR "dental implant" OR "dental implants" OR "oral implant" OR "oral implants" OR "osseointegration" OR "implantation" OR "extraction socket" OR "extractions socket" OR "extraction sockets" OR "extractions sockets" OR "third molars" OR "third molar" OR "alveolar socket" OR "alveolar sockets")

- Les critères d'inclusion suivants furent choisis :
 - Analyse in vivo d'animaux ou d'humains
 - Étude d'au moins cinq animaux ou humains
 - Présence d'un (voire de plusieurs) groupe(s) contrôle pertinent(s) par rapport à un (voire de plusieurs) groupe(s) test
 - Protocole d'intervention explicite ou implicite
 - Résultats exposés clairement

- Les critères d'exclusion furent les suivants :
 - Étude ne respectant pas les critères d'inclusion sus-cités
 - Étude hors sujet (étude rapportant les effets de traitement systémique, étude portant sur la régénération parodontale, les fentes alvéolaires ou palatines, les chirurgies orthopédiques, la reconstruction totale ou partielle mandibulaire ou maxillaire)
 - Rapport de cas
 - Série de cas
 - Rapport technique
 - Éditorial
 - Texte complet introuvable



*RS : Revue systématique

Diagramme de flux obtenu

Les données suivantes furent sélectionnées :

- Nom de l'étude (dans références bibliographiques)
- Nom des trois premiers auteurs (dans références bibliographiques)
- Nom du journal de publication (dans références bibliographiques)
- Date de publication
- Type d'étude
- But de l'étude
- Méthode de recherche (revues systématiques)
- Population étudiée
- Intervention effectuée
- Description du ou des groupe(s) test et du ou des groupe(s) contrôle (sauf dans revues systématiques)
- Mode d'évaluation (sauf dans revues systématiques)
- Critère(s) de jugement (sauf dans revues systématiques)
- Suivi (sauf dans certaines revues systématiques)
- Résultat(s)
- Conclusion de l'étude

III-1 : Les facteurs de croissance recombinants

De nombreuses équipes de chercheurs se sont penchées sur les effets de BMP-2 sur la régénération osseuse en chirurgie orale ; toutefois, ce n'est pas le seul élément ayant un potentiel ostéoinducteur intéressant.

BMP-7, aussi connue sous OP-1 (*Osteogenic Protein-1*), GDF-5 (BMP-14), PDGF mais aussi FGF ont également fait l'objet d'études dans le domaine de la dentisterie.

Les autres facteurs de croissance (TGF- β , IGF, EGF, PD-ECGF, VEGF) n'ont été que très rarement voire, en général, pas du tout étudiés dans le cadre de la régénération osseuse maxillaire à visée implantaire.

Les études (sauf revues systématiques) ont été classées selon le facteur de croissance recombinant traité, puis divisées en études pré-cliniques et cliniques et enfin triées selon l'intervention effectuée. Le nombre d'études trouvées dans chaque catégorie est indiqué entre parenthèses.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Selon le niveau de preuve des études, des recommandations ont été proposées selon un grade coté de A à C (échelle proposée par la HAS).

III-1-1 : Revues systématiques

Après la sélection d'articles, deux revues systématiques, traitant des facteurs de croissance recombinants, furent trouvées.

- Revue systématique d'études sur BMP-2, BMP-7, GDF-5, PDGF et PTH. (Annexe 11) (1)

- Revue systématique d'études sur BMP-2, PDGF, VEGF, GDF-5, FGF, TGF- β , APC et CCN. (Annexe 12) (1)

Les études sur l'association de deux facteurs de croissance recombinants présentes dans cette revue systématique ne sont pas résumées ici.

III-1-2 : Études sur BMP-2

III-1-2-1 : Études pré-cliniques

Elévations de planchers sinusiers (Annexe 13) (8)

Augmentations de crêtes alvéolaires (Annexe 14) (6)

III-1-2-2 : Études cliniques

Elévations de planchers sinusiers. (Annexe 15) (2)

III-1-3 : Étude sur BMP-7

Étude pré-clinique

Comblements de défauts mandibulaires. (Annexe 16) (1)

III-1-4 : Études sur GDF-5

III-1-4-1 : Études pré-cliniques

Elévations de planchers sinusiers. (Annexe 17) (1)

Augmentations de crêtes alvéolaires. (Annexe 18) (2)

III-1-4-2 : Études cliniques

Elévations de planchers sinusiers. (Annexe 19) (2)

III-1-5 : Études sur PDGF

III-1-5-1 : Études pré-cliniques

Augmentations de crêtes alvéolaires. (Annexe 20) (3)

III-1-5-2 : Étude clinique

Comblements d'alvéoles dentaires. (Annexe 21) (1)

III-1-6 : Études sur FGF

Études pré-cliniques

Augmentations de crêtes alvéolaires. (Annexe 22) (2)

III-1-7 : Études sur les combinaisons de facteurs de croissance recombinants

L'analyse de la littérature effectuée dans cette thèse n'a pas pris en compte ces études ; les études indiquées servent uniquement d'exemples.

Est ce qu'en combinant plusieurs facteurs de croissance recombinants le potentiel de cicatrisation des plaies est amélioré ?

Certains chercheurs espèrent obtenir des effets de synergie en associant deux ou trois facteurs de croissance recombinants.

Des études in vitro ont été réalisées pour tester différentes associations de facteurs de croissance.

Lind M (LIND M 1998) étudie, in vitro, l'influence d'un ou de plusieurs facteurs de croissance sur les ostéoblastes ; Janssens K et coll. (JANSSENS K et coll. 2005) regroupent les études analysant les effets de l'association de TGF- β 1 avec d'autres facteurs ou hormones de croissance sur les cellules osseuses ;...

Des études in vivo concernant le champ de la chirurgie orale ont également été réalisées.

Wang L et coll. (WANG L et coll. 2011) évaluent les effets de l'association de BMP-2 et de FGF sur la régénération de défauts osseux mandibulaires péri-implantaires chez le chien ; Luo T et coll. (LUO T et coll. 2012) évaluent les effets de l'association de BMP-2 et de VEGF sur la régénération de défauts osseux mandibulaires péri-implantaires chez le chien et in vitro sur les cellules stromales de moelle osseuse ;...

Il semble particulièrement difficile d'établir une synthèse et d'appréhender les effets de facteurs de croissance recombinants lorsqu'ils sont mélangés. Aucune donnée n'indique réellement les meilleures associations à réaliser. Les associations sont encore arbitraires et elles n'ont pas été toutes étudiées. Des études sur les assemblages de facteurs de croissance sont encore nécessaires.

Aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'effet de leur union.

III-1-8 : Conclusions

rhBMP-2

Elle est le facteur de croissance recombinant présentant le plus d'études pré-cliniques et la quasi-totalité des études cliniques bien menées qui restent rares. Les études sont très hétérogènes.

Ce facteur est étudié au sein de :

- 2 études de fort niveau de preuve (dont 1 revue systématique étudiant plusieurs facteurs de croissance)
- 14 études de niveau de preuve intermédiaire (dont 1 revue systématique étudiant plusieurs facteurs de croissance)
- 2 études de faible niveau de preuve

En tenant compte, du nombre d'études et de leur niveau de preuve, certaines tendances, quant à l'effet de rhBMP-2 sur la régénération osseuse, ont été établies.

La majorité des études pré-cliniques présentent, même s'ils ne sont pas unanimement significatifs, des résultats positifs (à au moins un moment donnée, sur une variable étudiée) concernant la capacité de rhBMP-2 à induire la formation osseuse, notamment dans les phases précoces de la guérison, dans diverses indications pour le placement d'implants endo-osseux.

Il reste que certaines ne trouvent aucun bénéfice suite à l'utilisation de rhBMP-2.

Des études présentent tout de même des résultats négatifs, en effet, les hautes doses de rhBMP-2 peuvent entraîner des effets indésirables notamment des oedèmes post-opératoires et des déplacements implantaires.

Aucune tendance n'est établie concernant les études cliniques du fait de leurs résultats contradictoires et de leur faible nombre.

Le comblement sous-sinusien est la technique la plus étudiée, elle présente les meilleurs résultats.

rhBMP-7, rhGDF-5, rhPDGF, rhFGF

Le nombre d'informations disponibles, concernant le potentiel de ces facteurs recombinants sur la promotion de l'ostéointégration, est limité.

Il existe très peu d'études bien menées sur chacun de ces facteurs recombinants dans le domaine de la chirurgie orale. Les études cliniques sont presque inexistantes.

L'ensemble des études de ces facteurs de croissance sont de niveau de preuve intermédiaire (dont 1 revue systématique étudiant plusieurs facteurs de croissance) sauf une revue systématique, qui étudie notamment GDF-5, PDGF et FGF, qui est de fort niveau de preuve.

Compte tenu des résultats mitigés et du faible nombre d'études, aucune tendance nette ne peut être suggérée quant à leur effet sur la régénération osseuse.

Selon le facteur de croissance recombinant testé, il existe différents niveaux et quantités de preuves quant à l'effet de ces cytokines sur la formation osseuse locale.

Il y a encore trop peu d'essais cliniques contrôlés, randomisés et prospectifs mais surtout trop peu de revues systématiques et de méta-analyses.

III-2 : Les concentrés plaquettaires

Alors que le PRP a déjà été largement étudié, le PRGF, et plus récemment le PRF, font également l'objet d'études.

Les études (sauf revues systématiques) ont été classées selon le concentré plaquettaire traité, puis divisées en études pré-cliniques et cliniques et enfin triées selon l'intervention effectuée.

Le nombre d'études trouvées dans chaque catégorie est indiqué entre parenthèses.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Selon le niveau de preuve des études, des recommandations ont été proposées selon un grade coté de A à C (échelle proposée par la HAS).

III-2-1 : Revues systématiques :

Après la sélection d'articles, deux revues systématiques, traitant des concentrés plaquettaires, furent trouvées.

Revue systématique d'études sur PRP, PRF et PRGF. (Annexe 23) (2)

III-2-2 : Études sur PRP

III-2-2-1 : Revues systématiques ou méta-analyse

Revue systématique ou méta-analyse d'études sur PRP (Annexe 24) (3)

Remarques :

En essayant de croiser les informations retrouvées dans ces revues systématiques ou la méta-analyse, on s'aperçoit de certaines discordances entre elles.

- Le nombre de patients des études ne fait pas partie des critères d'inclusion de la revue systématique de Del Fabbro M de 2013. Cette dernière inclut donc des études au nombre de patients limité comme celle de Froum SJ de 2002 considérée comme une série de cas et donc rejetée par la méta-analyse de Bae JH de 2011.

- L'étude de Torres J de 2009 appartient à la catégorie des PRGFs, c'est d'ailleurs dans ce groupe que la revue systématique de Del Fabbro M de 2013 la classe. La méta-analyse de Bae JH de 2011, quant à elle, semble ne pas faire cette distinction et la classe dans les PRPs.

- L'étude de Kassolis JD de 2005 indique que le groupe contrôle a bénéficié d'une membrane recouvrant le site étudié, ce qui n'est pas le cas du groupe test. Comme le souligne la revue systématique de Plachokova AS de 2008, qui exclut cette étude, ce groupe contrôle est inadéquat. Pourtant cette étude est incluse dans les revues systématiques de Del Fabbro M de 2013 et d'Arora NS de 2010 et dans la méta-analyse de Bae JH de 2011.

- L'étude de Schaaf H de 2008 (vol. 94) présente dans la revue de Del Fabbro M de 2013 est incluse dans les études évaluant les augmentations sinusiennes alors qu'elle est rejetée de la revue d'Arora NS de 2010 qui considère qu'elle étudie l'augmentation de crête.

- Alors que les études de Schaaf H de 2008 (vol. 94), Bettega G de 2009 et Wiltfang J de 2003) sont incluses dans la revue systématique de Del Fabbro de 2013 et que celle de Wiltfang J de 2003 est incluse dans les revues systématiques d'Arora NS de 2010 et de Plachokova AS de 2008, leurs données sont considérées comme insuffisantes par la méta-analyse de Bae J-H de 2011 qui les exclue.

III-2-2-2 : Autres études

III-2-2-2-1 : Études pré-cliniques

Elévations de planchers sinusiens. (Annexe 25) (1)

Comblements d'alvéoles dentaires. (Annexe 26) (1)

Comblements de défauts mandibulaires. (Annexe 27) (2)

Poses d'implants dentaires. (Annexe 28) (1)

III-2-2-2-2 : Études cliniques

Elévations de planchers sinusiers. (Annexe 29) (4)

Complements d'alvéoles dentaires. (Annexe 30) (4)

Poses d'implants dentaires. (Annexe 31) (1)

III-2-3 : Études sur PRF

Études cliniques

Elévations de planchers sinusiers. (Annexe 32) (3)

III-2-4 : Étude sur PRGF

Étude clinique

Complements d'alvéoles dentaires. (Annexe 33) (1)

III-2-5 : Conclusions

PRP

C'est le concentré plaquettaire le plus étudié, un grand nombre d'études le concerne.

Du fait de sa nature autogène, la majorité des études sont des études cliniques.

Les études sont très hétérogènes.

Ce concentré plaquettaire est étudié au sein de :

- 3 études de fort niveau de preuve (dont 2 revues systématiques étudiant plusieurs concentrés plaquettaires et 1 étudiant PRP)
- 12 de niveau de preuve intermédiaire
- 4 de faible niveau de preuve

Que ce soit au sein d'études pré-cliniques ou cliniques, le potentiel de PRP sur la régénération osseuse est mitigé, équivoque et peu concluant.

La plupart des études ne présente pas d'effets positifs évidents de PRP sur la guérison du matériel de greffe osseuse.

Les effets positifs relatés sont, quant à eux, souvent minimes et peu pertinents.

L'effet à long terme (ostéointégration, contacts os/implant, survie implantaire, remodelage osseux,...) est nul dans la totalité des études.

Certaines s'accordent pour dire que la cicatrisation des tissus mous est améliorée mais le niveau de preuve reste faible.

On retient une amélioration de la manipulation et de la consistance biomécanique de la greffe ; le PRP joue un rôle de liant biologique.

Son utilisation au sein d'alvéoles dentaires présente le plus de résultats positifs en terme d'accélération de l'ossification, mais aucune conclusion n'est évidente.

PRF

De nature récente, peu de données publiées dans la littérature existent à l'heure actuelle sur ce concentré plaquettaire.

Les études incluses ici sont exclusivement des études cliniques.

Ce concentré plaquettaire est étudié au sein de :

- 2 études de fort niveau de preuve (revues systématiques étudiant plusieurs concentrés plaquettaire)
- 3 de niveau de preuve intermédiaire

Aucune tendance nette n'est perceptible quant à l'effet de PRF sur la régénération osseuse.

La grande majorité des études présentes ici ne trouve pas de résultats positifs suite à l'utilisation de PRF.

En tenant compte du nombre d'études, aucune conclusion ne peut être insinuée.

On remarque juste que les études s'accordent sur le fait que l'utilisation de PRF réduit les douleurs dans les premiers temps post-opératoires ainsi que les oedèmes et améliore la fermeture précoce des tissus mous.

La forme de membrane semble être la configuration la plus intéressante de ce concentré plaquettaire.

PRGF

Les études concernant ce PRP particulier sont quasi inexistantes.

Les études incluses ici sont exclusivement des études cliniques.

Ce concentré plaquettaire est étudié au sein de :

- 2 études de fort niveau de preuve (revues systématiques étudiant plusieurs concentrés plaquettaire)
- 1 de niveau de preuve intermédiaire

Les résultats sont variables, aucune nette tendance n'est perceptible quant à l'effet de ce concentré plaquettaire sur la régénération osseuse ; de plus, du fait du nombre très faible d'études incluses ici aucune conclusion ne peut être tirée.

Les concentrés plaquettaires nécessitent encore des essais contrôlés, randomisés et prospectifs bien conduits, ainsi que des méta-analyses qui sont encore trop peu nombreuses.

IV-Discussion

Théoriquement, l'ingénierie tissulaire osseuse impliquant les facteurs de croissance est séduisante.

Malheureusement, il existe, à la lecture de la littérature consacrée aux bénéfices apportés par l'utilisation des facteurs de croissance, d'importantes discordances entre les résultats des études dans le domaine de la chirurgie orale implantaire.

Des méta-analyses sont donc nécessaires afin de combiner ces résultats et d'obtenir des preuves plus puissantes concernant le réel intérêt des facteurs de croissance dans la régénération osseuse pré-implantaire.

Toutefois, du fait de l'hétérogénéité des études, les résultats sont peu comparables et l'élaboration de méta-analyse quasiment impossible.

Cette diversité se retrouve sur pratiquement l'ensemble des paramètres importants d'une étude :

- Conception générale de l'étude
- Critères d'inclusion (espèce animale, hauteur de l'os résiduel,...)
- Site et aire greffés
- Protocole de préparation (concerne les concentrés plaquettaires)
- Dose du facteur recombinant
- Composition du support
- Technique chirurgicale
- Moyens d'évaluation
- Moment d'évaluation
- Variables étudiées
- Critères de succès
- Période de suivi

Ce manque de consensus, quant à la conception des études, permet de comprendre une partie des résultats contradictoires de la littérature.

La diversité des modèles animaux est source de confusion, chaque espèce réagit différemment.

Les concentrés plaquettaires sont des produits sanguins autogènes, leur biologie et leurs actions sont dépendantes de l'espèce.

De plus, les différences anatomiques et métaboliques sont parfois importantes notamment entre l'homme et les animaux de petite taille qui, de plus est, sont élevés à des fins expérimentales. Des études sur de plus grands animaux sont donc nécessaires, leur anatomie étant plus proche de celle des hommes. Les primates non humains, tels que le babouin, partagent l'anatomie crâniale, la physiologie et le remodelage avec l'homme ce qui en fait un des modèles le plus approprié. Malheureusement, leur coût élevé et leur manipulation difficile font qu'ils sont rarement utilisés dans notre domaine.

Du point de vue comportemental, les animaux sont là encore différents des hommes. Même logés individuellement sans objet, ils ont tendance à frotter les zones blessées contre leur cage et ne peuvent pas s'empêcher de mastiquer dessus. Ceci peut compromettre la cicatrisation de la plaie et *a fortiori* l'ostéointégration.

De plus, une hygiène efficace est difficile à atteindre ; l'impact de la nourriture et l'accumulation de la plaque affectent négativement la régénération et la stabilité implantaire à long terme.

Finalement, dans le domaine particulier des greffes, il ne faut pas oublier qu'une allogreffe pour l'homme est une xéno greffe pour l'animal qui n'y réagira pas de la même façon.

Les résultats d'études sur différents animaux sont difficilement comparables, aucun n'étant en mesure de refléter ceux chez l'homme.

Le site greffé varie d'une étude à l'autre, or tous les sites intrabuccaux ne présentent pas les mêmes capacités.

Les comblements sinusiens, par exemple, bénéficient d'une source importante de cellules ostéoprogénitrices, le plancher sinusien. De plus, le sinus est une loge protégée de la majorité des contraintes extérieures ce qui limite déjà grandement l'importance des biais.

Quant aux alvéoles dentaires, elles n'ont pas toutes le même nombre de parois, d'où des sites plus ou moins ostéoconducteurs.

De plus, les zones étudiées en dentisterie sont limitées, ce qui pourrait masquer les résultats des facteurs recombinants ou des concentrés plaquettaires en restreignant l'infiltration cellulaire et vasculaire. Cette restriction ne semble pas concerner les zones plus larges. En effet, dans des indications cliniques limitées, rhBMP-2 et rhBMP-7 sont utilisées avec succès sur des sites orthopédiques.

Concernant les concentrés plaquettaires, différents protocoles de production sont utilisés. Toutefois, selon le protocole utilisé, des variations, rarement détaillées, de certains éléments clés, (concentration plaquettaire du PRP, teneur en leucocytes du PRP, anticoagulant et activateur utilisés,...) sont observées. Ces paramètres peuvent nettement influencer les éventuels effets biologiques du produit utilisé. Il est même probable que certaines méthodes de centrifugation endommagent les plaquettes qui ne pourraient alors plus sécréter leurs facteurs de croissance bioactifs conduisant à des résultats cliniques décevants. Une description correcte et précise du protocole de préparation de PRP et de la composition du produit obtenu est souvent absente dans les études, pourtant elle est nécessaire.

Concernant les facteurs recombinants, les doses employées sont très variables.

Marx disait que plus la quantité de facteurs de croissance délivrée sur la blessure était importante, plus le potentiel d'amélioration du processus de cicatrisation était grand. De ce fait, et aussi parce les facteurs de croissance ont une demi-vie biologique courte, une dose supraphysiologique est habituellement appliquée. Cependant, il y a un risque d'effets défavorables (oedèmes post-opératoires, diffusion dans l'organisme, calcification,...)

Un article de revue (POYNTON AR et coll. 2002) étudie la réaction immunitaire suite à l'utilisation de facteurs de croissance recombinants. Il rapporte une production transitoire d'anticorps contre le support de collagène et rhBMP-2 chez 0,7% des patients traités contre 38% des patients lorsque rhBMP-7 est utilisé. La pertinence de ces résultats cliniques est actuellement en suspens.

Une autre étude récolte les données de MAUDE* sur les effets indésirables rapportés suite à l'utilisation de rhBMP-2 en chirurgie orale et maxillo faciale (WOO EJ 2012). Oedème local, érythème, douleur et échec de la greffe sont les événements indésirables les plus couramment rapportés. Du fait que le nombre de patients exposés au rhBMP-2 soit inconnu, que le suivi de ces patients soit inexistant et que la récolte des données sur MAUDE soit passive, ces résultats ne sont pas nécessairement le reflet des réelles qualité et quantité des effets indésirables qui peuvent se produire suite à l'utilisation de rhBMP-2 en chirurgie orale et maxillofaciale. Aucune conclusion ne peut être établie ; néanmoins, cette surveillance dite passive est utile pour détecter d'éventuels problèmes de sécurité nouveaux ou imprévus.

A l'heure actuelle, aucun consensus universel, élaboré sur des preuves scientifiques, n'est établi concernant les doses de facteurs recombinants à employer. Des études avec des doses plus basses de ces facteurs devraient être effectuées pour prévenir leurs possibles effets indésirables qui pourraient également occulter leur bénéfice.

*MAUDE : Dispositif des expériences des fabricants et utilisateurs appartenant à la F.D.A. (*The United States Food and Drug Administration*).

Le support varie d'une étude à l'autre.

On sait que la demi-vie des facteurs de croissance recombinants est très courte dans le milieu biologique. Un support qui les libère trop rapidement peut donc occulter leurs éventuels effets biologiques. La cinétique de délivrance est un mécanisme encore mal connu et qui peut montrer de grandes variations.

De plus, lorsque les concentrés plaquettaires ou les facteurs recombinants sont combinés avec du matériau du greffe notamment de greffe autogène et selon le ratio utilisé, les résultats peuvent être nettement influencés par le matériau employé. Dans le mesure où les différents protocoles utilisés sont déjà référencés comme étant capables seuls de générer des résultats positifs, toutes les études souffrent de la même difficulté à analyser scientifiquement les résultats et à prouver que l'ajout du facteur ou du concentré plaquettaire est bien responsable d'une réussite de l'acte.

Les moyens d'évaluation fluctuent entre les études et sont plus ou moins pertinents.

Certaines études sont courtes et s'arrêtent avant la pose d'implants. Faute de réentrer sur le site, la radiographie est le meilleur moyen pour déterminer l'efficacité des matériaux d'augmentation de volume osseux mais celle-ci est plus ou moins sujette à l'interprétation du clinicien. Une évaluation précise avec des moyens non invasifs est difficile. Certains trouvent des résultats positifs selon des critères cruellement qualitatifs. On est donc contraint de leur faire confiance.

Lorsque la période de suivi permet d'englober la pose d'un implant suite à la procédure de régénération, une biopsie peut être réalisée et permet d'évaluer histomorphométriquement les tissus récoltés. Les biopsies constituent le meilleur moyen d'analyse ultrastructurale intratissulaire et l'histomorphométrie est considérée comme un outil de recherche et clinique bien établi pour évaluer quantitativement et qualitativement l'os. Malheureusement, la biopsie n'est pas représentative de l'ensemble du volume régénéré et il se peut que des portions variables d'os alvéolaire résiduel, source de confusion, soient recueillies. De plus, la biopsie n'est pas toujours possible (comblement péri-implantaire,...).

Le moment d'évaluation est également un paramètre important et variable d'une étude à l'autre.

Les facteurs recombinants sont vraisemblablement encore relargués trop rapidement sur le site, tout comme les facteurs de croissance du PRP, brutalement relargués lors de l'utilisation de l'activateur, d'où un effet limité dans le temps. Selon le moment d'évaluation de l'étude, l'effet peut donc être plus ou moins perceptible.

Les variables étudiées sont elles aussi très diverses pour évaluer la régénération osseuse (densité osseuse, contact os/implant, volume osseux,...).

Cette hétérogénéité constitue la source majeure des contradictions présentes dans la littérature, d'autant que chaque étude possède ses propres critères de succès.

Les variables étudiées dépendent aussi de la période de suivi de l'étude. Dans le cadre de l'évaluation d'un agent régénérant l'os, il est important non seulement d'évaluer la quantité et la qualité de l'os formé mais aussi le succès implantaire, or ce n'est pas toujours le cas. La majorité des études évalue les implants sur une période inférieure à 5 ans. Rares sont les données disponibles sur des études évaluant à long terme les implants.

Finalement, pour s'exonérer des variations interindividuelles, les analyses *split-mouth* sont intéressantes, or toutes les études n'utilisent pas cette conception.

La standardisation de l'ensemble de ces points est donc primordiale dans les futures études notamment des variables étudiées et des protocoles de préparation des concentrés plaquettaires.

En effet, un protocole standardisé reproductible, pratique, fiable et universellement reconnu permettrait d'obtenir un rendement spécifique de plaquettes nécessaires et donc d'en évaluer l'effet réel. La répétabilité et la prévisibilité des résultats ne peuvent être seulement atteints que par l'application stricte d'un protocole standardisé.

L'uniformité des études permettrait également de limiter les nombreux biais dont les travaux publiés souffrent.

Si le volume des publications sur notre sujet est relativement intéressant, il n'en demeure pas moins que les résultats obtenus sont rarement fiables (groupe contrôle inadéquat, taille de l'échantillon faible, suivi court,...).

Des notions importantes comme la randomisation, l'aveugle des patients, soignants et examinateurs, le respect du concept de l'intention de traiter, le calcul de la taille de l'échantillon et du pouvoir statistique sont souvent mal rapportées dans les textes ou manquent tout simplement. Le risque de biais n'est donc pas clair même si l'absence de ces informations constitue en général un haut risque.

Précisons tout de même que dans notre domaine, une chirurgie est nécessaire pour appliquer les facteurs de croissance et donc que l'aveugle du soignant est impossible. L'aveugle de l'examineur, quant à lui, est faisable. Il est important car la mesure de nos résultats implique souvent une subjectivité (exemple : quantité de formation osseuse par évaluation histologique).

On s'aperçoit que la méthodologie utilisée dans les essais basés sur des expérimentations animales est généralement moins rigoureuse que celle appliquée lors d'essais sur des humains. L'aspect méthodologique des expériences animales peut et doit être améliorée.

En effet, des méthodes non claires ou inadéquates peuvent exagérer les effets d'un traitement par rapport à des méthodes adéquates. La diminution des risques de biais des expériences animales est une étape cruciale pour fournir des bases solides pour les futures recherches humaines.

Certaines directives, à considérer lors de la réalisation d'essais randomisés, sont disponibles et devraient être soigneusement suivies (Liste de contrôle CONSORT 2010) (SCHULZ KF et coll. 2010) (<http://www.consort-statement.org>) ; certaines s'appliquent spécifiquement aux expériences animales (ARRIVE : *The Animals in Research : Reporting In Vivo Experiments*) (KILKENNY C et coll. 2010). (FAGGION CMJr et coll. 2011)

Un des seuls points communs généralement retrouvé entre les études est l'utilisation d'animaux ou de patients sains.

Néanmoins, l'intérêt de l'ingénierie tissulaire osseuse en dentisterie implantaire est d'induire et d'accélérer la régénération osseuse dans le but de poser des implants. Les patients, dont la régénération osseuse est compromise (patients âgées, diabétiques, sous biphosphonates, dont le lit tissulaire est irradié,...), auraient donc, en théorie, le plus besoin d'une potentialisation de leur modeste capacité d'autoréparation.

Malheureusement, peu d'études sont disponibles dans ces cas particuliers, notamment parce que l'efficacité des facteurs recombinants ainsi que des concentrés plaquettaire reste encore incertaine dans le domaine de la dentisterie chez les patients sains.

Toutefois, il serait judicieux de savoir, d'un point de vue purement biologique, si l'ingénierie tissulaire peut être utilisée en toute sécurité dans tous les cas.

Il est notamment intéressant de se demander si l'ajout ponctuel d'un concentré plaquettaire ou d'un facteur recombinant sur un site ayant subi une résection peut raviver la conversion tumorale d'une cellule ? Autour de ce thème les avis divergent.

Les facteurs recombinants et les cytokines plaquettaires sont utilisés en quantité importante mais leur durée de vie dans un tissu vivant en remaniement est très faible ; ils sont absorbés et détruits par le tissu avant même que le drainage vasculaire ne soit complètement remis en place.

Le processus tumoral est si complexe, que son déclenchement par l'application d'un facteur recombinant ou d'un concentré plaquettaire lors d'une chirurgie semble impossible.

Cependant, sur des sites réséqués, malgré une action limitée dans le temps, celle-ci peut être suffisante, en théorie, pour raviver violemment la prolifération tumorale : les cellules immortalisées sont bien plus sensibles que les autres aux signaux de croissance.

De plus, si les cytokines servent de médiateurs de croissance cellulaire, elles constituent avant tout l'axe majeur de régulation de la mort cellulaire programmée en induisant des signaux de survie qui protègent les cellules de nombreux stimuli apoptotiques présents dans le milieu. Les cellules tumorales peuvent détourner ce système pour accroître leur capacité de survie.

En ce qui concerne la fibrine présente au sein du PRF, bien qu'elle ne puisse évidemment pas être considérée comme promotrice du développement de tumoralisation, le problème est similaire.

Un lattis de fibrine pourrait servir de support idéal pour la prolifération initiale des cellules immortalisées par un processus tumoral.

Sur un site osseux en plein remaniement, la vascularisation source de lymphocytes antitumoraux, macrophages et polynucléaires prend un certain temps avant d'être cohérente et reconstituée de façon optimale, et ce temps peut être suffisant pour permettre à un reste de cellules cancéreuses de proliférer avec une virulence amplifiée par la qualité de la matrice qu'on leur offre.

Cependant, le phénomène demeure peu probable, tant les verrous de sécurité antitumoraux sont nombreux. Il faut également garder en tête que le site chirurgical se remplira de toute façon d'un caillot de fibrine très proche du PRF et cela de façon tout à fait physiologique, il s'agit de l'hémostase et de la cicatrisation naturelle.

En l'état actuel des connaissances, il est encore difficile de porter un jugement sur le risque potentiel de l'utilisation de produits issus de l'ingénierie tissulaire sur les sites anciennement tumoraux.

Primum non nocere telle devrait toujours être notre devise, et en tant que telle il n'est pas acceptable de prendre le risque, pour améliorer un peu la cicatrisation d'une plaie ou la cohérence intrinsèque d'une greffe osseuse, de donner l'opportunité à un reliquat de cellules cancéreuses de déborder les défenses immunitaires antitumorales de notre patient.

C'est pourquoi, les facteurs recombinants et les concentrés plaquettaires sont actuellement réservés à des sites considérés comme sains. Le fabricant d'*Infuse Bone Graft* (rhBMP-2) précise d'ailleurs que le produit ne doit pas être utilisé dans les environs d'une tumeur existante ou réséquée. (WOO EJ 2012)

La carcinogenèse est un processus complexe et de nombreuses études, comme celle de GAO Q en 2010 (GAO Q et coll. 2010), sont nécessaires afin de connaître les conséquences de l'utilisation des facteurs de croissance sur des sites oraux réséqués.

V-Législation

Les études sur les facteurs de croissance recombinants ou les concentrés plaquettaires se multiplient certes, mais ces derniers peuvent-ils être commercialisés ?

L'autorisation sur le marché des facteurs de croissance dépend de l'approbation des différentes fédérations sanitaires et du ministère de la santé du pays en accord avec la loi en vigueur de celui-ci.

Voici les principaux cas de facteurs de croissance recombinants autorisés sur le marché de certains pays :

Concernant rhPDGF :

- En 1997, rhPDGF fut la première protéine recombinante à être approuvée par la U.S. F.D.A. (*The United States Food and Drug Administration*) pour le traitement des ulcères chroniques du pied chez les patients diabétiques (Regranex, Ethicon Inc. Somerville, NJ). (KAIGLER D et coll. 2011) (CHANG PC et coll. 2010)

- En 2005, la F.D.A. approuve le dispositif GEM 21S, système de greffe complètement synthétique qui combine rhPDGF-BB et β TCP, pour la régénération osseuse et le traitement de défauts parodontaux (NEVINS ML et REYNOLDS MA 2011) (VAN HOUT WM et coll. 2011) localisés. (CHANG PC et coll. 2010) Les indications incluent les défauts parodontaux intraosseux, les défauts parodontaux de furcation et les récessions gingivales associées à défauts parodontaux. (NEVINS ML et REYNOLDS MA 2011)

Concernant rhBMP-2 :

- Initialement mis sur le marché en 2002 en tant que *Infuse Bone Graft* (Medtronic Sofamor Danek, Memphis, TN, USA), rhBMP-2/ACS fut approuvé par la U.S. F.D.A. pour être utilisé comme moyen alternatif aux autogreffes lors des fusions intersomatiques (GRUBER RM et coll. 2009) (VAN HOUT WM et coll. 2011) lombaires antérieures (EPSTEIN NE 2011) et cervicales. (McKAY WF et coll. 2007)

- En 2004, rhBMP-2/ACS fut approuvé par la U.S. F.D.A. comme traitement adjuvant lors de fractures tibiales ouvertes. (McKAY WF et coll. 2007) (VAN HOUT WM et coll. 2011)
- En mars 2007, rhBMP-2/ACS fut approuvé par la U.S. F.D.A. comme alternative à la greffe osseuse autogène dans les cas d'augmentation du plancher sinusien et dans les défauts localisés de la crête alvéolaire associés à des alvéoles dentaires (McKAY WF et coll. 2007) (GRUBER RM et coll. 2009) (KAWAKATSU N et coll. 2008) (VAN HOUT WM et coll. 2011) antérieures maxillaires. (THOMAS DS et coll. 2010)

Concernant rhBMP-7 :

- La rhBMP-7 fut commercialisée (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) pour être utilisée dans quelques indications ; elle fut approuvée par la F.D.A. pour être utilisée dans les cas de fractures osseuses non consolidées et de fusions vertébrales. (VAN HOUT WM et coll. 2011)
- En 2001, rhBMP-7 fut approuvée en Australie et en Europe pour une utilisation clinique lors de fractures osseuses non consolidées. (JUNG RE et coll. 2008)

L'approbation de la F.D.A., d'un dispositif biologique pour une utilisation humaine, est basée sur les données de sécurité et d'efficacité d'études pré-cliniques et cliniques y compris des essais cliniques contrôlés humains, randomisés, prospectifs, pivot à grande échelle. (NEVINS ML et REYNOLDS MA 2011) (COCHRAN DL et coll. 2000)

Il semble qu'aux Etats Unis, l'utilisation de certains facteurs de croissance recombinants soit acceptée notamment dans le champ de l'orthopédie mais également dans certaines indications appartenant au domaine de la dentisterie.

Un manque de consensus quant à leur application clinique ainsi que leur coût de production exorbitant les excluent actuellement de ce terrain sur le marché français.

Les concentrés plaquettaires, notamment du fait du prélèvement sanguin et des éventuelles manipulations sanguines qu'ils impliquent, ont fait l'objet en France de nombreuses interrogations cette dernière décennie, notamment quant à la possibilité légale d'une utilisation dans les cabinets dentaires.

En effet, les chirurgiens dentistes ne savaient pas s'ils étaient autorisés à pratiquer un prélèvement sanguin en cabinet libéral en raison de l'absence de texte précis réglementant cet acte en France.

Certes, la loi de bioéthique, en préparation depuis 1996, prévoyait ce type de situation, mais le vote se faisait attendre.

C'est l'Union Européenne qui va préciser dans un premier temps les domaines dans lesquels la loi va être appliquée : la directive européenne 2004/23/CE, votée le 31 mars 2004, énonce les normes européennes de qualité et de sécurité relatives au don et à l'utilisation de cellules et de tissus humains. (SAMAKH P 2004)

La loi de bioéthique française va finalement être votée le 8 juin 2004 puis publiée dans le Journal Officiel du 7 août 2004. (SAMAKH P 2004)

Elle vient compléter la notion de prélèvement autologue en l'autorisant en cabinet libéral.

Le premier article L.1245-2 amène une véritable révolution dans le domaine scientifique et médical car il introduit le notion de bienfait pour le patient : *« Les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention médicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle ait été informée des finalités de cette utilisation »*

Les articles L.1242-1 et L.1243-6 précisent la possibilité de prélever et d'administrer des tissus et des cellules dans les cabinets libéraux médicaux et dentaires.

Les services du Ministère de la Santé, notamment la DGS (Direction Générale de la Santé), d'après le code de la santé publique (article L.4127-1), précisent que la capacité à prélever qu'ont les chirurgiens dentistes est reconnue à partir du moment où les soins concernent une zone ou une pathologie intéressants les domaines de compétences du chirurgien dentiste : la cavité orale et le maxillaire. Cette capacité n'est donc pas limitée par une liste d'actes mais par le siège anatomique de la pathologie concernée.

Finalement, il est aisé de conclure que l'utilisation du PRF s'inscrit dans la loi française mais que tous les autres protocoles (PRP et PRGF), qui impliquent la modification chimique du prélèvement sanguin, demeurent interdits en cabinet dentaire ou, en tout cas, en dehors de la législation actuelle.

L'autorisation du PRF dans les cabinets dentaires ne fut possible néanmoins qu'après la classification du PRF par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en « activité de soin ». Il fut reconnu comme une greffe autologue de fibrine.

L'AFSSAPS souligna alors qu'il revenait désormais à la DGS de décider des obligations réglementaires concernant le PRF.

L'utilisation du PRF évolue donc dans un cadre légal beaucoup plus clair ; toutefois, son usage implique quelques règles à respecter concernant principalement le prélèvement. Il doit impérativement être réalisé par une personne compétente, qui doit avoir suivi une formation à la préparation et à l'utilisation du PRF, et dans la salle opératoire (pas de prélèvement ni de centrifugation dans un laboratoire d'analyses médicales même situé à proximité immédiate) comme a pu le souligner le président du Syndicat National des Parodontologistes Implantologistes (SNPI), M. Samakh Paul, lors du second Symposium international sur les facteurs de croissance (DOHAN D et coll. 2005) le 28 mai 2005 à Nice.

Le SNPI, sur une proposition du ministère de la Santé, et en tenant compte de ces réglementations ainsi que du décret du 12 décembre 2003 relatif à la biovigilance, a édité un guide des bonnes pratiques professionnelles des prélèvements en cabinet libéral. (Annexe 34)

Ce guide précise l'environnement et le protocole de l'utilisation du PRF. Il propose trois fiches nécessaires, notamment, pour recueillir les données référençant les praticiens qui utilisent cette technique ainsi que les incidents ou complications signalés par ces praticiens :

- Fiche d'identification des praticiens réalisant du PRF (Annexe 35)
- Fiche de traçabilité PRF (Annexe 36) (Tous les produits et matériels utilisés doivent être référencés)
- Fiche de consentement du patient (Annexe 37) (Loi Huriet 1988)

Le succès de cette démarche permettra, en outre, d'apporter une solution à l'épineux problème d'absence de garantie, par certaines assurances, de la responsabilité civile professionnelle concernant cette technique. (SAMAKH P 2004)

Finalement, comme tout acte chirurgical, l'utilisation du PRF devra respecter les impératifs habituels (anamnèse médicale pré-opératoire, conditions d'asepsie, incinération des prélèvements, ...).

Il faut, par ailleurs, garder à l'esprit que, indépendamment de leur inscription ou non dans le cadre de la loi française, les effets bénéfiques des facteurs de croissance recombinants et des concentrés plaquettaires sont encore incertains dans le cadre de la chirurgie orale.

Conclusion

L'ingénierie osseuse utilisant les facteurs de croissance est-elle efficace en chirurgie pré-implantaire et implantaire ?

L'ostéogenèse est un processus complexe qui nécessite certaines combinaisons de facteurs de croissance à des moments précis durant la formation osseuse. Il est donc surprenant que l'utilisation d'un seul type facteur de croissance avec un support ostéoconductif puisse conduire à la formation osseuse. L'ajout massif de telles cytokines au milieu de mécanismes de régulation très sensibles paraît même plus qu'hasardeux. On remarque donc un manque d'études et des résultats plus que mitigés dans ce domaine excepté pour rhBMP-2 qui possède des effets majoritairement positifs mais pas toujours significatifs sur la régénération osseuse.

Cette exception peut s'expliquer par le fait que cette molécule est au sommet de la cascade de facteurs de croissance nécessaire à la formation osseuse. Elle contrôle les facteurs essentiels à l'induction osseuse et possède un des plus forts potentiel ostéoinductif connu à ce jour.

Mais cet effet positif est perceptible à court terme. Les cytokines ont une demi-vie biologique courte et les supports les relarguent encore trop rapidement, d'où l'utilisation de hautes concentrations.

Toutefois, de fortes doses de rhBMP-2 entraînent des effets indésirables comme des oedèmes post-opératoires mais aussi des effets plus rares mais plus graves. La protéine peut se répandre dans l'organisme et s'accumuler dans différents organes comme les reins ou le foie. Cette accumulation peut, en théorie, engendrer des formations osseuses ectopiques indésirables.

Pour des questions de sécurité et de coût évidents, les doses appliquées doivent être limitées tout en étant suffisantes et maintenues durant la période de régénération pour obtenir les effets thérapeutiques escomptés. Les supports et leur cinétique de libération doivent donc encore faire l'objet d'études approfondies. Les dispositifs de relargage différé sont de plus en plus expérimentés.

Récemment, des études sur la thérapie génique, évitant l'application directe du facteur de croissance sur le site, ont montré des résultats encourageants. Toutefois, elle présente des obstacles majeurs. Un risque immunologique est inhérent à cette technique car elle implique l'utilisation de vecteurs plus ou moins immunogènes dans l'organisme. De plus, la thérapie génique ex vivo nécessite l'obtention de cellules souches autologues, ce qui complique le traitement de façon disproportionnée

par rapport aux éventuels bénéfices dans le domaine de la dentisterie. Cette technique n'est pas encore parfaitement contrôlée, une surexpression ou à l'inverse une expression limitée de la protéine sont possibles.

Il reste que la production de rhBMP-2 est très compliquée et de fait très coûteuse. Le rapport bénéfice/coût de cette technologie semble empêcher l'utilisation quotidienne en cabinet dentaire de ce produit.

Les concentrés plaquettaires, d'origine autogène, sont donc actuellement les plus adaptés à une utilisation clinique en dentisterie.

Concernant le PRP, les données publiées sont contradictoires et souvent incomplètes.

A l'heure actuelle, même si le bénéfice de PRP reste âprement débattu, aucun avantage suffisamment intéressant, qui pourrait justifier son utilisation dans la pratique quotidienne, n'a été démontré. Ce concentré plaquettaire ne conduit pas à l'amélioration systématique de la quantité et de la qualité osseuse, il ne présente donc pas de réel avantage thérapeutique stratégique.

Son succès plus que modeste ne justifie également pas son coût, le temps et les efforts qu'engendre sa préparation, étape additionnelle à la procédure chirurgicale, ni même le dérangement supplémentaire du patient lié à une prise de sang indispensable.

Concernant le PRF, la rareté de publications cliniques objectives et donc de preuves scientifiques avérées, conjuguée à la faiblesse méthodologique des rares études fondamentales suggèrent que de nouvelles études parfaitement structurées sont absolument nécessaires pour valider l'éventuel potentiel clinique de ce produit.

Actuellement, les propriétés mécaniques de ce caillot étant indéniables, on peut se demander si la part de la matrice de fibrine n'est pas plus importante que celle des facteurs de croissance lors des résultats positifs du PRF sur la régénération osseuse ?

Il est également important d'approfondir les aspects inflammatoires de ce concentré plaquettaire. En effet, la présence de leucocytes au sein du PRF laisse présager une possible action antimicrobienne locale.

S'il se vérifie par des études cliniques que le mode de production du PRF aboutit à un biomatériau plus propice à la régénération osseuse que les autres concentrés plaquettaires, ses facilités de mise en œuvre et d'utilisation clinique pourraient lui permettre de remplacer progressivement les PRPs.

Comme les espèces vivantes, les techniques chirurgicales évoluent et seuls les protocoles les plus efficaces survivent.

Concernant le PRGF, du fait du faible intérêt et du manque d'études qu'il a généré, aucune conclusion ne peut être tirée.

De plus, il semble que la plupart des résultats est fourni par la société qui commercialise la technologie de PRGF et les implants associés : BTI (*Biotechnology Institute*). (SIMONPIERI A et coll. 2012) L'énorme intérêt commercial dans la majorité des publications concernant cette technique n'est pas précisé. La crédibilité de ces travaux semble donc à relativiser.

Dans l'approche sur les concentrés plaquettaires, il faut garder à l'esprit que ce ne sont pas les plaquettes qui ont un pouvoir ostéoinducteur mais les facteurs de croissance qu'elles contiennent ; or, si la presque totalité des facteurs de croissance participant à la régénération osseuse y sont présents, ce n'est pas le cas des BMPs. Il s'avère pourtant qu'elles sont au sommet de la cascade de cicatrisation et semblent représenter le facteur de croissance le plus ostéoinducteur et le plus prometteur. Leur absence au sein des concentrés plaquettaires pourrait peut être expliquer leurs résultats mitigés et la place de choix de la fibrine.

Il reste qu'il existe une limite importante à l'utilisation systématique de l'ensemble des concentrés plaquettaires. Issus du sang du patient, les volumes que l'on peut produire sont nécessairement modestes. De plus, ces biomatériaux sont totalement autologues, il est donc impossible d'utiliser une banque de concentrés plaquettaires. Chaque produit est profondément marqué par son organisme d'origine puisqu'on y trouve une vaste gamme de molécules plasmatiques hautement antigéniques. Ainsi, sa trop grande qualité intrinsèque le rend totalement spécifique à un individu et à un seul.

Quoi qu'il en soit, le bénéfice des concentrés plaquettaires n'est pas démontré à l'heure actuelle.

Il reste que les concentrés plaquettaires ne sont pas des produits miracle. Leur but est de potentialiser la cicatrisation à la seule condition que celle-ci soit possible.

Un des principaux enjeux était de comprendre si les facteurs de croissance recombinants ou les concentrés plaquettaire pouvaient améliorer ou accélérer la guérison osseuse et le remodelage dans le domaine de la chirurgie orale. La réponse est vraiment complexe et l'analyse de la littérature ne donne pas encore de réponse claire. Si le volume des publications sur le sujet est à la hauteur du violent intérêt que les facteurs de croissance ont suscité, il n'en demeure pas moins que les résultats obtenus sont excessivement variables et rarement interprétables.

De nombreuses études sans la moindre logique analytique laissent derrière elles une impression de flou mystique particulièrement gênante pour l'esprit scientifique.

Dans beaucoup d'entre elles, l'effet positif n'est pas significatif ou l'est de justesse.

De plus, l'interprétation des résultats statistiques est à relativiser et il est important de ne jamais oublier qu'une différence statistiquement significative n'est pas toujours cliniquement significative.

Comme partout, les convictions personnelles des chercheurs peuvent contribuer à obscurcir les évaluations correctes des résultats cliniques observés. Certaines études avec des résultats nécessairement approximatifs et non reproductibles n'hésitent pas à conclure.

En outre, les intérêts commerciaux derrière le développement des technologies de facteurs recombinants et concentrés plaquettaires peuvent parfois obscurcir le manque de bénéfice réel. Par exemple, les technologies de concentrés plaquettaires nécessitent le développement de protocoles, de kits et de dispositifs utilisables dans la pratique quotidienne. Un tel développement n'est possible seulement si les compagnies trouvent un marché pour ces productions. Le champ de la dentisterie, et particulièrement celui de la chirurgie implantaire, représente un marché énorme avec un nombre d'actes chirurgicaux par an plus élevé que celui des autres disciplines cliniques et donc un potentiel de consommation important.

Finalement, peu d'études peuvent être considérées comme fiables, les données publiées sont donc à considérer avec prudence.

Ce domaine devra faire l'objet d'essais cliniques randomisés, contrôlés, prospectifs, méthodologiquement bien conduits, suivant à long terme de grands échantillons et utilisant des protocoles standardisés et reproductibles.

Dans l'espoir d'élargir les indications de techniques actuelles comme l'implantologie, ces essais devront également étudier les patients ayant des potentiels de guérison compromis (fumeurs, diabétiques, personnes âgées,...).

Références bibliographiques

1. ALSOUSOU J, ALIA, WILLETT K et coll.

The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration.

Platelets 2013;**24**(3):173-182.

2. AMLER MH.

The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds.

Oral Surg 1969;**27**(3):309-318.

3. ANTONELLO Gde M, TORRES DO COUTO R, GIONGO CC et coll.

Evaluation of the effects of the use of platelet-rich plasma (PRP) on alveolar bone repair following extraction of impacted third molars: Prospective study.

J Craniomaxillofac Surg 2013;**41**(4):e70-e75.

4. APPEL TR, PÖTZSCH B, MÜLLER J et coll.

Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment.

Clin Oral Implants Res 2002;**13**(5):522-528.

5. ARORA NS, RAMANAYAKE T, REN YF et coll.

Platelet-rich plasma in sinus augmentation procedures : A systematic literature review : Part II.

Implant Dent 2010;**19**(2):145-157.

6. AYBAR B, EMES Y, ATALAY B et coll.

Effects of bone morphogenetic protein on neonatal rat calvarial osteoblast-like cells: an in vitro study.

J Biomed Mater Res A 2008;**86**(2):560-568.

7. BADR M, COULTHARD P, ALISSA R et coll.

The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillae. A randomised clinical trial.

Eur J Oral Implantol 2010;**3**(3):233-244.

8. BAE JH, KIM YK et MYUNG SK.

Effects of platelet-rich plasma on sinus bone graft : Meta-analysis.

J Periodontol 2011;**82**(5):660-667.

9. BAEYENS W, GLINEUR R et EVRARD L.

L'intérêt de l'utilisation des facteurs plaquettaires de la coagulation : Platelet-rich plasma (PRP) et Platelet-rich fibrin (PRF) dans la reconstruction osseuse pré-implantaire.

Rev Med Brux 2010;**31**(6):521-527.

10. BATEMAN J, INTINI G, MARGARONE J et coll.

Platelet-derived growth factor enhancement of two alloplastic bone matrices.

J Periodontol 2005;**76**(11):1833-1841.

11. BETTEGA G et SCHIR E.

Dérivés plaquettaires et chirurgie orale et maxillo-faciale.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2012;**113**(4):205-211.

12. **BLOM EJ, KLEIN-NULEND J, KLEIN CP et coll.**
Transforming growth factor-beta 1 incorporated during setting in calcium phosphate cement stimulates bone cell differentiation in vitro.
J Biomed Mater Res 2000;**50**(1):67-74.
13. **BLOM EJ, KLEIN-NULEND J, YIN L et coll.**
Transforming growth factor-beta1 incorporated in calcium phosphate cement stimulates osteotransductivity in rat calvarial bone defects.
Clin Oral Implants Res 2001;**12**(6):609-616.
14. **BONNIN M et CHAMBAT P.**
La Gonarthrose. 2e ed.
Paris : Springer, 2006.
15. **BOSETTI M, LEIGHEB M, BROOKS RA et coll.**
Regulation of osteoblast and osteoclast functions by FGF-6.
J Cell Physiol 2010;**225**(2):466-471.
16. **BOYCE BF et XING L.**
Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling.
Arch Biochem Biophys 2008;**473**(2):139-146.
17. **BROGI E, WU T, NAMIKI A et coll.**
Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only.
Circulation 1994;**90**(2):649,652.
18. **CABBAR F, GÜLER N, KÜRKCÜ M et coll.**
The effect of bovine bone graft with or without platelet-rich plasma on maxillary sinus floor augmentation.
J Oral Maxillofac Surg 2011;**69**(10):2537-2547.
19. **CANALIS E.**
Effect of insulinlike growth factor I on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria.
J Clin Invest 1980;**66**(4):709-719.
20. **CANALIS E, McCARTHY T et CENTRELLA M.**
Isolation and characterization of insulin-like growth factor I (somatomedin-C) from cultures of fetal rat calvariae.
Endocrinology 1988;**122**(1):22-27.
21. **CAPILLA E, TELES-GARCIA A, ACERETE L et coll.**
Insulin and IGF-I effects on the proliferation of an osteoblast primary culture from sea bream (*Sparus aurata*).
Gen Comp Endocrinol 2011;**172**(1):107-114.
22. **CELIO-MARIANO R, DE MELO WM et CARNEIRO-AVELINO C.**
Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery.
J Oral Maxillofac Surg 2012;**70**(1):19-24.

23. **CHANG PC, SEOL YJ, CIRELLI JA et coll.**
PDGF-B gene therapy accelerates bone engineering and oral implant osseointegration.
Gene Ther 2010;**17**(1):95-104.
24. **CHOI H, PARK NJ, JAMIYANDORJ O et coll.**
Improvement of osteogenic potential of biphasic calcium phosphate bone substitute coated with two concentrations of expressed recombinant human bone morphogenetic protein 2.
J Periodontol Implant Sci 2012;**42**(4):119-126.
25. **CHOI Y, LEE JS, KIM YJ et coll.**
Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Stimulates the Osteogenic Potential of the Schneiderian Membrane: A Histometric Analysis in Rabbits.
Tissue Eng Part A 2013 May 10. (Epub ahead of print)
26. **COCHRAN DL, JONES AA, LILLY LC et coll.**
Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants: 3-year results of a pilot study in humans.
J peiodontol 2000;**71**(8):1241-1257.
27. **COCHRAN DL, ROUSE CA, LYNCH SE et coll.**
Effects of platelet-derived growth factor isoforms on calcium release from neonatal mouse calvariae.
Bone 1993;**14**(1):53-58.
28. **COLOMBIER ML, LESCLOUS P et TULASNE JF.**
La cicatrisation des greffes osseuses.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2005;**106**(3):157-165.
29. **DAVIS VL, ABUKABDA AB, RADIO NM et coll.**
Platelet-rich preparations to improve healing. Part I : Workable options for every size practice.
J Oral Implantol 2012 Jun 4. (Epub ahead of print)
30. **DE BOER HH.**
The history of bone grafts.
Clin Orthop Relat Res 1988;**226**:292-298.
31. **DEL FABBRO M, BORTOLIN M et TASCHIERI S.**
Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing ? A systematic review.
Int J Oral Maxillofac Surg 2011;**40**(9):891-900.
32. **DEL FABBRO M, BORTOLIN M, TASCHIERI S et coll.**
Effect of autologous growth factors in maxillary sinus augmentation: a systematic review.
Clin Implant Dent Relat Res 2013;**15**(2):205-216.
33. **DISS A, HITZIG C, CHARBIT Y et coll.**
Le point sur les facteurs de croissance dans la régénération osseuse : revue de littérature.
J Parodontol Implantol Orale 2003;**22**(1):5-19.

34. **DOHAN D et DISS A.**
Compte-rendu du 2e Symposium international sur les Facteurs de croissance (SyFac 2005).
Implantodontie 2005;**14**:116-125.
35. **DOHAN EHRENFEST DM, RASMUSSEN L et ALBREKTSSON T.**
Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF).
Trends Biotechnol 2009;**27**(3):158-167.
36. **DOHAN S, DOHAN A, CHOUKROUN J et coll.**
De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique.
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-30, 2005.
37. **DUFOUR C, HOLY X et MARIE PJ.**
Transforming growth factor-beta prevents osteoblast apoptosis induced by skeletal unloading via PI3K/Akt, Bcl-2, and phospho-Bad signaling.
Am J Physiol Endocrinol Metab 2008;**294**(4):E794-E801.
38. **DUTRA CE, PEREIRA MM, SERAKIDES R et coll.**
In vivo evaluation of bioactive glass foams associated with platelet-rich plasma in bone defects.
J Tissue Eng Regen Med 2008;**2**(4):221-227.
39. **EPSTEIN NE.**
Pros, cons, and costs of INFUSE in spinal surgery.
Surg Neurol Int 2011;**2**:10.
40. **ERGUN G, EGILMEZ F, CEKIC-NAGAS I et coll.**
Effect of platelet-rich plasma on the outcome of early loaded dental implants : A 3-year follow-up study.
J Oral Implantol 2013;**39**(suppl 1):256-263.
41. **FAGGION CM Jr, GIANNAKOPOULOS NN et LISTL S.**
Risk of bias of animal studies on regenerative procedures for periodontal and peri-implant bone defects - a systematic review.
J Clin Periodontol 2011;**38**(12):1154-1160.
42. **FARINA R, BRESSAN E, TAUT A et coll.**
Plasma rich in growth factors in human extraction sockets: a radiographic and histomorphometric study on early bone deposition.
Clin Oral Implants Res 2012 Sep 24. (Epub ahead of print)
43. **FIEDLER J, BRILL C, BLUM WF et coll.**
IGF-I and IGF-II stimulate directed cell migration of bone-marrow-derived human mesenchymal progenitor cells.
Biochem Biophys Res Commun 2006;**345**(3):1177-1183.
44. **FRANCHIMONT N et CANALIS E.**
Platelet-derived growth factor stimulates the synthesis of interleukin-6 in cells of the osteoblast lineage.
Endocrinol 1995;**136**(12):5469-5475.

45. GAO Q, TONG W, LURIA JS et coll.

Effects of bone morphogenetic protein-2 on proliferation and angiogenesis in oral squamous cell carcinoma.

Int J Oral Maxillofac Surg 2010;**39**(3):266-271.

46. GARCIA RV, GABRIELLI MA, HOCHULI-VIEIRA E et coll.

Effect of platelet-rich plasma on peri-implant bone repair : A histologic study in dogs.

J Oral Implantol 2010;**36**(4):281-290.

47. GARIMELLA R, TAGUE SE, ZHANG J et coll.

Expression and synthesis of bone morphogenetic proteins by osteoclasts : a possible path to anabolic bone remodelling.

J Histochem Cytochem 2008;**56**(6):569-577.

48. GASSLING V, PURCZ N, BRAESEN JH et coll.

Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study.

J Craniomaxillofac Surg 2013;**41**(1):76-82.

49. GAWANDE PD et HALLI R.

Efficacy of platelet rich plasma in bone regeneration after surgical removal of impacted bilateral mandibular third molars: pilot study.

J Maxillofac Oral Surg 2009;**8**(4):301-307.

50. GENG T, SUN H, LUO F et coll.

Quantitative analysis of the responses of murine bone marrow mesenchymal stem cells to EGF, PDGF-BB and fibronectin by factorial design methodology.

Cytotechnology 2008;**58**(2):93-101.

51. GLICENSTEIN J.

Histoire de la reconstruction osseuse.

Ann Chir Plast Esthét 2000;**45**:171-174.

52. GRAGEDA E.

Platelet-rich plasma and bone graft materials : A review and a standardized research protocol.

Implant Dent 2004;**13**(4):301-309.

53. GRANERO-MOLTO F, MYERS TJ, WEIS JA et coll.

Mesenchymal stem cells expressing insulin-like growth factor-I (MSCIGF) promote fracture healing and restore new bone formation in Irs1 knockout mice: analyses of MSCIGF autocrine and paracrine regenerative effects.

Stem Cells 2011;**29**(10):1537-1548.

54. GRUBER RM, LUDWIG A, MERTEN HA et coll.

Sinus floor augmentation with recombinant human growth and differentiation factor-5 (rhGDF-5) : a histological and histomorphometric study in the Goettingen miniature pig.

Clin Oral Implants Res 2008;**19**(5):522-529.

55. **GRUBER RM, LUDWIG A, MERTEN HA et coll.**
Sinus floor augmentation with recombinant human growth and differentiation factor-5 (rhGDF-5) : a pilot study in the Goettingen miniature pig comparing autogenous bone and rhGDF-5.
Clin Oral Implants Res 2009;**20**(2):175-182.
56. **HAGIWARA K, STENMAN G, HONDA H et coll.**
Organization and chromosomal localization of the human platelet-derived endothelial cell growth factor gene.
Mol Cell Biol 1991;**11**(4):2125-2132.
57. **HOCK JM et CANALIS E.**
Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication, but not differentiated function of osteoblasts.
Endocrinol 1994;**134**(3):1423-1428.
58. **HOCK JM, CENTRELLA M et CANALIS E.**
Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication.
Endocrinol 1988;**122**(1):254-260.
59. **HOU LT, LIU CM, LIU BY et coll.**
Tissue engineering bone formation in novel recombinant human bone morphogenetic protein 2-atelocollagen composite scaffolds.
J Periodontol 2007;**78**(2):335-343.
60. **HU Z, PEEL SA, HO SK et coll.**
Role of bovine bone morphogenetic proteins in bone matrix protein and osteoblast-related gene expression during rat bone marrow stromal cell differentiation.
J Craniofac Surg 2005;**16**(6):1006-1014.
61. **HUGHES-FULFORD M et LI CF.**
The role of FGF-2 and BMP-2 in regulation of gene induction, cell proliferation and mineralization.
J Orthop Surg Res 2011;**6**:8.
62. **HUH JB, PARK CK, KIM SE et coll.**
Alveolar ridge augmentation using anodized implants coated with Escherichia coli-derived recombinant human bone morphogenetic protein 2.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;**112**(1):42-49.
63. **ISSA JP, DO NASCIMENTO C, LAMANO T et coll.**
Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on bone formation in the acute distraction osteogenesis of rat mandibles.
Clin Oral Implants Res 2009;**20**(11):1286-1292.
64. **JANSSENS K, TEN DIJKE P, JANSSENS S et coll.**
Transforming growth factor-beta1 to the bone.
Endocr Rev 2005;**26**(6):743-774.

65. JHIN MJ, KIM KH, KIM SH et coll.

Ex vivo Bone Morphogenetic Protein-2 Gene Delivery Using Bone Marrow Stem Cells in Rabbit Maxillary Sinus Augmentation in Conjunction With Implant Placement.
J Periodontol 2012 Aug 16. (Epub ahead of print)

66. JIANG J, LICHTLER AC, GRONOWICZ GA et coll.

Transgenic mice with osteoblast-targeted insulin-like growth factor-I show increased bone remodeling.
Bone 2006;**39**(3):494-504.

67. JIANG QH, LIU L, PEEL S et coll.

Bone response to the multilayer BMP-2 gene coated porous titanium implant surface.
Clin Oral Implants Res 2011 Dec 15. (Epub ahead of print)

68. JIANG XQ, SUN XJ, LAI HC et coll.

Maxillary sinus floor elevation using a tissue-engineered bone complex with beta-TCP and BMP-2 gene-modified bMSCs in rabbits.
Clin Oral Implants Res 2009;**20**(12):1333-1340.

69. JO CH, ROH YH, KIM JE et coll.

Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation.
J Oral Implantol 2011 Apr 11. (Epub ahead of print)

70. JUNG RE, THOMA DS et HAMMERLE CHF.

Assessment of the potential of growth factors for localized alveolar ridge augmentation : a systematic review.
J Clin Periodontol 2008;**35**(suppl 8):225-281.

71. KAIGLER D, AVILA G, WISNER-LYNCH L et coll.

Platelet-derived growth factor applications in periodontal and peri-implant bone regeneration.
Expert Opin Biol Ther 2011;**11**(3):375-385.

72. KAO DW, KUBOTA A, NEVINS M et coll.

The negative effect of combining rhBMP-2 and Bio-Oss on bone formation for maxillary sinus augmentation.
Int J Periodont Rest Dent 2012;**32**(1):61-67.

73. KARST M, GORNY G, GALVIN RJ et coll.

Roles of stromal cell RANKL, OPG, and M-CSF expression in biphasic TGF-beta regulation of osteoclast differentiation.
J Cell Physiol 2004;**200**(1):99-106.

74. KASSEM M, KVEIBORG M et ERIKSEN EF.

Production and action of transforming growth factor-beta in human osteoblast cultures: dependence on cell differentiation and modulation by calcitriol.
Eur J Clin Invest 2000;**30**(5):429-437.

75. **KAWAKATSU N, ODA S, KINOSHITA A et coll.**

Effect of rhBMP-2 with PLGA/gelatin sponge type (PGS) carrier on alveolar ridge augmentation in dogs.

J Oral Rehabil 2008;**35**(9):647-655.

76. **KHAIRY NM, SHENDY EE, ASKAR NA et coll.**

Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial).

Int J Oral Maxillofac Surg 2013;**42**(2):249-255.

77. **KHOJASTEH A, BEHNIA H, NAGHDI N et coll.**

Effects of different growth factors and carriers on bone regeneration : a systematic review.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012 Aug 15 (:e1-e19).

78. **KHOURY F, ANTOUN H et MISSIKA P.**

Bone augmentation in oral implantology.

Surrey : Quintessence, 2007.

79. **KHOURY G, KHOURY E et MEZIANE S.**

Reconstitution de maxillaire complet atrophié par blocs allogéniques et mise en charge immédiate sur implants transitoires.

Fil Dent 2010;**54**:40-44.

80. **KILKENNY C, BROWNE WJ, CUTHILL IC et coll.**

Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research.

J Pharmacol Pharmacother 2010;**1**(2):94-99.

81. **KIM BJ, KWON TK, BAEK HS et coll.**

A comparative study of the effectiveness of sinus bone grafting with recombinant human bone morphogenetic protein 2-coated tricalcium phosphate and platelet-rich fibrin-mixed tricalcium phosphate in rabbits.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012;**113**(5):583-592.

82. **KIM JH, JIN HM, KIM K et coll.**

The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1.

J Immunol 2009;**183**(3):1862-1870.

83. **KINOSHITA Y, MATSUO M, TODOKI K et coll.**

Alveolar bone regeneration using absorbable poly(L-lactide-co-epsilon-caprolactone)/beta-tricalcium phosphate membrane and gelatin sponge incorporating basic fibroblast growth factor.

Int J Oral Maxillofac Surg 2008;**37**(3):275-281.

84. **KOCH FP, BECKER J, TERHEYDEN H et coll.**

A prospective, randomized pilot study on the safety and efficacy of recombinant human growth and differentiation factor-5 coated onto β -tricalcium phosphate for sinus lift augmentation.

Clin Oral Implants Res 2010;**21**(11):1301-1308.

85. **KOSKIEVIC J, GAREL JM et ROUAH Y.**
Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale : Mythes ou réalités ? Première partie : Aspects fondamentaux.
Implant 2003;**9**(4):263-281.
86. **LEE J, SUSIN C, RODRIGUEZ NA et coll.**
Sinus augmentation using rhBMP-2/ACS in a mini-pig model: relative efficacy of autogenous fresh particulate iliac bone grafts.
Clin Oral Implants Res 2013; **24**(5):497-504.
87. **LEE JY, KIM KH, SHIN SY et coll.**
Enhanced bone formation by transforming growth factor-beta1-releasing collagen/chitosan microgranules.
J Biomed Mater Res A 2006;**76**(3):530-539.
88. **LEKNES KN, YANG J, QAHASH M et coll.**
Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2: radiographic observations.
Clin Oral Implants Res 2008;**19**(10):1027-1033.
89. **LEKNES KN, YANG J, QAHASH M et coll.**
Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human growth/differentiation factor-5 (rhGDF-5). Radiographic observations.
Clin Oral Implants Res 2012 Aug 6. (Epub ahead of print)
90. **LI J, LI Y, MA S et coll.**
Enhancement of bone formation by BMP-7 transduced MSCs on biomimetic nano-hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds in repair of mandibular defects.
J Biomed Mater Res A 2010;**95**(4):973-981.
91. **LIEB E, MILZ S, VOGEL T et coll.**
Effects of transforming growth factor beta1 on bonelike tissue formation in three-dimensional cell culture. I. Culture conditions and tissue formation.
Tissue Eng 2004;**10**(9/10):1399-1413.
92. **LIEB E, VOGEL T, MILZ S et coll.**
Effects of transforming growth factor beta1 on bonelike tissue formation in three-dimensional cell culture. II: Osteoblastic differentiation.
Tissue Eng 2004;**10**(9/10):1414-1425.
93. **LIND M.**
Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation.
Acta Orthop Scand Suppl 1998;**283**:2-37.
94. **LIND M, DE LEURAN B, THESTRUP-PEDERSEN K et coll.**
Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors.
Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1995;**103**(2):140-146.

95. **LU L, YASZEMSKI MJ et MIKOS AG.**
TGF-beta1 release from biodegradable polymer microparticles: its effects on marrow stromal osteoblast function.
J Bone Joint Surg Am 2001;**83A**(suppl 1):S82-S91.
96. **LUGINBUEHL V, WENK E, KOCH A et coll.**
Insulin-like growth factor I-releasing alginate-tricalciumphosphate composites for bone regeneration.
Pharm Res 2005;**22**(6):940-950.
97. **LUO T, ZHANG W, SHI B et coll.**
Enhanced bone regeneration around dental implant with bone morphogenetic protein 2 gene and vascular endothelial growth factor protein delivery.
Clin Oral Implants Res 2012;**23**(4):467-473.
98. **LUTZ R, PARK J, FELSZEGHY E et coll.**
Bone regeneration after topical BMP-2-gene delivery in circumferential peri-implant bone defects.
Clin Oral Implants Res 2008;**19**(6):590-599.
99. **LYNCH SE, MARX RE, NEVINS M et coll.**
Tissue engineering. Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics. 2e ed.
Illinois : Quintessence, 2008.
100. **MARX RE.**
Platelet-rich plasma (PRP) : What is PRP and what is not PRP ?
Implant Dent 2001;**10**(4):225-228.
101. **MATSUMOTO G, HOSHINO J, KINOSHITA Y et coll.**
Alveolar bone regeneration using poly-(lactic acid-co-glycolic acid-co-ε-caprolactone) porous membrane with collagen sponge containing basic fibroblast growth factor : An experimental study in the dog.
J Biomater Appl 2012;**27**(4):485-493.
102. **MATSUO K et IRIE N.**
Osteoclast-osteoblast communication.
Arch Biochem Biophys 2008;**473**(2):201-209.
103. **MAYAHARA H, ITO T, NAGAI H et coll.**
In vivo stimulation of endosteal bone formation by basic fibroblast growth factor in rats.
Growth Factors 1993;**9**(1):73-80.
104. **McKAY WF, PECKHAM SM et BADURA JM.**
A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (Infuse Bone Graft).
Int Orthop 2007;**31**(6):729-734.
105. **MESSORA MR, NAGATA MJ, POLA NM et coll.**
Effect of platelet-rich plasma on bone healing of fresh frozen bone allograft in mandibular defects : A histomorphometric study in dogs.
Clin Oral Implants Res 2012 Aug 28. (Epub ahead of print).

106. **MILORO M, HARALSON DJ et DESA V.**
Bone healing in a rabbit mandibular defect using platelet-rich plasma.
J Oral Maxillofac Surg 2010;**68**(6):1225-1230.
107. **MITLAK BH, FINKELMAN RD, HILL EL et coll.**
The effect of systematically administered PDGF-BB on the rodent skeleton.
J Bone Miner Res 1996;**11**(2):238-247.
108. **MOLE C.**
Rôles des concentrés plaquettaires dans la cicatrisation et la régénération osseuse.
J Parodontol Implantol Orale 2006;**25**(1):45-62.
109. **MONNET-CORTI V et ROCHE-POGGI P.**
Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse.
J Parodontol Implantol Orale 2005;**25**(1):5-13.
110. **MOURSI AM, WINNARD PL, WINNARD AV et coll.**
Fibroblast growth factor 2 induces increased calvarial osteoblast proliferation and cranial suture fusion.
Cleft Palate Craniofac J 2002;**39**(5):487-496.
111. **MROZ TE, WANG JC, HASHIMOTO R et coll.**
Complications related to osteobiologics use in spine surgery : a systematic review.
Spine 2010;**35**(suppl 9):S86-S104.
112. **MURATA M, MAKI F, SATO D et coll.**
Bone augmentation by onlay implant using recombinant human BMP-2 and collagen on adult rat skull without periosteum.
Clin Oral Implants Res 2000;**11**(4):289-295.
113. **NEFUSSI JR.**
Biologie de la réparation osseuse : technique d'augmentation du volume osseux implantable.
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-02, 2012.
114. **NEVINS M, AL HEZAIMI K, SCHUPBACH P et coll.**
Vertical ridge augmentation using an equine bone and collagen block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB : A randomized single-masked histologic study in non-human primates.
J Periodontol 2012;**83**(7):878-884.
115. **NEVINS ML, CAMELO M, SCHUPBACH P et coll.**
Human buccal plate extraction socket regeneration with recombinant human platelet-derived growth factor BB or enamel matrix derivative.
Int J Periodont Rest Dent 2011;**31**(5):481-492.
116. **NEVINS ML et REYNOLDS MA.**
Tissue engineering with recombinant human platelet-derived growth factor BB for implant site development.
Compend Contin Educ Dent 2011;**32**(2):18,20-27.

117. **NIKOLIDAKIS D et JANSEN JA.**

The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review.
Tissue Eng Part B Rev 2008;**14**(3):249-258.

118. **OGUNDIPE OK, UGBOKO VI et OWOTADE FJ.**

Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars ?
J Oral Maxillofac Surg 2011;**69**(9):2305-2310.

119. **PARK MS, KIM SS, CHO SW et coll.**

Enhancement of the osteogenic efficacy of osteoblast transplantation by the sustained delivery of basic fibroblast growth factor.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2006;**79**(2):353-359.

120. **PETER SJ, LU L, KIM DJ et coll.**

Effects of transforming growth factor beta1 released from biodegradable polymer microparticles on marrow stromal osteoblasts cultured on poly(propylene fumarate) substrates.
J Biomed Mater Res 2000;**50**(3):452-462.

121. **PITARU S, KOTEV-EMETH S, NOFF D et coll.**

Effect of basic fibroblast growth factor on the growth and differentiation of adult stromal bone marrow cells: enhanced development of mineralized bone-like tissue in culture.
J Bone Miner Res 1993;**8**(8):919-929.

122. **PLACHOKOVA AS, NIKOLIDAKIS D, MULDER J et coll.**

Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry : A systematic review.
Clin Oral Implants Res 2008;**19**(6):539-545.

123. **POLIMENI G, WIKESJÖ UM, SUSIN C et coll.**

Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human growth/differentiation factor-5: histologic observations.
J Clin Periodontol 2010;**37**(8):759-768.

124. **POYNTON AR et LANE JM.**

Safety profile for the clinical use of bone morphogenetic proteins in the spine.
Spine 2002;**27**(16 suppl 1):S40-S48.

125. **REIFF DA, KELPKE S, RUE L 3rd et coll.**

Acidic fibroblast growth factor attenuates the cytotoxic effects of peroxynitrite in primary human osteoblast precursors.
J Trauma 2001;**50**(3):433-438.

126. **ROLDAN JC, KNUEPPEL H, SCHMIDT C et coll.**

Single-stage sinus augmentation with cancellous iliac bone and anorganic bovine bone in the presence of platelet-rich plasma in the miniature pig.
Clin Oral Implants Res 2008;**19**(4):373-378.

127. **SAMAKH P.**

Prélèvements en cabinet libéral: la loi de bioéthique enfin votée! Conséquences sur l'utilisation des facteurs de croissance.

Implant 2004;**10**(4):257-258.

128. **SCHULZ KF, ALTMAN DG et MOHER D.**

CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.

J Pharmacol Pharmacother 2010;**1**(2):100-107.

129. **SEBAN A et BONNAUD P.**

Chapitre 3 : Traitement des insuffisances osseuses à visée implantaire.

In: SEBAN A et BONNAUD P. Pratique clinique des greffes osseuses et implants. Modalités thérapeutiques et prise en charge des complications.

Paris : Masson, 2012.

130. **SHEN Q, ZHU S, HU J et coll.**

Recombinant human bone morphogenetic protein-4 (BMP-4)-stimulated cell differentiation and bone formation within the expanding calvarial suture in rats.

J Craniofac Surg 2009;**20**(5):1561-1565.

131. **SIEBER C, KOPF J, HIEPEN C et coll.**

Recent advances in BMP receptor signaling.

Cytokine Growth Factor Rev 2009;**20**(5-6):343-355.

132. **SIGURDSSON TJ, NGUYEN S et WIKESJÖ UM.**

Augmentation du volume de crêtes alvéolaires avec la rhBMP-2 et contact os-implant dans l'os induit.

Parodont Dent Rest 2001;**21**(5):461-473.

133. **SIMION M, NEVINS M, ROCCHIETTA I et coll.**

Augmentation de la hauteur de crête avec un bloc d'os équin imbibé de facteur de croissance recombinant BB dérivé des plaquettes humaines : Étude histologique chez le chien.

Parodont Dent Rest 2009;**29**(3):245-255.

134. **SIMONPIERI A, DEL CORSO M, VERVELLE A et coll.**

Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery. Part2 : Bone graft, implant and reconstructive surgery.

Curr Pharm Biotechnol 2012;**13**(7):1231-1256.

135. **SOUEIDAN A et HAMEL L.**

Peut-on contrôler la résorption osseuse ? En avons-nous les moyens ?

Cah ADF 2000;**8**:10-17.

136. **STAVROPOULOS A, BECKER J, CAPSIUS B et coll.**

Histological evaluation of maxillary sinus floor augmentation with recombinant human growth and differentiation factor-5-coated β -tricalcium phosphate: results of a multicenter randomized clinical trial.

J Clin Periodontol 2011;**38**(10):966-974.

137. **STEPHAN EB, RENJEN R, LYNCH SE et coll.**
Platelet-derived growth factor enhancement of a mineral-collagen bone substitute.
J Periodontol 2000;**71**(12):1887-1892.
138. **SUN WL, CHEN LL, YAN J et coll.**
Effects of IGF-II on promoting proliferation and regulating nitric oxide synthase gene expression in mouse osteoblast-like cell.
J Zhejiang Univ Sci B 2005;**6**(7):699-704.
139. **SUN XJ, XIA LG, CHOU LL et coll.**
Maxillary sinus floor elevation using a tissue engineered bone complex with BMP-2 gene modified bMSCs and a novel porous ceramic scaffold in rabbits.
Arch Oral Biol 2010;**55**(3):195-202.
140. **SUWA F, FANG YR, TODA CS et coll.**
SEM study on microvascular changes following implantation of bone morphogenetic protein combined with hydroxyapatite into experimental bone defects.
J Osaka Dent Univ 1998;**32**(1):27-34.
141. **TAKAI S, TOKUDA H, HANAI Y et coll.**
Limitation by p70 S6 kinase of platelet-derived growth factor-BB-induced interleukin 6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells.
Metabolism 2007;**56**(4):476-483.
142. **TANAKA H, WAKISAKA A, OGASA H et coll.**
Effects of basic fibroblast growth factor on osteoblast-related gene expression in the process of medullary bone formation induced in rat femur.
J Bone Miner Metab 2003;**21**(2):74-79.
143. **TANAKA H, WAKISAKA A, OGASA H et coll.**
Effect of IGF-I and PDGF administered in vivo on the expression of osteoblast-related genes in old rats.
J Endocrinol 2002;**174**(1):63-70.
144. **TATULLO M, MARRELLI M, CASSETTA M et coll.**
Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations.
Int J Med Sci 2012;**9**(10):872-880.
145. **TERHEYDEN H, LANG NP, BIERBAUM S et coll.**
Osseointegration – communication of cells.
Clin Oral Implants Res 2012;**23**(10):1127-1135.
146. **THOMA DS, JONES A, YAMASHITA M et coll.**
Ridge augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2 techniques: an experimental study in the canine.
J Periodontol 2010;**81**(12):1829-1838.

147. **TIAGO DM, CANCELA ML et LAIZÉ V.**
Proliferative and mineralogenic effects of insulin, IGF-1, and vanadate in fish osteoblast-like cells.
J Bone Miner Metab 2011;**29**(3):377-382.
148. **TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.**
Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu.
J Implant Adv Clin Dent 2009;**1**(6):21-32.
149. **TRIPLETT RG, NEVINS M, MARX RE et coll.**
Pivotal, randomized, parallel evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 /
Absorbable collagen sponge and autogenous bone graft for maxillary sinus floor augmentation.
J Oral Maxillofac Surg 2009;**67**(9):1947-1960.
150. **URIST MR.**
Bone : formation by autoinduction.
Science 1965;**150**(698):893-899.
151. **VAN DER HORST G, VAN BEZOOIJEN RL, DECKERS MM et coll.**
Differentiation of murine preosteoblastic KS483 cells depends on autocrine bone morphogenetic
protein signaling during all phases of osteoblast formation.
Bone 2002;**31**(6):661-669.
152. **VAN HOUT WM, MINK VAN DER MOLEN AB, BREUGEM CC et coll.**
Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous
bone grafting ? A literature review and systematic review of results obtained with bone
morphogenetic protein-2.
Clin Oral Invest 2011;**15**(3):297-303.
153. **VIROLAINEN P, ELIMA K, METSÄRANTA M et coll.**
Incorporation of cortical bone allografts and autografts in rats: expression patterns of mRNAs for
the TGF-betas.
Acta Orthop Scand 1998;**69**(5):537-544.
154. **VROMAN L.**
Effect of absorbed proteins on the wettability of hydrophilic and hydrophobic solids.
Nature 1962;**196**:476-477.
155. **WALLMICH RATH JC, STARK GB, KNESER U et coll.**
Epidermal growth factor (EGF) transfection of human bone marrow stromal cells in bone tissue
engineering.
J Cell Mol Med 2009;**13**(8B):2593-2601.
156. **WANG EA, ISRAEL DI, KELLY S et coll.**
Bone morphogenetic protein-2 causes commitment and differentiation in C3H10T1/2 and 3T3 cells.
Growth Factors 1993;**9**(1):57-71.
157. **WANG L, ZOU D, ZHANG S et coll.**
Repair of bone defects around dental implants with bone morphogenetic protein/fibroblast growth
factor-loaded porous calcium phosphate cement: a pilot study in a canine model.
Clin Oral Implants Res 2011;**22**(2):173-181.

158. **WEIBRICH G et KLEIS WK.**
Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma.
Clin Oral Implants Res 2002;**13**(4):437-443.
159. **WEIBRICH G, KLEIS WK, BUCH R et coll.**
The Harvest Smart PRP™ system versus the Friadent-Schütze platelet-rich plasma kit.
Clin Oral Implants Res 2003;**14**(2):233-239.
160. **WEIBRICH G, KLEIS WK, STRECKBEIN P et coll.**
Comparison of point-of-care methods for preparation of platelet concentrate (platelet-rich plasma).
Int J Oral Maxillofac Implants 2012;**27**(4):762-769.
161. **WIKESJÖ UM, HANISCH O et DANESH-MEYER MJ.**
Augmentation alvéolaire en dentisterie implantaire : ingénierie tissulaire avec la RHBMP-2.
Parodontol Implantol Orale 2000;**19**(4):433-457.
162. **WIKESJÖ UM, HUANG YH, XIROPAIDIS AV et coll.**
Bone formation at recombinant human bone morphogenetic protein-2 coated titanium implants in the posterior maxilla (Type IV bone) in non-human primates.
J Clin Periodontol 2008;**35**(11):992-1000.
163. **WIKESJÖ UM, QAHASH M, POLIMENI G et coll.**
Alveolar ridge augmentation using implants coated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 : histologic observations.
J Clin Periodontol 2008;**35**(11):1001-1010.
164. **WIKESJÖ UM, XIROPAIDIS AV, QAHASH M et coll.**
Bone formation at recombinant human bone morphogenetic protein-2-coated titanium implants in the posterior mandible (Type II bone) in dogs.
J Clin Periodontol 2008;**35**(11):985-991.
165. **WOO EJ.**
Adverse events reported after the use of recombinant human bone morphogenetic protein 2.
J Oral Maxillofac Surg 2012;**70**(4):765-767.
166. **XIA L, XU Y, WEI J et coll.**
Maxillary sinus floor elevation using a tissue-engineered bone with rhBMP-2-loaded porous calcium phosphate cement scaffold and bone marrow stromal cells in rabbits.
Cells Tissues Organs 2011;**194**(6):481-493.
167. **YAMAGUCHI A, KATAGIRI T, IKEDA T et coll.**
Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation in vitro.
J Cell Biol 1991;**113**(3):681-687.
168. **YANG D, CHEN J, JING Z et coll.**
Platelet-derived growth factor (PDGF)-AA : a self-imposed cytokine in the proliferation of human fetal osteoblasts.
Cytokine 2000;**12**(8):1271-1274.

169. **YILMAZ S, KARACA EO, IPCI SD et coll.**

Radiographic and histologic evaluation of platelet-rich plasma and bovine-derived xenograft combination in bilateral sinus augmentation procedure.
Platelets 2013;**24**(4):308-315.

170. **ZHANG W, SHEN X, WAN C et coll.**

Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via Akt and ERK.
Cell Biochem Funct 2012;**30**(4):297-302.

171. **ZHANG Y, TANGL S, HUBER CD et coll.**

Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study.
J Craniomaxillofac Surg 2012;**40**(4):321-328.

172. **ZHAO L, JIANG S et HANTASH BM.**

Transforming growth factor beta1 induces osteogenic differentiation of murine bone marrow stromal cells.
Tissue Eng Part A 2010;**16**(2):725-733.

Iconographies

Iconographie 1 : Coupe os lamellaire.

ROBLING AG et STOUT SD.

Morphology of the Drifting Osteon.

Cells Tissues Organs 1999;**164**(4):192-204.

Iconographie 2 : Chronologie du remaniement osseux.

MARIE P.

Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste : L'os.

Med Sci 2001;**17**(12):1252-1259.

Iconographie 3 : Résorption : Voies d'activité de l'ostéoclaste.

NANCI A.

Ten Cate's Oral Histology : Development, Structure, and Function. 6e ed.

Mosby, 2003.

Iconographie 4 : Réaction au traumatisme. (Schéma modifié)

NEFUSSI JR.

Biologie de la réparation osseuse : technique d'augmentation du volume osseux implantable.

Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-02, 2012.

Iconographie 5 : Mécanisme d'action des facteurs de croissance sur la cellule (schéma simplifié).

KOSKIEVIC J, GAREL JM et ROUAH T.

Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale : mythes ou réalités ? Première partie : Aspects fondamentaux.

Implant 2003;**9**(4):263-281.

Iconographie 6 : Le cycle cellulaire. (D'après Hartwell LH)

KOSKIEVIC J, GAREL JM et ROUAH T.

Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale : mythes ou réalités ? Première partie : Aspects fondamentaux.

Implant 2003;**9**(4):263-281.

Iconographie 7 : Réaction immédiate au traumatisme.

NEFUSSI JR.

Biologie de la réparation osseuse : technique d'augmentation du volume osseux implantable.

Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-02, 2012.

Iconographie 8 : Différentes étapes menant à la différenciation ostéoblastique et à la formation d'un tissu osseux.

NEFUSSI JR.

Biologie de la réparation osseuse : technique d'augmentation du volume osseux implantable.

Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-02, 2012.

Iconographie 9 : Facteurs de reconnaissance et de détection du niveau de contrainte à l'origine de la mise en conformité de la structure osseuse.

NEFUSSI JR.

Biologie de la réparation osseuse : technique d'augmentation du volume osseux implantable.

Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-02, 2012.

Iconographie 10 : Schéma simplifié des relations entre ostéoblastes et ostéoclastes médiées par BMP.

GARIMELLA R, TAGUE SE, ZHANG J et coll.

Expression and synthesis of bone morphogenetic proteins by osteoclasts : a possible path to anabolic bone remodelling.

J Histochem Cytochem 2008;**56**(6):569-577.

Iconographie 11 : Éléments nécessaires à la régénération tissulaire.

KAIGLER D, AVILA G, WISNER-LYNCH L et coll.

Platelet-Derived Growth Factor Applications in Periodontal and Peri-Implant Bone Regeneration.

Expert Opin Biol Ther 2011;**11**(3):375-385.

Iconographie 12 : Technologie de l'A.D.N. recombinant.

DIRIBARNE G.

Technologie de l'A.D.N. recombinant.

Docstoc, 2008.

<http://www.docstoc.com/docs/105336911/Technologie-de-l-ADN-recombinant>

Iconographie 13 : Résumé des techniques permettant la production de facteurs de croissance recombinants.

WIKESJÖ UM, HANISCH O et DANESH-MEYER MJ.

Augmentation alvéolaire en dentisterie implantaire : ingénierie tissulaire avec la RHBMP-2.

Parodontol Implantol Orale 2000;**19**(4):433-457.

Iconographie 14 : Les deux méthodes de la thérapie génique. (D'après Caillaud C) (Schéma modifié)

DAGAN A.

Les maladies rares. Front uni contre les maladies rares. Des thérapies prometteuses

CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) le Journal Numéro **202**, Nov 2006.

<http://www2.cnrs.fr/journal/3131.htm>

Iconographie 15 : Caillot PRF lié au caillot de globules rouges à sa sortie du tube.

TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.

Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu.

J Implant Adv Clin Dent 2009;**1**(6):21-32.

Iconographie 16 : Caillots de PRF fragmentés.

TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.

Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu.

J Implant Adv Clin Dent 2009;**1**(6):21-32.

Iconographie 17 : Membranes de PRF formées à l'aide de la PRF Box (Process Ltd.).

TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.

Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu.

J Implant Adv Clin Dent 2009;**1**(6):21-32.

Iconographie 18 : Dépose du caillot de PRF dans un puits de la PRF Box (Process Ltd.).

TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.

Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu.

J Implant Adv Clin Dent 2009;**1**(6):21-32.

Iconographie 19 : Compression du caillot de PRF à l'aide d'un piston de la PRF Box (Process Ltd.).

TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.

Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu.
J Implant Adv Clin Dent 2009;1(6):21-32.

Iconographie 20 : Disque épais et compact de PRF de 1 cm de diamètre.

TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.

Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu.
J Implant Adv Clin Dent 2009;1(6):21-32.

Iconographie 21 : Modélisation théorique en image de synthèse de jonctions condensées tétramoléculaires ou bilatérales.

DOHAN S, DOHAN A, CHOUKROUN J et coll.

De l'usage des concentrés plaquettaire autologues en application topique.
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-30, 2005.

Iconographie 22 : Modélisation théorique en image de synthèse de jonctions branchées trimoléculaires ou équilatérales.

DOHAN S, DOHAN A, CHOUKROUN J et coll.

De l'usage des concentrés plaquettaire autologues en application topique.
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-30, 2005.

Tableaux

Tableau 1 : Composés organiques contenus dans le tissu osseux. (D'après Sandberg modifié par Lind M)

KOSKIEVIC J, GAREL JM et ROUAH Y.

Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale : Mythes ou réalités ? Première partie : Aspects fondamentaux.

Implant 2003;9(4):263-281.

Tableau 2 : Évaluation clinique de l'autogreffe osseuse. (Tableau modifié)

SEBAN A et BONNAUD P.

Chapitre 3 : Traitement des insuffisances osseuses à visée implantaire.

In: SEBAN A et BONNAUD P. Pratique clinique des greffes osseuses et implants. Modalités thérapeutiques et prise en charge des complications.

Paris : Masson, 2012.

Tableau 3 : Évaluation clinique de l'allogreffe osseuse. (Tableau modifié)

SEBAN A et BONNAUD P.

Chapitre 3 : Traitement des insuffisances osseuses à visée implantaire.

In: SEBAN A et BONNAUD P. Pratique clinique des greffes osseuses et implants. Modalités thérapeutiques et prise en charge des complications.

Paris : Masson, 2012.

Tableau 4 : Évaluation clinique de la xéno greffe osseuse. (Tableau modifié)

SEBAN A et BONNAUD P.

Chapitre 3 : Traitement des insuffisances osseuses à visée implantaire.

In: SEBAN A et BONNAUD P. Pratique clinique des greffes osseuses et implants. Modalités thérapeutiques et prise en charge des complications.

Paris : Masson, 2012.

Tableau 5 : Évaluation clinique de la greffe alloplastique. (Tableau modifié)

SEBAN A et BONNAUD P.

Chapitre 3 : Traitement des insuffisances osseuses à visée implantaire.

In: SEBAN A et BONNAUD P. Pratique clinique des greffes osseuses et implants. Modalités thérapeutiques et prise en charge des complications.

Paris : Masson, 2012.

Tableau 6 : Récapitulatif des actions des principaux facteurs de croissance. (Tableau modifié)

DISS A, HITZIG C, CHARBIT Y et coll.

Le point sur les facteurs de croissance dans la régénération osseuse : revue de littérature.

J Parodontol Implantol Orale 2003;22(1):5-19.

Annexes

Annexe 1 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de PDGF sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Annexe 2 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de TGF- β sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Annexe 3 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de IGF sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Annexe 4 : Liste non exhaustive d'études in vitro sur les rôles de EGF sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Annexe 5 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de FGF sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Annexe 6 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de BMP sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Annexe 7 : Protocole de production de PRP.

Annexe 8 : Protocole de production de PRF.

Annexe 9 : Protocole de production de PRGF.

Annexe 10 : Caractéristiques des préparations des différents concentrés plaquettaires.

Annexe 11 : Revue systématique d'études sur BMP-2, BMP-7, GDF-5, PDGF et PTH.

Annexe 12 : Revue systématique d'études sur BMP-2, PDGF, VEGF, GDF-5, FGF, TGF- β , APC et CCN.

Annexe 13 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Elévations de planchers sinusiers.

Annexe 14 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Augmentations de crêtes alvéolaires.

Annexe 15 : Études cliniques sur BMP-2 – Elévations de planchers sinusiens.

Annexe 16 : Étude pré-clinique sur BMP-7 - Comblements de défauts mandibulaires.

Annexe 17 : Étude pré-clinique sur GDF-5 - Elévations de planchers sinusiens.

Annexe 18 : Études pré-cliniques sur GDF-5 - Augmentations de crêtes alvéolaires.

Annexe 19 : Études cliniques sur GDF-5 - Elévations de planchers sinusiens.

Annexe 20 : Études pré-cliniques sur PDGF - Augmentations de crêtes alvéolaires.

Annexe 21 : Étude clinique sur PDGF - Comblements d'alvéoles dentaires.

Annexe 22 : Études pré-cliniques sur FGF – Augmentations de crêtes alvéolaires.

Annexe 23 : Revues systématiques d'études sur PRP, PRF et PRGF.

Annexe 24 : Revues systématiques d'études sur PRP.

Annexe 25 : Étude pré-clinique sur PRP - Elévations de planchers sinusiens.

Annexe 26 : Étude pré-clinique sur PRP - Comblements d'alvéoles dentaires.

Annexe 27 : Études pré-cliniques sur PRP - Comblements de défauts mandibulaires.

Annexe 28 : Étude pré-clinique sur PRP - Poses d'implants dentaires.

Annexe 29 : Études cliniques sur PRP - Elévations de planchers sinusiens.

Annexe 30 : Études cliniques sur PRP - Comblements d'alvéoles dentaires.

Annexe 31 : Étude clinique sur PRP - Poses d'implants dentaires.

Annexe 32 : Études cliniques sur PRF - Elévations de planchers sinusiens.

Annexe 33 : Étude clinique sur PRGF- Complements d'alvéoles dentaires.

Annexe 34 : Guide de la SNPI des bonnes pratiques professionnelles sur l'utilisation des facteurs de croissance plaquettaires en cabinet libéral.

Annexe 35 : Fiche d'identification des praticiens réalisant du PRF.

Annexe 36 : Fiche de traçabilité PRF.

Annexe 37 : Fiche de consentement du patient.

Annexe 1 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de PDGF sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Études in vitro :

Référence	But de l'étude	Cellules étudiées	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
COCHRAN DL et coll. 1993	Étudier la capacité de chaque isoforme de PDGF à stimuler la libération de calcium par les cellules osseuses.	Cellules osseuses de calvaria de souris	Analyse histologique Marquage radioactif	PDGF-AA n'induit pas de relargage calcique. PDGF-AB et BB stimulent significativement le relargage de calcium à 5ng/mL (pas à une dose inférieure).
HOCK JM et coll. 1994	Étudier les effets de PDGF-AA et BB sur la réplication des cellules osseuses et sur la formation de la matrice.	Cellules osseuses de calvaria de rats	Analyses histomorphogénique et radiologique et tests biochimiques	PDGF-AA et BB sont mitogènes, ils stimulent la réplication des ostéoblastes, ostéoclastes et fibroblastes.
LIND M et coll. 1995	Étudier (entre autres) le pouvoir chimiotactique de PDGF.	Ostéoblastes d'os trabéculaire humain	Analyse histologique	PDGF-BB stimule la migration des ostéoblastes et donc leur recrutement (effet dose-dépendant).
FRANCHIMONT N et coll. 1995	Étudier l'effet de PDGF sur l'IL-6*1.	Ostéoblastes de calvaria de rats de 22 jours	Northern Blot (biologie moléculaire analysant l'A.R.N. (distribution, abondance,...))	PDGF stimule l'expression de l'IL-6 dans les ostéoblastes (effet temps et dose-dépendant), ce qui peut être révélateur de sa participation à la résorption osseuse.
STEPHAN EB et coll. 2000	Étudier le pouvoir prolifératif de PDGF-BB sur les ostéoblastes.	Ostéoblastes néonataux de rats (Matrice=Bio-Oss collagène)	Marquage radioactif	PDGF-BB induit la prolifération des ostéoblastes.
YANG D et coll. 2000	Étudier l'effet de PDGF-AA sur les ostéoblastes.	Ostéoblastes de calvaria d'hommes	Histologie Comptage des cellules	PDGF-AA a amélioré la réplication des ostéoblastes en accélérant le cycle cellulaire (induit le passage de la phase de quiescence G0 vers la phase de prolifération S). PDGF-AA et BB induisent la sécrétion de PDGF-AA par les ostéoblastes en culture (voie autocrine).
TAKAI S et coll. 2007	Étudier la capacité de PDGF-BB à stimuler la synthèse d'IL-6 par les ostéoblastes.	Cellules MC3T3-E1 (ostéoblastes de souris)		PDGF-BB semble induire la synthèse d'IL-6 par les ostéoblastes.
GENG T et coll. 2008	Étudier (entre autres) la capacité de PDGF-BB à induire la prolifération de CSMs.	CSMs de moelle osseuse de tibia ou de fémur de rats mâles âgés de 6 semaines	Test MTT et analyse factorielle	PDGF-BB a amélioré la prolifération des CSMs.

Études in vivo :

Référence	But de l'étude	Population étudiée	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
MITLAK BH et coll. 1996	Étudier la capacité de PDGF à stimuler la formation osseuse. (Administration systémique de PDGF)	Rats rendus oestrogène déficients	Ostéodensitométrie, test biomécanique et analyse histomorphogénique	PDGF a augmenté le nombre d'ostéoblastes.
BATEMAN J et coll. 2005	Étudier la capacité de PDGF-BB à améliorer les propriétés ostéogéniques de greffe alloplastique.	Souris (étude d'ostéoblastes humains) (Matrice= β TCP ou Ca(SO) ₄ *2)	Marquage génétique	La prolifération ostéoblastique est améliorée dans le groupe où PDGF-BB a été incorporé aux matériaux alloplastiques.

*1 IL-6 (*InterLeukine -6*) : Cytokine sécrétée par les ostéoblastes, les ostéoclastes et les cellules stromales; connue pour augmenter le recrutement des ostéoclastes.

*2 Ca(SO)₄: Sulfate de Calcium

Annexe 2 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de TGF- β sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Études in vitro :

Référence	But de l'étude	Cellules étudiées	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
BLOM EJ et coll. 2000	Étudier la capacité de TGF- β 1 à différencier les cellules osseuses en croissance.	Pré-ostéoblastes et ostéoblastes obtenus à partir de fragments d'os longs de rats adultes	Mesure de l'activité de la phosphatase alcaline et de la teneur en protéines révélateur du nombre de cellules	Augmentation significative de l'activité de la phosphatase alcaline dans les cellules pré-ostéoblastiques. TGF- β 1 dans le ciment de phosphate de calcium stimule la différenciation des cellules pré-ostéoblastiques. Pas de changement d'activité de la phosphatase alcaline dans les cellules ostéoblastiques. Pas de changement de la teneur en protéines pour les deux types cellulaires.
PETER SJ et coll. 2000	Étudier la capacité de TGF- β 1 à améliorer la prolifération et la différenciation ostéoblastique des cellules stromales.	Cellules stromales de moelle de rats (Matrice=PLGA + PEG)	Comptage des cellules (histologie), mesure de l'activité de la phosphatase alcaline et de la production d'ostéocalcine	La libération contrôlée de TGF- β 1 par PLGA+PEG a amélioré la prolifération et la différenciation ostéoblastique des cellules stromales de la moelle de rats. (augmentation significative du nombre de cellules, de l'activité de la phosphatase alcaline et de la production d'ostéocalcine). (relation dose-dépendante)
KASSEM M et coll. 2000	Étudier (entre autre) l'effet biologique de TGF- β sur les ostéoblastes humains.	Cellules stromales de moelle osseuse humaine et ostéoblastes humains matures	Mesure de l'activité de la phosphatase alcaline, de la production d'ostéocalcine et du taux de collagène de type I	TGF- β stimule la prolifération des cellules ostéoblastiques indépendamment du stade de différenciation. TGF- β 1 stimule la production de phosphatase alcaline par les ostéoblastes matures. TGF- β 1 inhibe la production de collagène de type I dans les cellules stromales de la moelle osseuse. TGF- β 1 inhibe la production d'ostéocalcine dans les deux types cellulaires.
LU L et coll. 2001	Étudier l'effet de TGF- β 1 sur la prolifération et la différenciation ostéoblastique des cellules stromales de la moelle.	Cellules stromales de moelle de rats (Matrice=PLGA + PEG)	Comptage des cellules, analyse de l'activité de la phosphatase alcaline et de la production d'ostéocalcine	TGF- β 1 a amélioré la prolifération et la différenciation ostéoblastique des cellules stromales de la moelle de rats. (augmentation du nombre cellulaire, de l'activité de la phosphatase alcaline et réduction d'ostéocalcine). (relation dose/réponse)
LIEB E, MILZ S et coll. 2004	Étudier la capacité de TGF- β 1 + PLGA à induire la formation de la matrice extracellulaire.	CSMs (Matrice=PLGA)	Mesure de la quantité de calcium (minéralisation) Colorations immunohistologiques, microscope électronique à balayage combiné à analyse aux rayons X	La minéralisation a augmentée. TGF- β 1 a favorisé la formation de procollagène I et de collagène I et V. TGF- β 1 a un effet positif sur la formation de la matrice extracellulaire.
LIEB E, VOGEL T et coll. 2004	Étudier la capacité de TGF- β 1 à améliorer la formation osseuse et à préserver ou augmenter la différenciation ostéoblastique des cellules stromales de moelle.	Cellules stromales de moelle de rats (Matrice=PLGA)	Analyse immunohistologique RT-PCR* des protéines osseuses spécifiques, tests immunologique et enzymatique	TGF- β 1 participe à la différenciation ostéoblastique et à la formation osseuse (relation dose-dépendante). L'activité de la phosphatase alcaline et la quantité d'ostéocalcine ont été supprimées lorsque les doses de TGF- β 1 étaient trop importantes (Exemple : avec une dose de 10ng/mL).
KARST M et coll. 2004	Étudier l'impact de différentes concentrations de TGF- β sur la différenciation des ostéoclastes.	Précurseurs d'ostéoclastes de moelle de rates	Expression de RANK-L et OPG	TGF- β participe indirectement à la résorption osseuse physiologique. En effet, à basse concentration, il stimule la différenciation des ostéoclastes (impact sur le ration RANK-L/OPG), mais à haute concentration il participe à l'inhibition de la différenciation ostéoclastique.
ZHAO L et coll. 2010	Étudier le rôle de TGF- β 1 sur la différenciation ostéogénique de cellules stromales de moelle osseuse.	Cellules stromales de moelle osseuse issue de fémurs de murines	Colorations immunohistochimiques	TGF- β 1 induit la différenciation ostéogénique des cellules stromales de moelle osseuse. (On observe une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline.)

* RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

Études in vivo :

Référence	But de l'étude	Population étudiée	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
VIROLA- NEN P et coll. 1998	Étudier la production locale de TGF-β1, 2 et 3 suite à une greffe osseuse.	Rats	Essais mécaniques et histologie Microscopie UV, microradiographie	TGF-β1 induit la formation de collagène de type I et la production d'ostéonectine.
BLOM EJ et coll. 2001	Étudier si TGF-β1 affecte le remplacement par l'os du ciment de phosphate de calcium.	10 rats adultes mâles	Analyses histologique et histomorphométrique	TGF-β1 sur ciment de phosphate de calcium stimule la différenciation des cellules osseuses.
LEE JY et coll. 2006	Étudier la capacité de TGF-β1 à induire la régénération osseuse.	Lapins (Matrice= microgranules de collagène/chitosan)	Tests chimiques pour détecter la prolifération cellulaire, mesure de l'activité de la phosphatase alcaline et test de détection de l'ostéocalcine (pour analyser la fonction cellulaire) Microscopie à balayage	On observe une augmentation de la prolifération ostéoblastique, de l'activité de la phosphatase alcaline et du niveau d'ostéocalcine.
DUFOUR C et coll. 2008	Étudier la capacité de TGF-β2 à protéger les ostéoblastes de l'apoptose induite par le déchargement squelettique.	55 rats mâles adultes de 4 semaines	Analyse histomorphométrique Test de marquage et utilisation de Western blot (biologie moléculaire)	TGF-β2 semble pouvoir prévenir l'apoptose des ostéoblastes induite par le déchargement squelettique (chez le rat).

Annexe 3 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de IGF sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Études in vitro :

Référence	But de l'étude	Cellules étudiées	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
CANALIS E 1980	Étudier les effets de IGF-I sur les cellules osseuses et la formation osseuse.	Cellules osseuses de calvaria de fœtus de rats de 21 jours	Histologie	IGF-I stimule la synthèse de collagène et de protéines non collagéniques.
CANALIS E et coll. 1988	Étudier l'effet de IGF-I sur les cellules osseuse et la formation osseuse.	Cellules osseuses de calvaria (riche en ostéoblastes) de fœtus de rats de 21 jours	Comptage de l'A.D.N. synthétisé par les cellules osseuses et mesure du taux de collagène	La production locale d'IGF-I stimule la synthèse de collagène.
HOCK JM et coll. 1988	Étudier l'effet de IGF-I sur la réplication des cellules osseuses et la synthèse de la matrice osseuse.	Cellules de calvaria de fœtus de rats de 21 jours	Histomorphométrie Marquage (protéines, cellules)	IGF-I stimule la synthèse de la matrice osseuse et la multiplications des ostéoblastes.
LUGIN-BUEHL V et coll. 2005	Étudier l'effet de IGF-I sur les ostéoblastes.	Ostéoblastes (MG 63 et Saos 2) (Matrice=alginate+TCP+poly(lactide coglycolide))	Analyse de l'activité de la phosphatase alcaline	L'addition de IGF-I à la matrice a augmenté le taux de prolifération des cellules MG 63.
SUN WL et coll. 2005	Étudier (entre autres) l'effet de IGF-II sur la prolifération de cellules ostéoblastiques de souris.	Ostéoblastes de souris (MC3T3-E1)	Test MTT	IGF-II pourrait favoriser la prolifération des cellules ostéoblastiques (MC3T3-E1).
FIEDLER J et coll. 2006	Étudier l'effet de IGF-I et II sur la migration des CSMs humaines, d'ostéoblastes primaires, ainsi que de CSMs différenciées en ostéoblastes in vitro.	CSMs humaines, ostéoblastes primaires et CSMs différenciées en ostéoblastes in vitro	Test de Boyden modifié	IGF-I et II stimule la migration de ces trois types cellules (dose-dépendante) C'est un facteur chimiotactique des CSMs.
CAPILLA E et coll. 2011	Étudier (entre autre) l'effet d'IGF-I sur la prolifération de cellules primaires de dorades.	Cellules primaires de dorades	Test MTT	IGF-I a stimulé la prolifération des cellules primaires de dorades (dose-dépendante).
TIAGO DM et coll. 2011	Étudier (entre autres) l'effet d'IGF-I sur les cellules pré-ostéoblastiques de poissons.	Pré-ostéoblastes de poissons	Test de prolifération non radioactif (Promega), analyse densitométrique, PCR et analyse de l'activité de la phosphatase alcaline	IGF-I stimule la prolifération des cellules pré-ostéoblastiques de poissons mais semble inhiber leur différenciation et la minéralisation de la matrice extracellulaire.
ZHANG W et coll. 2012	Étudier l'action d'IGF-I sur la prolifération et la différenciation des ostéoblastes de souris.	Ostéoblastes de calvaria de souris		IGF-I induit la différenciation et la prolifération des ostéoblastes ainsi que la minéralisation osseuse.

Études in vivo :

Référence	But de l'étude	Population étudiée	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
TANAKA H et coll. 2002	Étudier l'effet de IGF-I sur l'expression de marqueurs ostéoblastiques (en déficit) dans l'os de vieux rats. (Perfusion dans le fémur droit)	Vieux rats mâles (qui ont reçu une ablation de la moelle)	Niveau de A.R.N.m de collagène, de phosphatase alcaline, d'ostéocalcine et d'ostéopontine	IGF-I a amélioré le niveau d'A.R.N.m du collagène, de la phosphatase alcaline et de l'ostéopontine dans le vieil os L'IGF-I n'a pas amélioré le niveau d'A.R.N.m de l'ostéocalcine dans le vieil os.
JIANG J et coll. 2006	Étudier l'effet d'IGF-I sur les cellules et le remodelage osseux.	5 lignées de souris transgéniques (dont les ostéoblastes surexpriment IGF-I)	Histomorphométrie, comptage des cellules et mesure du taux de collagène	Dans la calvaria transgénique, on observe une augmentation de la synthèse de collagène, de la réplication cellulaire et du nombre d'ostéoclastes.
GRANERO -MOLTO F et coll. 2011	Étudier l'effet des CSMs exprimant IGF sur la régénération osseuse suite à leur transplantation dans des souris dont le tibia est fracturé.	Souris dont le tibia est fracturé	Analyse histologique (entre autres)	IGF-I induit la différenciation des CSMs en ostéoblastes.

Annexe 4 : Liste non exhaustive d'études in vitro sur les rôles de EGF sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Études in vitro :

Référence	But de l'étude	Cellules étudiées	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
GENG T et coll. 2008	Étudier (entre autres) l'effet d'EGF sur la prolifération de CSMS de moelle osseuse de rats.	CSMS de moelle osseuse de rats mâles de 6 semaines provenant de fémurs et tibias	Test MTT et analyse statistique des expériences factorielles	EGF a amélioré la prolifération des CSMS de moelle osseuse de rats.
WALLMI-CHRATH JC et coll. 2009	Étudier l'influence de EGF humain sur la prolifération et l'activité de la phosphatase alcaline (marqueur enzymatique ostéogénique) des cellules stromales de moelle osseuse humaine.	Cellules stromales de moelle osseuse humaine provenant de l'os pelvien	Comptage cellulaire automatisé, spectrophotométrie et coloration cytochimique (PAI)	La prolifération des cellules stromales de moelle osseuse humaine et l'activité de la phosphatase alcaline sont stimulées par la présence d'EGF.

Annexe 5 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de FGF sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Études in vitro :

Référence	But de l'étude	Cellules étudiées	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
PITARU S et coll. 1993	Étudier l'effet de bFGF (3ng/mL) sur la prolifération et la différenciation des cellules stromales de moelle osseuse de rats et sur le développement d'un tissu osseux minéralisé.	Cellules stromales de moelle osseuse de rats	Microscope électronique, spectrophotométrie Marqueurs (thymidine et proline)	Prolifération cellulaire et augmentation de la formation de matrice minéralisée, de l'activité de la phosphatase alcaline et du niveau d'ostéocalcine.
REIFF DA et coll. 2001	Étudier l'effet de FGF-I sur les cellules humaines stromales progénitrices d'ostéoblastes (entre autres).	Cellules humaines stromales progénitrices d'ostéoblastes	RT-PCR et test de Western Blot	FGF-I a amélioré le taux de croissance cellulaire et a induit l'expression des A.R.N.m d'ostéopontine et d'ostéocalcine (marqueurs de différenciation spécifiques des ostéoblastes).
MOURSI AM et coll. 2002	Étudier l'effet quantitatif de FGF-II sur les ostéoblastes de calvaria de rats (entre autres).	Ostéoblastes de calvaria de rats foetaux	Test de coloration au bleu alamar (examen de la prolifération cellulaire) et coloration au bleu toluidine (examen de la morphologie cellulaire)	FGF-II a promu la prolifération ostéoblastique.
BOSETTI M et coll. 2010	Étudier l'effet de FGF-6 sur les ostéoblastes et les ostéoclastes humains.	Ostéoblastes primaires humains, ostéoclastes primaires humains et cellules de moelle osseuse humaine	Quantification ATP, mesure activité de phosphatase alcaline et quantification cellulaire Coloration fluorescence, histomorphométrie	FGF-6 semble induire la prolifération des ostéoblastes et des ostéoclastes et participer à la diminution de la minéralisation (effets dose-dépendants).
HUGHES-FULFORD M et coll. 2011	Étudier l'effet de FGF-II sur la prolifération ostéoblastique et la minéralisation.	Ostéoblastes clonés de souris (MC3T3-E1)	RT-PCR, photomicroscopie Marqueur radioactif et fluorescent de l'A.D.N.	FGF-II induit la prolifération cellulaire et l'expression de gènes angiogénique et chimiotactique. Il réduit l'expression de gènes associés à la minéralisation.

Études in vivo :

Référence	But de l'étude	Population étudiée	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
MAYAHARA H et coll. 1993	Étudier l'effet de bFGF humain sur le squelette de rats en administration intraveineuse	Rats	Morphométrie de radiogramme (Rayons X)	L'administration intraveineuse continue de bFGF entraîne une augmentation de la prolifération des ostéoblastes. A 0,1 mg/kg/j, les teneurs en calcium et en hydroxyproline ont augmenté.
TANAKA H et coll. 2003	Étudier l'effet de bFGF sur la différenciation ostéogénique. (Perfusion de bFGF pendant 6 jours directement dans les fémurs)	Rats (qui ont subi l'ablation de la moelle osseuse)	Expression génétique de marqueurs ostéoblastiques examinée	Dose de bFGF : - 50 à 100 ng/j : augmentation du niveau d'A.R.N.m d'ostéopontine. - 50 ng/j : inhibition de l'expression du collagène de type I. - Pas de changement significatif des niveaux d'A.R.N.m de la phosphatase alcaline et de l'ostéocalcine pour n'importe quelle dose. bFGF module la différenciation ostéogénique in vivo.
PARK MS et coll. 2006	Étudier l'effet de bFGF sur la transplantation sous-cutanée d'ostéoblastes de rats.	Rats (Matrice=fibrine)	Analyse histologique	Les marqueurs ostéogéniques, la teneur en calcium et la vascularisation ont augmenté.

Annexe 6 : Liste non exhaustive d'études in vitro et in vivo sur les rôles de BMP sur les cellules de la lignée ostéogénique.

Études in vitro :

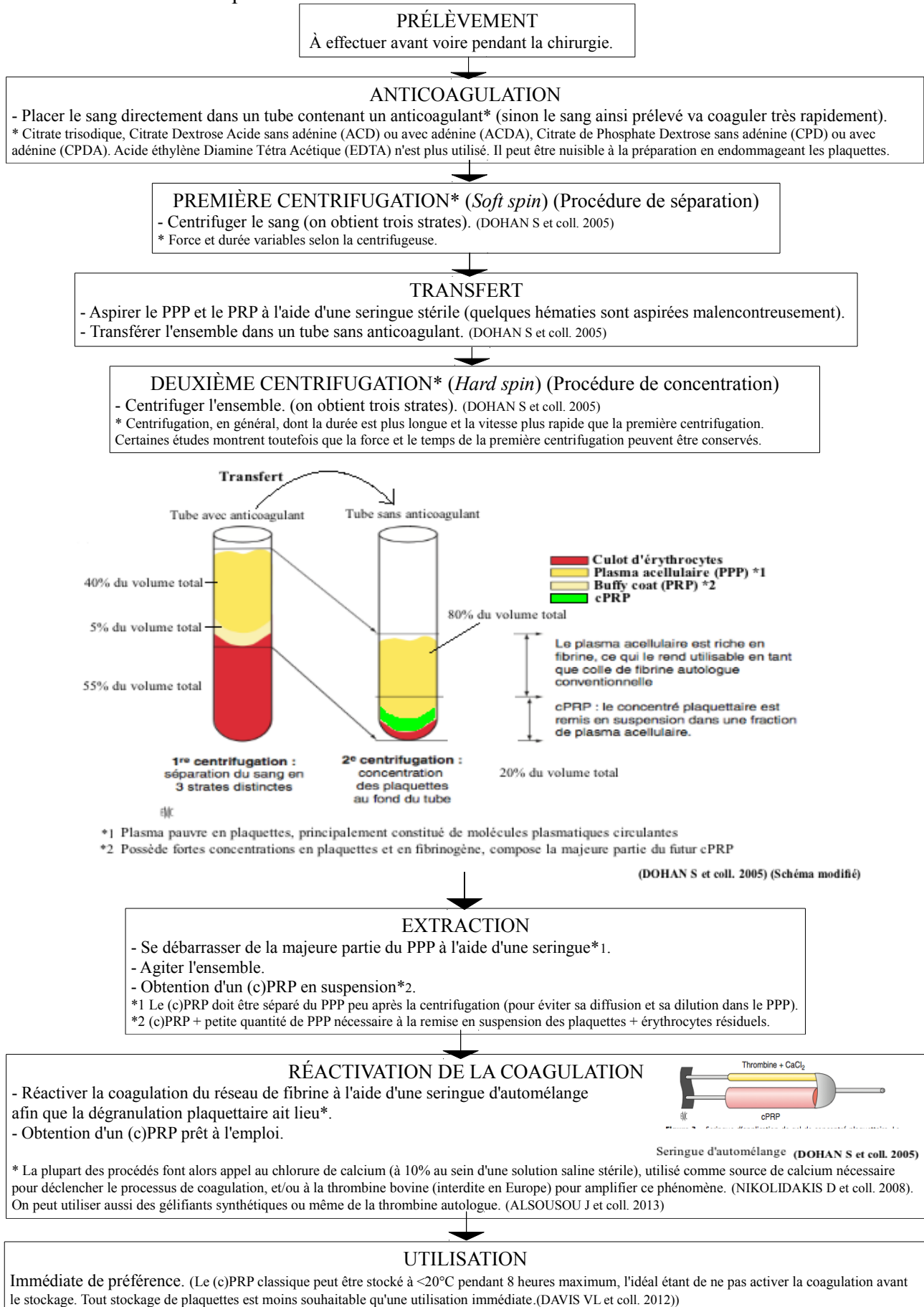
Référence	But de l'étude	Cellules étudiées	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
YAMAGUCHI A et coll. 1991	Étudier l'effet de rhBMP-2 sur la différenciation ostéogénique et myogénique.	Cellules de rats précurseurs potentiellement d'ostéoblastes et cellules ostéoblastiques différenciées de rats	Mesure du taux d'A.R.N.m des protéines marqueurs de prolifération et de l'activité phosphatase alcaline	rhBMP-2 induit la prolifération des précurseurs ostéoblastiques et leur différenciation en ostéoblastes et inhibe leur différenciation myogénique.
WANG EA et coll. 1993	Étudier l'effet de BMP-2 sur les CSMs.	CSMs de souris (C3H10T1/2)		BMP-2 peut provoquer une différenciation de ces cellules (dose-dépendante : à faible dose : favorise une différenciation en adipocyte, à haute concentration : favorise les chondrocytes et les ostéoblastes).
VAN DER HORST G et coll. 2002	Étudier l'effet de BMP sur la différenciation des cellules pré-ostéoblastiques de souris (KS483).	Cellules pré-ostéoblastiques de souris (KS483)	Niveau phosphatase alcaline RT-PCR	BMP est impliquée dans la différenciation ostéoblastique des cellules KS483, dans la phase précoce mais aussi avancée de la différenciation ainsi que lors de la minéralisation de la matrice.
HU Z et coll. 2005	Étudier l'effet de BMP bovine sur les cellules stromales de moelle osseuse de rats et sur la lignée cellulaire C2C12 (myoblastes de souris).	Cellules stromales de moelle osseuse de rats et la lignée C2C12	Dosage de l'activité de la phosphatase alcaline, étude immunohistochimique RT-PCR	BMP stimule la différenciation ostéoblastique et augmente la formation des protéines de la matrice osseuse, la minéralisation et l'angiogenèse durant la différenciation des cellules ostéoprogénitrices.
AYBAR B et coll. 2008	Étudier l'effet de BMP sur le comportement des ostéoblastes de calvaria de rats néonataux.	Ostéoblastes de calvaria de rats néonataux	Mesure du taux d'A.D.N. synthétisé, de l'activité de la phosphatase alcaline et comptage des cellules Observation au microscope électronique à balayage	BMP induit la différenciation ostéoblastique. Elle possède un possible effet inhibiteur sur les phases précoces de la prolifération.
SHEN Q et coll. 2009	Étudier l'effet de rhBMP-4 sur la prolifération et la différenciation cellulaire et la formation osseuse lors d'une expansion de suture.	Cellules de calvaria de rats	- Pour évaluer la prolifération et la différenciation cellulaire : Mesure de l'activité de la phosphatase alcaline, du niveau des A.R.N.m de Cbfa1*, du niveau d'A.R.N.m de la phosphatase alcaline et de la prolifération d'antigènes nucléaires - Pour évaluer la formation osseuse : Examens histologique et fluorescent	rhBMP-4 stimule la différenciation des ostéoblastes mais pas leur prolifération.

Études in vivo :

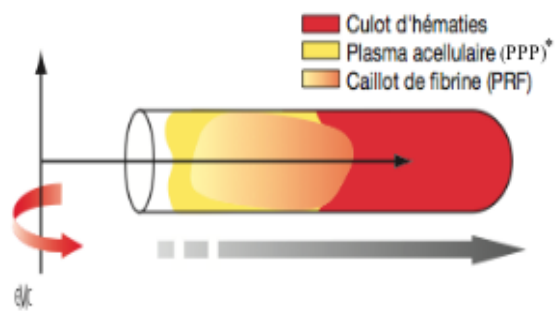
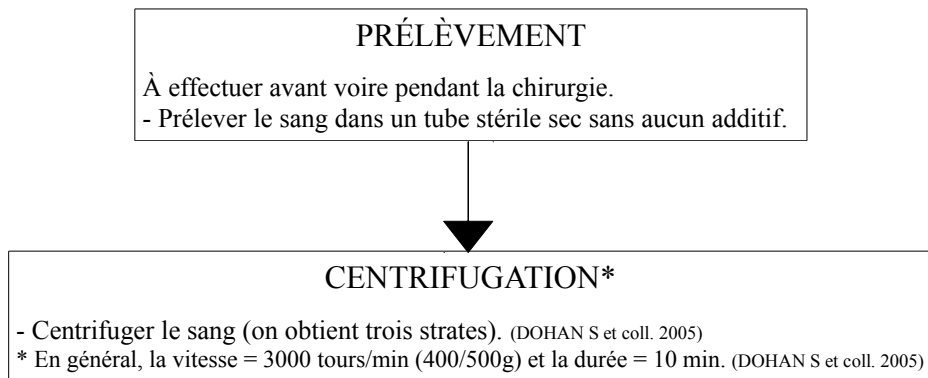
Référence	But de l'étude	Population étudiée	Méthodes et/ou moyens d'évaluation	Conclusion de l'étude
SUWA F et coll. 1998	Étudier l'effet de BMP+HAP dans des défauts osseux de fémurs de rats.	Rats	Microscope électronique à balayage	Il semble que BMP stimule la différenciation des cellules mésenchymateuses indifférenciées en angioblastes et en ostéoblastes.
MURATA M et coll. 2000	Étudier l'effet de rhBMP-2 + atélocollagène biodégradable sur les CSMs et sur l'augmentation osseuse chez le rat.	Rats de 10 mois	Analyse histomorphométrique	rhBMP-2 stimule la prolifération des cellules mésenchymateuses indifférenciées et leur différenciation en ostéoblastes.

*cbfa1 : core-binding factor alpha 1

Annexe 7 : Protocole de production de PRP.

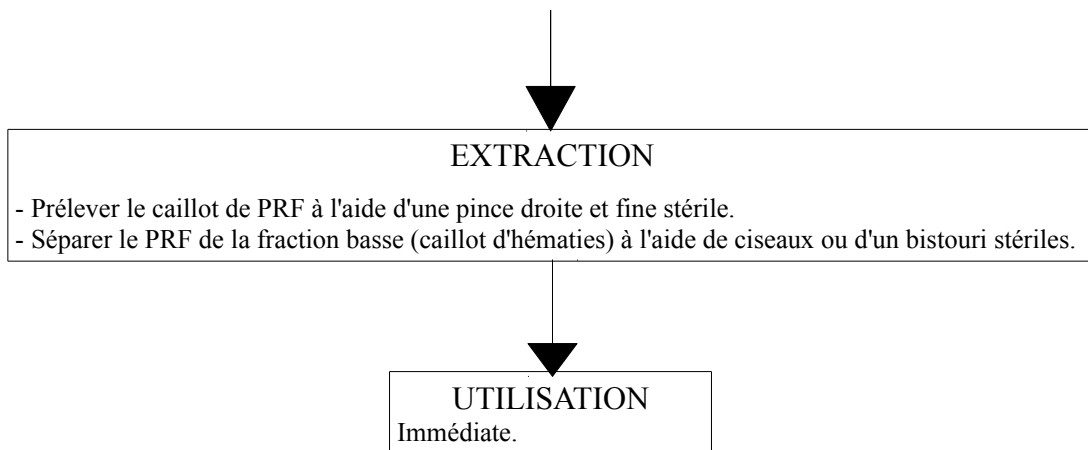


Annexe 8 : Protocole de production de PRF.

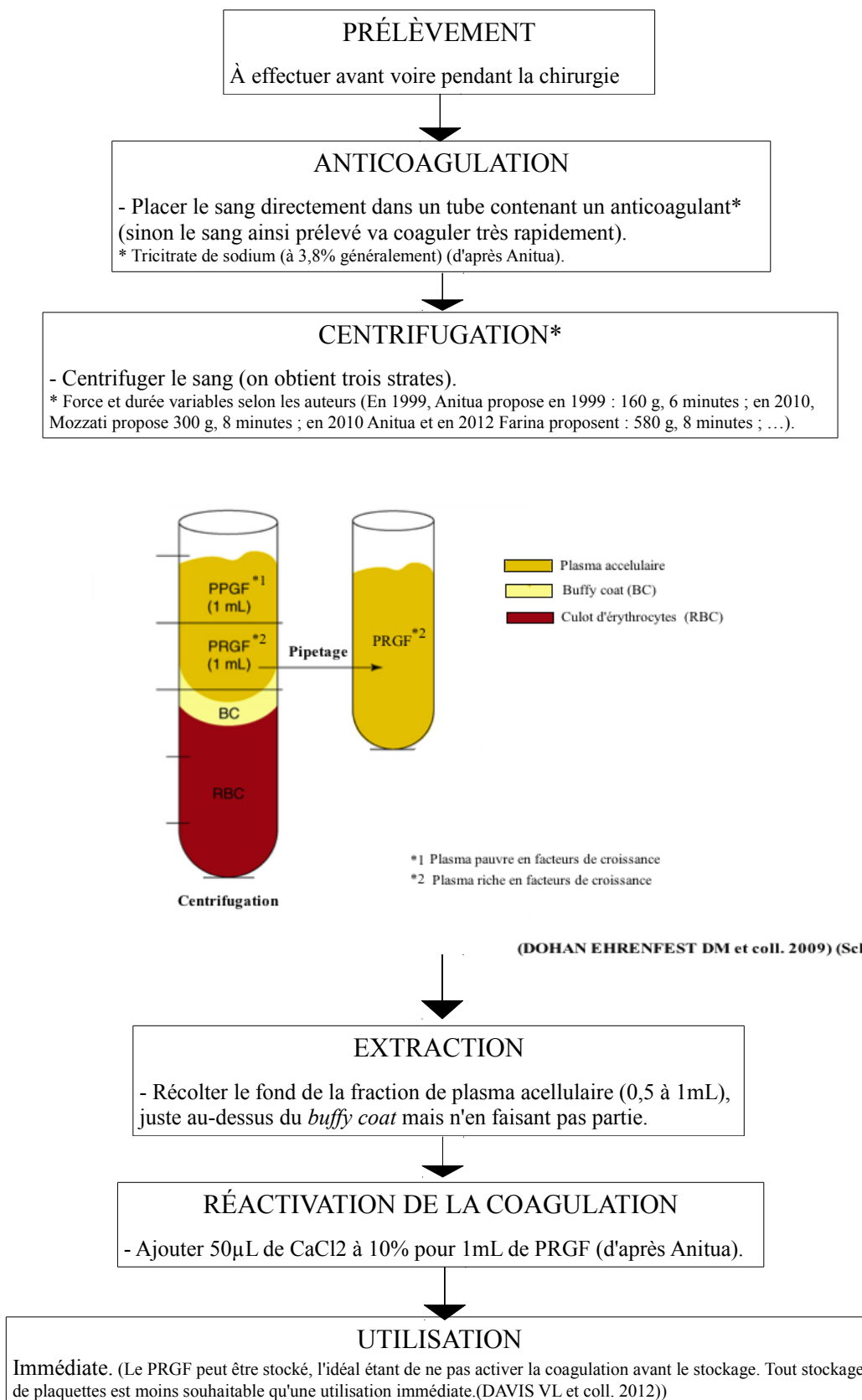


* Plasma pauvre en plaquettes

(DOHAN S et coll. 2005)



Annexe 9 : Protocole de production de PRGF.



Annexe 10 : Caractéristiques des préparations des différents concentrés plaquettaires.

Names	Platelet-rich plasma (PRP)					PRF
	Platelet concentrate (PC), Platelet-rich concentrate (PRC), Concentrated platelet-rich plasma (cPRP) With platelet activation: Platelet gel (PGEL or PG), PRP gel, Platelet-rich gel (PRG), Platelet-leukocyte gel (PLG)					Platelet-rich fibrin, leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF), fibrin clot (FC)
	Pure platelet-rich plasma (P-PRP)			Buffy coat platelet-rich plasma (BC-PRP) ^c		
	Cell separators	PRGF ^a	PRFM	Classic PRP	Simplified BC-PRP	
WBC rich or poor	Leukocyte Poor ^b	Leukocyte Poor	Leukocyte Poor	Leukocyte Rich	Leukocyte Rich	Leukocyte Rich
Centrifuge spins	Automated spins	1 spin	2 spins	2 spins	1 spin	1 spin
Type of centrifuge or instrument	Automated instruments	PRGF system or variable speed benchtop or floor centrifuge	Variable speed benchtop or floor centrifuge	Variable speed centrifuge (manual kits); automated or special instruments	Single speed clinical centrifuge	Variable speed benchtop or floor centrifuge
Examples of procedure	Vivostat PRF; ⁵⁴ E-CS Electa Cell Separator ⁵⁵ (other blood products not re-transfused)	Anitua; ⁵² Nahita ⁵⁶	Fibrinet PRFM ⁵⁴	PCCS, ⁵⁴ Regen, SmartPREP, ⁵⁴ Ace, ⁵⁸ Curasan, ⁵⁷ Friadent-Schutze, ⁷⁵ Plateltex, ⁷⁷ GPS ⁷⁸ (only 1 spin)	Rutkowski ⁵⁵	Choukroun ⁵³
Blood volume ^d	> 100 mL	< 10 mL	< 10 mL	varies; most ≥20 mL	< 10 mL	< 10 mL
Anticoagulant	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Cost	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$	\$
Ease	***	**	**	***	*	*
Platelet activator ^e	Bovine thrombin and CaCl ₂ (can use autologous or human thrombin) Other activators: CaCl ₂ , ADP, other kits, such as ITA or batroxobin (can be used without activation)				Endogenous in surgical/wound site (activation optional)	Blood collection without anticoagulant
Time issues	Before activation: Can draw blood before clinical procedures and let set before activation, length of setting time without loss of GF has not been determined After activation: Must use within < 10 minutes for optimal GF release in site				Can draw blood before procedures and set up to 2 hours	Must draw blood just prior to use with immediate spin and application
Disadvantages	Platelets may be damaged in procedure	Lower platelet yields; may be difficult to consistently obtain proper fraction	Lower platelet yields	More complicated methods	Results in a loose PRP preparation (without activation)	Must draw blood during surgical procedure; timing is critical for forming proper matrix

^a Plasma rich in growth factors or preparation rich in growth factors

^b Volume can vary with procedure, number of sites for application, site of application, and practitioner

^c Blotting the resulting clot prior to application may remove many GFs prior to application; different activators result in different types of matrix

^d Only some classic PRP methods are BC-PRP

^e E-CS is leukocyte-rich

\$ Costs based on requirements for specialized instruments or centrifuges, reagents, or kits compared to standard blood drawing supplies

* Ease based on number of steps, specialized timing, or complexity of procedures

(DAVIS VL et coll. 2012)

Annexe 11 : Revue systématique d'études sur BMP-2, BMP-7, GDF-5, PDGF et PTH.

Référence	Étude de JUNG RE et coll. (2008)		
Type d'étude	Revue systématique		
But de l'étude	Évaluation systématique de la littérature concernant les résultats cliniques, histologiques, radiologiques de BMP-2, BMP-7, GDF-5, PDGF et PTH (<i>ParaThyroid Hormon</i>) sur l'augmentation osseuse localisée. <i>PTH ne sera pas détaillée ici car elle appartient à la catégorie des hormones.</i>		
Méthode de recherche	<ul style="list-style-type: none"> - à l'aide de Medline - d'études de 1966 à septembre 2007 - portant sur des animaux (études contrôlées comprenant au moins 5 animaux) ou des humains (études prospectives de cohortes comprenant au moins 10 patients suivis au moins 3 mois) - écrites en anglais ou en allemand 		
Études pré-cliniques	BMP-2	Nombre d'études	45
		Popula-tion	Chiens, chèvres, mini porcs, lapins et rats
		Interven-tion	Comblement de défauts osseux du crâne (19), comblement de défauts péri-implantaires (10), comblement de défauts mandibulaires (6), augmentation de crêtes alvéolaires (2), comblement d'alvéoles dentaires (2), comblement de défauts parodontaux verticaux (2), augmentation verticale de crêtes (1) et sinus lift (1)
		Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Sur un critère de jugement révélateur d'une régénération osseuse (densité osseuse, volume osseux, contact os/implant,...), à au moins un moment, à au moins une dose donnée et comparé à au moins un groupe contrôle, 43 études observent un effet positif de BMP-2 voire même souvent une différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle en faveur du groupe où BMP-2 est testée. - Seules 2 études n'observent aucun effet positif de BMP-2. <p>Les effets de BMP-2 sont variables d'une étude à l'autre et ce même au sein d'une seule étude. Effectivement, selon la période à laquelle les mesures sont prises et même selon le groupe contrôle et les doses, certaines études ne présentent pas des résultats uniformes.</p>
	BMP-7	Nombre d'études	8
		Popula-tion	Babouins, chimpanzés, lapins et rats
		Interven-tion	Comblement de défauts du crâne (4), comblement sinusiens avec ou sans une pose simultanée d'implants (3) et comblement d'alvéoles dentaires (1)
		Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Sur un critère de jugement révélateur d'une régénération osseuse (densité osseuse, volume osseux, contacts os/implant,...), à au moins un moment, à au moins une dose donnée et comparé à au moins un groupe contrôle, 6 études observent un effet positif voire significatif de BMP-7. - 2 études n'observent pas d'effets positifs de BMP-7. <p>Selon les études, les résultats varient.</p>
	GDF-5	Nombre d'études	1
		Popula-tion	Rats
		Interven-tion	Comblement de défauts de calvaria (1)
		Résultats	Cette étude conclut, à 6 semaines, qu'une formation osseuse est plus importante dans le groupe test (où GDF-5 est testé) que dans les groupes contrôle, cette différence est dite statistiquement significative.
	PDGF	Nombre d'études	10
		Popula-tion	Chiens, lapins et rats
		Interven-tion	Comblement de défauts de calvaria (4), comblement de défauts péri-implantaires (3), comblement de défauts de ramus mandibulaires (2) et régénération verticale de crêtes (1)
		Résultats	<p>9 études rapportent des résultats concernant le nouvel os formé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 d'entre elles observent un volume osseux significativement plus important dans le groupe test (où PDGF est testé) que dans le groupe contrôle. - 4 d'entre elles n'observent pas de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle, certaines démontrent même une formation osseuse significativement moins importante dans le groupe test <p>3 études s'intéressent aux contacts os/implant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 d'entre elles observent, à 1 et 12 semaines, des contacts significativement plus importants dans le groupe test que dans le groupe contrôle. Néanmoins, l'une d'entre elle observe, à 3 semaines, moins de contacts os/implant dans le groupe test. - 1 d'entre elle observe, à 3 semaines mais pas à 8 et 12 semaines, des contacts os/implant significativement plus importants dans le groupe test. <p>1 étude se penche sur les événements cliniques lors du traitement :</p> <p>Elle rapporte que plus de sites ont été guéri sans incident dans le groupe test que dans le groupe contrôle.</p>

Études cliniques	BMP-2	Nombre d'études	4 RCTs* et 2 études de cohorte prospectives *RCT : <i>Randomized Controlled Clinical Trials</i>
		Nombre patients inclus	183
		Moyenne de suivi	4,3 mois
		Doses	de 0,5 à 1,75 mg/mL
		Administration	locale
		Support	ACS (5) et os bovin déminéralisé (DBBM) (1)
		Intervention	Élévation du planchers sinusiens (2), comblement d'alvéoles dentaires (2), comblement de défauts crestaux localisés (1) et augmentation latérale de crêtes avec pose simultanée d'implants (1)
		Résultats	- 3 études observent une différence significative entre le groupe test (où BMP-2 est testé) et le ou les groupe(s) contrôle en faveur du groupe test. - Dans 4 études, on retrouve des résultats non significatifs ou en défaveur de l'utilisation de BMP-2.
Conclusion de la revue systématique	<p>Cette revue systématique conclut que, selon le facteur de croissance étudié, il existe différents niveaux et quantités de preuve sur leurs effets sur l'augmentation osseuse localisée.</p> <p>Il reste que les études sont encore insuffisantes surtout les études cliniques.</p> <p>Aucune conclusion ne peut être définitivement tirée.</p>		
Divers	Seules des études cliniques analysant BMP-2 respectaient les critères d'inclusion de cette revue systématique.		
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)		

Annexe 12 : Revue systématique d'études sur BMP-2, PDGF, VEGF, GDF-5, FGF, TGF- β , APC et CCN.

Référence	Étude de KHOJASTEHA et coll. (2012)		
Type d'étude	Revue systématique		
But de l'étude	Évaluation systématique de la littérature concernant les résultats histologiques, histomorphométriques, densitométriques, radiographiques, d'évaluation biomécanique et microtomographique de BMP-2, PDGF, VEGF, GDF-5, FGF, TGF- β , APC (<i>Autologous Platelet Concentrate</i>) et CCN (<i>Connective Tissue Family Protein</i>) combinés à différents supports sur la régénération osseuse. <i>APC et CCN ne seront pas détaillés ici car cette partie s'intéresse aux facteurs de croissance individuellement.</i>		
Méthode de recherche	- à l'aide de Medline, Embase et Cochrane - d'études randomisées de 1999 à avril 2010 - portant sur des animaux ou des humains		
Classement selon le facteur de croissance concerné	BMP-2	Nombre d'études	29
		Population	Singes, chiens, cochons, lapins et rats
		Intervention	Régénération osseuse concernant l'ulna, l'os pariétal, le plancher orbital, le fémur, le maxillaire, le crâne (le calvaria), la mandibule, la crête alvéolaire, le radius et l'os alvéolaire
		Résultats	- C'est le facteur de croissance possédant le plus d'études incluses dans cette revue. - La majorité des études démontre un effet positif, parfois significatif, de BMP-2 sur la régénération osseuse mais certaines études ne démontrent aucune différence significative entre le groupe test (où BMP-2 est testé) et le groupe contrôle.
	PDGF	Nombre d'études	4
		Population	Chiens, lapins et rats
		Intervention	Régénération osseuse concernant la mandibule, le calvaria et le fémur
		Résultats	Les études soulignent un effet positif de PDGF mais celles-ci sont trop peu nombreuses pour tirer une quelconque conclusion.
	VEGF	Nombre d'études	10
		Population	Lapins et rats
		Intervention	Régénération osseuse concernant le crâne, la mandibule, le fémur et le muscle de la cuisse
		Résultats	Ce facteur ne semble pas induire la formation osseuse directement.
	bFGF ou FGF-II	Nombre d'études	5
		Population	Chiens, lapins et rats
		Intervention	Régénération osseuse concernant le fémur, la mandibule, le crâne et les mâchoires
		Résultats	Les résultats des études présentées ici sont variables. Selon le support les résultats diffèrent.
	TGF-β 3ou2 rh TGF-β1	Nombre d'études	4
		Population	Singes, moutons, lapins et rats
		Intervention	Régénération osseuse concernant le tibia, la mandibule, l'ulna et le crâne
		Résultats	- La majorité des études accorde un effet positif à TGF- β sur la cicatrisation osseuse. - Néanmoins, une étude démontre que TGF- β 2 n'est pas assez efficace sur la régénération osseuse.
	rh GDF-5	Nombre d'études	4
		Population	Chiens, cochons et rats
		Intervention	Régénération osseuse concernant le maxillaire, la mandibule et le crâne
		Résultats	Les résultats sont très variables ; l'effet de rhGDF-5 est variable selon sa dose.

Études cliniques <i>Classement selon le facteur de croissance concerné</i>	BMP-2	Nombre d'études	3
		Intervention	Comblement d'alvéoles dentaires (1) et comblement de défauts péri-implantaires (2)
		Suivi	4 mois, 3 ans ou 3-5 ans
		Résultats	La formation osseuse dans les groupes testant BMP-2 est démontrée dans les 3 études. - Pour une étude, il n'y a pas de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle. - Pour une autre étude, les valeurs du groupe test sont plus importantes que celles du groupe contrôle mais aucune statistique n'est indiquée. - Concernant la dernière étude, aucune comparaison entre le groupe test et le groupe contrôle n'est mentionnée.
	PDGF	Nombre d'études	1
		Intervention	Comblement défauts parodontaux (1)
		Suivi	12 mois
		Résultats	La réduction des défauts interproximaux et le gain d'attache clinique sont significativement différents entre le groupe test (où PDGF est testé) et le groupe contrôle et ce en faveur du groupe test.
	FGF-2	Nombre d'études	1
		Intervention	Comblement défauts parodontaux (1)
		Suivi	36 mois
		Résultats	Le taux d'augmentation de la hauteur de l'os alvéolaire est significativement plus important dans le groupe test (où FGF-2 est testé) que dans le groupe contrôle.
Conclusion de la revue systématique	Dans les limites de cette revue systématique, il est conclu qu'il semble qu'il y ait suffisamment d'études expérimentales ayant établi l'effet positif de BMP-2 sur l'ostéogenèse. L'influence des autres facteurs de croissance, par contre, est dite encore imprévisible. La preuve de leur effet clinique n'est pas claire.		
Divers	Cette revue ne nous intéresse que moyennement. En effet, les études évaluant le succès implantaire ou l'ostéointégration sont exclues, réduisant ainsi le nombre d'études incluses qui nous intéressent. De plus, cette revue regroupe des études analysant l'effet des facteurs de croissance en chirurgie en général, elle ne se limite donc pas à l'étude de la cavité buccale ; malgré tout, elle nous donne une idée globale de l'effet de certains facteurs de croissance.		
Niveau de preuve	Fort (Grade A)		

Annexe 13 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Elévations de planchers sinusiens.

Référence	Étude de JIANG XQ et coll. (2009)	Étude de SUN XJ et coll. (2010)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, observationnel, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Étudier les effets de bMSCs* transduites par le gène codant BMP-2 et combinées au support β -TCP lors d'élévations de planchers sinusiens. *bMSC s : Cellules du Stroma Médullaire	Déterminer les effets de CSMOs* ₁ transduites par le gène codant BMP-2 et combinées à un échafaudage poreux de céramique (OsteoBone* ₂) lors d'élévations de sinus maxillaires. *1CSMOs : Cellules Stromales de Moelle Osseuse *2OsteoBone : Composé de calcium, phosphore et silicium
Population étudiée	20 lapins mâles de Nouvelle-Zélande	8 lapins mâles de Nouvelle-Zélande
Intervention effectuée	Augmentation bilatérale des crêtes postérieures maxillaires par greffe sous-sinusienne	Élévation bilatérale de la membrane sinusienne maxillaire, approche extraorale
Groupe(s) test	<u>Groupe D</u> : bMSC transduites par un adénovirus transportant le gène codant BMP-2 (2×10^7 cellules/mL) + β -TCP	Greffe de 150 mg de CSMOs* transduites par un adénovirus transportant le gène codant BMP-2 (AdBMP-2) (2×10^7 cellules/mL) + OsteoBone* de moelle osseuse de fibula de lapins
Groupe(s) contrôle	<u>Groupe A</u> : β -TCP seul <u>Groupe B</u> : bMSCs non transduites (2×10^7 cellules/mL) + β -TCP <u>Groupe C</u> : bMSCs transduites par un adénovirus ne transportant pas le gène codant BMP-2 (2×10^7 cellules/mL) + β -TCP	Greffe de 150 mg de CSMOs transduites par un adénovirus transportant le gène codant une protéine fluorescente (AdEGFP) (2×10^7 cellules/mL) + OsteoBone
Mode d'évaluation	Histologie et histomorphométrie	Histologie et histomorphométrie (microscopie confocale)
Critère(s) de jugement	Hauteur (mm) et aire (%) du nouvel os	Os nouvellement formé (%) et hauteur augmentée (maximum) (mm)
Suivi	2 et 8 semaines	2 et 4 semaines
Résultat(s)	- À 2 semaines : - L'aire du nouvel os est significativement plus importante dans les groupes B, C et D que dans le groupe A. - On observe, néanmoins, une aire osseuse plus importante dans le groupe D mais celle-ci n'est pas statistiquement plus importante que dans les groupes B et C. - À 8 semaines : Cette aire est significativement plus importante dans le groupe D que dans les trois autres groupes qui ne présentent aucune différence statistiquement significative entre eux. - La hauteur du nouvel os augmente dans les quatre groupes mais aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée à 2 et 8 semaines.	- À 2 semaines : Aucune différence significative entre les deux groupes concernant la formation du nouvel os. - À 4 semaines : La zone de nouvel os formé est significativement plus importante dans le groupe test que dans le groupe contrôle. - Concernant l'augmentation de la hauteur osseuse, aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes aux deux temps d'évaluation.
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que les cellules bMSCs transduites par le gène codant BMP-2 peuvent promouvoir la formation osseuse lors d'élévations de sinus chez le lapin.	Cette étude conclut que les cellules stromales modifiées par le gène codant BMP-2 et combinées à OsteoBone peuvent promouvoir la formation d'un nouvel os dans les phases précoces de cette formation lors d'élévations de membranes sinusiennes maxillaires chez le lapin. Elle suggère aussi que les cellules stromales implantées contribuent à la formation du nouvel os dans le groupe contrôle dans les phases précoces de cette formation.
Divers		Cette étude appartient encore à une exploration initiale et la faisabilité en clinique a besoin d'être plus évaluée et ce dans de nombreux aspects.
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Faible (Grade C)

Annexe 13 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Elévations de planchers sinusiens. (suite)

Référence	Étude de XIA L et coll. (2011)	Étude de KIM BJ et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique
But de l'étude	Évaluer les effets de CPC* poreux combiné à rhBMP-2 et/ou à des CSMOs* lors d'élévations de planchers sinusiens maxillaires. *CPC : Ciment Phosphate de Calcium *CSMOs : Cellules Stromales de Moelle Osseuse (de fibula de lapins)	Évaluer le potentiel de rhBMP-2 recouvrant du TCP (et de PRF (<i>platelet rich fibrin</i>) mixée à TCP) sur la régénération osseuse dans des cas d'élévations sinusiennes et étudier ses caractéristiques inflammatoires.
Population étudiée	36 lapins blancs de Nouvelle-Zélande	24 lapins femelles adultes de Nouvelle-Zélande
Intervention effectuée	Élévation bilatérale du plancher sinusien maxillaire, approche extraorale (défaut : 13*3*5 mm)	Comblement bilatéral de défauts osseux ronds de 8 mm de diamètre au niveau des murs antérieurs des sinus maxillaires
Groupe(s) test	Groupe 2 : rhBMP-2/CPC Groupe 3 : CSMOs/CPC Groupe 4 : rhBMP-2/CSMOs/CPC	RhBMP-2 (100 µg/mL) + TCP (groupe expérimental A)
Groupe(s) contrôle	Groupe 1 : CPC seul	TCP seul
Mode d'évaluation	Histologie et histomorphométrie (microscope confocal à balayage laser)	Histologie et histomorphométrie
Critère(s) de jugement	Aire (%) et hauteur (mm) du nouvel os, quantité (%) de matériau résiduel (uniquement à 8 semaines) et aire (%) de l'os coloré par la fluorochrome (évaluation de la formation et minéralisation osseuse)	Zone de formation osseuse (mm ²)
Suivi	2, 4 et 8 semaines	3 jours, 2, 4, 6 et 8 semaines
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Aire du nouvel os aux trois temps d'observation : <ul style="list-style-type: none"> - L'aire du groupe contrôle est significativement moins importante que dans les groupes test. - L'aire du groupe 4 est significativement plus importante que celle des trois autres groupes. - Hauteur du nouvel os aux trois temps d'observation : <ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence significative entre les quatre groupes. - Pourcentage de matériau résiduel à 8 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - Il y a significativement plus de matériau résiduel dans le groupe contrôle que dans les groupes test. - Il y a significativement moins de matériau résiduel dans le groupe 4 que dans les autres groupes. - Aire du fluorochrome (marqueur de la formation et la minéralisation osseuse) aux trois temps d'observation : <ul style="list-style-type: none"> - À 2 semaines : L'aire du groupe contrôle est significativement moins importante que celle du groupe 4. - À 4 et 8 semaines : L'aire du groupe contrôle est significativement moins importante que celle des trois autres groupes. - L'aire du groupe 4 est significativement plus importante que celle des trois autres groupes. 	<ul style="list-style-type: none"> - À 2 semaines : <ul style="list-style-type: none"> On observe une formation osseuse, un remodelage et une calcification plus précoce dans le groupe test que dans le groupe contrôle. - À 2, 4, 6 et 8 semaines : <ul style="list-style-type: none"> Il y a une différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle, concernant les nouvelles zones de formation osseuse, et ce en faveur du groupe test.
Conclusion de l'étude	Il est suggéré que l'adjonction de rhBMP-2 à CPC pourrait promouvoir la formation d'un nouvel os par rapport à CPC seul lors d'élévations de planchers sinusiens maxillaires chez le lapin. La combinaison de CPC, rhBMP-2 et CSMOs pourrait renforcer la formation et la maturation d'un nouvel os par rapport à CPC/rhBMP-2 ou CPC/CSMOs.	En se basant sur ces résultats, rhBMP-2 recouvrant TCP représente une avancée encourageante dans les techniques d'élévation de sinus.
Divers	Les CSMOs ont subi une différenciation ostéoblastique in vitro avant d'être implantées in vivo.	Les données concernant le PRF (groupe expérimental B) et l'inflammation ne sont pas détaillées ici.
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 13 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Elévations de planchers sinusiens. (suite)

Référence	Étude de CHOI H et coll. (2012)	Étude de JHIN MJ et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, (randomisation non précisée), contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique
But de l'étude	Déterminer si BCP*1 recouvert de deux concentrations d'EC*2 exprimant rhBMP-2 (ErhBMP-2) améliore la formation osseuse lors de comblements de sinus et évaluer l'effet concentration-dépendant de ErhBMP-2. *1BCP : Calcium de Phosphate Biphase (hydroxyapatite recouvert de β TCP au ratio 7:3) *2EC : Escherichia Coli	Évaluer les effets de cellules souches de moelle osseuse transduites par le gène codant BMP-2 sur la guérison osseuse suite à une greffe sous le plancher du sinus maxillaire suivie d'une pose d'implants.
Population étudiée	20 lapins mâles blancs de Nouvelle-Zélande	27 lapins blancs de Nouvelle-Zélande
Intervention effectuée	Comblement bilatéral de défauts osseux du sinus maxillaires, standardisés, circulaires (6mm de diamètre), approche extraorale	Élévation bilatérale du plancher du sinus maxillaire, approche latérale, suivie directement d'une pose de mini implants
Groupe(s) test	<u>Groupe test 1</u> : BCP + ErhBMP-2 (0,05 mg/mL) <u>Groupe test 2</u> : BCP + ErhBMP-2 (0,5 mg/mL)	Groupe 3 : DBBM*1 + cellules souches de moelle osseuse autologue*2 transduites par le gène codant BMP-2 à l'aide d'un adénovirus *1 os bovin minéral déprotéiné *2 moelle osseuse de la crête iliaque
Groupe(s) contrôle	BCP	Groupe 1 : DBBM Groupe 2 : DBBM + cellules souches de moelle osseuse autologue* non transduites * moelle osseuse de la crête iliaque
Mode d'évaluation	Histologie, histomorphométrie et microtomographie	Histologie et histomorphométrie (microscope optique et confocal à balayage laser)
Critère(s) de jugement	Os nouvellement formé (%), matériau de greffe restant (%), profondeur maximum du défaut, hauteur maximum augmentée, volume par tomographie (CT volume) de nouvel os et de matériau de greffe (%)	Pourcentage de nouvel os (par rapport à la zone d'intérêt) et pourcentage de contacts os/implant (par rapport au périmètre total de l'implant dans l'os)
Suivi	4 ou 8 semaines	2, 4 et 8 semaines
Résultat(s)	- À 4 semaines : - La quantité d'os nouvellement formé est significativement plus importante dans le groupe test 1 que dans son groupe contrôle. La différence est non significative entre le groupe test 2 et son contrôle. - Pas de différence significative entre les groupes test en ce qui concerne les quantités d'os nouvellement formé et de matériau de greffe restant. - À 8 semaines : - Pas de différence significative entre les deux groupes test concernant la formation du nouvel os, les quantités de matériau de greffe restant et le CT volume. - Le pourcentage de formation osseuse est significativement plus important dans le groupe test 2 que dans son groupe contrôle, ce qui n'est plus le cas entre le groupe test 1 et son groupe contrôle.	- À 2 semaines : Le groupe 3 présente significativement plus de nouvel os et plus de contacts os/implant que les deux autres groupes. - À 4 semaines : - Les groupes 2 et 3 présentent significativement plus de nouvel os que le groupe 1. - Le groupe 3 présente plus de contacts os/implant que les deux autres groupes. - À 8 semaines : Aucune différence significative entre les trois groupes concernant les paramètres étudiés.
Conclusion de l'étude	Dans les limites de l'étude, il est conclu que ErhBMP-2 améliore significativement le potentiel ostéoinductif de BCP lors de comblements osseux sinusiens chez le lapin (formation osseuse et remodelage plus précoces). Néanmoins, dans le domaine de l'ostéoinduction, aucun effet concentration-dépendant n'a été mis en évidence.	En tenant compte de ses limites, cette étude conclut que les cellules transduites par le gène codant BMP-2 entraînent une formation osseuse et des contacts os/implant lors des phases précoces suivant la greffe sous-sinusienne. L'étude suggère que cette technique pourrait réduire la durée totale du traitement.
Divers		Plus aucune cellule couche n'est détectable à 8 semaines.
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 13 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Elévations de planchers sinusiens. (suite)

Référence	Étude de LEE J et coll. (2013)	Étude de CHOI Y et coll. (2013)
Type d'étude	Essai clinique, observationnel, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Comparer la formation osseuse locale et l'ostéointégration lors d'élévations de planchers sinusiens maxillaires combinées à une pose d'implants immédiate utilisant rhBMP-2/ACS et lors de celles utilisant des greffes de particules d'os spongieux autogène	Évaluer l'effet ostéoinducteur de rhBMP-2 recouvrant BCP au sein d'un sinus greffé et des tissus environnants incluant la membrane sinusienne et déterminer la capacité de BCP à maintenir un espace compatible avec une régénération osseuse sous-sinusienne.
Population étudiée	5 mini cochons mâles adultes	18 lapins mâles blancs de Nouvelle-Zélande (Deux sont utilisés pour l'étude in vitro (résultats non détaillés ici) et seize pour l'étude in vivo)
Intervention effectuée	Elévation bilatérale des planchers sinusiens par greffe, approche extraorale	Elévation bilatérale des planchers sinusiens, approche extraorale
Groupe(s) test	1,72 mg de rhBMP-2 / ACS	0,15 g (BCP + 150 µg ErhBMP-2)
Groupe(s) contrôle	Particules d'os autogène* * os spongieux de la crête iliaque	0,15 g BCP
Mode d'évaluation	Histométrie et histopathologie	Histologie (microscope optique), histomorphométrie et microtomographie
Critère(s) de jugement	Hauteur d'os formé (mm) , densité d'os formé (%) et contact os/implant (%)	Volume augmenté (mm ³), surface totale augmentée (mm ²), surface et ratio par rapport à la surface totale augmentée de nouvel os (mm ² et %), de matériau résiduel (mm ² et %) et de tissu mou (mm ² et %) (Pourcentage de ces trois paramètres effectué au sein de trois zones précises : fenêtre, centre et région membranaire du sinus)
Suivi	8 semaines	2 et 8 semaines
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude démontre une différence statistiquement significative de la densité osseuse de l'os formé en faveur du groupe test. - Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes concernant la hauteur d'os formé et les contacts os/implant. 	<p>Résultats principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - À 2 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - Le volume augmenté est significativement plus important dans le groupe test que dans le groupe contrôle. - La surface totale du sinus augmenté est significativement plus importante dans le groupe test. - Par rapport à la surface total augmentée, il y a significativement plus de nouvel os et de matériau restant dans le groupe contrôle, et plus de tissu mou dans le groupe test. - Selon les zones observées, la proportion de ces trois paramètres diffèrent entre les deux groupes. Le nouvel os est principalement retrouvé près de la membrane sinusienne dans le groupe test alors que dans le groupe contrôle, on le retrouve aussi proche de l'os alvéolaire résident et dans le centre du sinus. - À 8 semaines : <ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes concernant le volume augmenté, la surface totale du sinus augmenté, les proportions de nouvel os, de matériau restant et de tissu mou au sein de cette surface et des trois endroits étudiés.
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que l'augmentation osseuse sous la cavité sinusienne peut être atteinte en utilisant rhBMP-2/ACS.	Il semble que le BCP maintienne correctement le volume augmenté lors d'augmentations sinusiennes. Cette étude échoue à montrer une supériorité du groupe test par rapport au groupe contrôle concernant la formation osseuse.
Divers		
Niveau de preuves	Faible (Grade C)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 14 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Augmentations de crêtes alvéolaires.

Référence	Étude de KAWAKATSU N et coll. (2008)	Étude de WIKESJÖ UM, HUANG YH et coll. (2008)
Type d'étude	Essai clinique, (randomisation non précisée), contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer l'efficacité de rhBMP-2 combinée à PGS* lors d'augmentations verticales de crêtes alvéolaires, édentées, mandibulaires, de hauteur réduite et vérifier la capacité du support à résister à la pression des tissus mous. *PGS : Eponge de gélatine renforcée avec du PLGA (ratio molaire 50:50)	Évaluer la formation locale et l'ostéointégration d'implants d'oxyde de titane poreux recouverts de rhBMP-2 et placés dans de l'os de type IV.
Population étudiée	6 Beagles mâles adultes	8 singes jeunes adultes
Intervention effectuée	Augmentation verticale osseuse au sein de larges défauts bilatéralement créés (6mm de hauteur, 30mm de longueur, 8 mm de largeur) sur la crête alvéolaire, édentée, mandibulaire, de la région prémolaire.	Pose bilatérale d'implants sur crêtes maxillaires édentées en distal des canines
Groupe(s) test	PGS + rhBMP-2 (0,4 mg/mL)	Implants recouverts de 0,3 mL d'une solution de rhBMP-2 à 2 ou 0,2mg/mL
Groupe(s) contrôle	PGS seul	Implants non recouverts
Mode d'évaluation	Histologie (microscope optique), histomorphométrie et tomodensitométrie (quantitative périphérique)	Histomorphométrie et radiographie
Critère(s) de jugement	Teneur minérale du nouvel os (BMC) (mg/mm), surface totale de l'os (mm ²) et hauteur du nouvel OS (mm)	Hauteur de l'os crestal (mm), densité osseuse péri-implantaire et dans les pas de vis (%), contact os/implant (%) et distance entre le contact osseux le plus coronaire et le sommet de l'implant (mm)
Suivi	16 semaines post-greffe	16 semaines
Résultat(s)	À 16 semaines : La BMC, la surface totale de l'os et la hauteur du nouvel os sont significativement plus importantes dans le groupe test que dans le groupe contrôle.	- Une différence statistiquement significative concernant les contacts os/implant existe en faveur du groupe contrôle, l'ostéointégration est donc significativement moins importante dans les groupes test que dans le groupe contrôle. - Aucune différence significative n'est retrouvée entre les groupes test et le groupe contrôle concernant les autres paramètres étudiés.
Conclusion de l'étude	Cette étude indique que rhBMP-2/PGS pourrait favoriser la formation d'un nouvel os substantiel lors d'augmentations verticales de crêtes et fournir un espace suffisant pour la formation osseuse.	Cette étude conclut, qu'en l'espace de 16 semaines, la formation osseuse dans le groupe test n'a pas atteint le niveau d'ostéointégration observé dans l'os résident du groupe contrôle. Elle précise que les implants recouverts de rhBMP-2 améliorent la formation osseuse locale dans de l'os de type IV (dose-dépendante) chez les primates non humains.
Divers		
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 14 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Augmentations de crêtes alvéolaires. (suite)

Référence	Étude de WIKESJÖ UM, QAHASH M et coll. (2008)	Étude de WIKESJÖ UM, XIROPAIDIS AV et coll. (2008)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer la capacité de rhBMP-2 recouvrant la surface d'implants en oxyde de titane poreux (TPO) à stimuler la formation osseuse locale (ostéointégration et augmentation verticale de la crête alvéolaire).	Déterminer si rhBMP-2 recouvrant la surface d'implants en oxyde de titane poreux (TPO) placés dans de l'os de type II peut améliorer ou accélérer la formation osseuse locale et supporter l'ostéointégration.
Population étudiée	12 jeunes Labradors adultes	8 Labradors mâles adultes
Intervention effectuée	Pose bilatérale d'implants mandibulaires en région prémolaire dont 5 mm en supra alvéolaire	Augmentation péri-implantaire de la crête mandibulaire postérieure cicatrisée
Groupe(s) test	Implants recouverts de rhBMP-2 d'une concentration de 0,75 ; 1,5 ou 3 mg/mL	Implants TPO recouverts d'une solution de rhBMP-2 à 0,2 ou 4,0 mg/mL
Groupe(s) contrôle	Implants non recouverts	Implants non recouverts
Mode d'évaluation	Histopathologie, histométrie et radiographie	Histologie, histomorphométrie (microscopie optique) et radiographie
Critère(s) de jugement	Hauteur (mm), aire (mm ²) et densité (%) du nouvel os, contact nouvel os/implant (%), densité hors et dans le filetage de l'implant de l'os résident (%) et contacts os résident/implant (%)	Contacts os/implant (%), densité osseuse péri-implantaire (%) et dans le filetage de l'implant (%) et distance entre le sommet de l'implant et le contact os/implant le plus coronaire (DSC) (mm)
Suivi	8 semaines	8 semaines
Résultat(s)	Résultats principaux : - La hauteur et l'aire du nouvel os sont significativement plus importantes dans les groupes utilisant rhBMP-2 que dans le groupe contrôle. - La densité osseuse du nouvel os est significativement plus importante dans les cas où la concentration de rhBMP-2 est de 0,75 ou de 1,5mg/mL que dans le groupe où elle est de 3mg/mL. - La densité osseuse et les contacts os/implant du nouvel os sont significativement moins importants dans les groupes test que dans le groupe contrôle.	- Les contacts os/implant sont significativement plus nombreux dans le groupe contrôle que dans les groupes test. - La densité osseuse péri-implantaire est significativement moins importante dans le groupe test (0,2mg/mL) que dans son groupe contrôle ; la DSC est significativement plus importante dans ce groupe test (0,2mg/mL) que dans le groupe contrôle. - Concernant les autres valeurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence.
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que les implants TPO recouverts par rhBMP-2 induisent une formation osseuse locale cliniquement pertinente et que la plus haute concentration de rhBMP-2 est associée à des effets indésirables.	Cette étude conclut les implants TPO recouverts de rhBMP-2 initient un remodelage osseux péri-implantaire (dose-dépendant) qui entraîne la formation d'un os physiologique et une ostéointégration cliniquement pertinente à 8 semaines.
Divers	Cette conclusion ne tient pas compte des résultats des groupes test par rapport au groupe contrôle mais juste des résultats des groupes test. Les implants recouverts d'une solution de rhBMP-2 à 3mg/mL induisent des effets secondaires (gonflement, remodelage important induisant des déplacements implantaires, collection d'un infiltrat).	Cette conclusion ne tient pas compte des résultats des groupes test par rapport au groupe contrôle mais juste des résultats des groupes test.
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 14 : Études pré-cliniques sur BMP-2 - Augmentations de crêtes alvéolaires. (suite)

Référence	Étude de LEKNES KN et coll. (2008)	Étude de HUH JB et coll. (2011)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer le potentiel d'implants en oxyde de titane poreux (TPO) recouverts de rhBMP-2 à stimuler l'augmentation de crêtes alvéolaires péri-implantaires.	Examiner les effets d'Escherichia Coli, portant le gène codant BMP-2, recouvrant un implant sur la formation osseuse locale (ostéointégration et augmentation verticale de crêtes alvéolaires).
Population étudiée	12 Labradors jeunes adultes	6 Beagles mâles jeunes adultes
Intervention effectuée	Augmentation bilatérale de crêtes alvéolaires mandibulaires, autour d'implants dont 5mm sont en supra alvéolaire	Pose bilatérale de trois implants, sur la crête mandibulaire complètement guérie suite aux extractions (latence de 2 mois), dont 5,5mm sont en intra-alvéolaire et 2,5mm en supra alvéolaire.
Groupe(s) test	Implants TPO recouverts d'une solution de rhBMP-2 à 0,75 ; 1,5 ou 3mg/mL	Groupe 1 : Implants recouverts de 20µg d'ErhBMP-2 à 1,5mg/mL Groupe 2 : Implants recouverts de 10µg d'ErhBMP-2 à 0,75mg/mL
Groupe(s) contrôle	Implants non recouverts	Implants non recouverts
Mode d'évaluation	Radiographie	Radiographie et instrument de mesure de la stabilité implantaire
Critère(s) de jugement	Augmentation verticale de l'os alvéolaire	Augmentation verticale de l'os (mm) et quotient de stabilité implantaire (ISQ*) <i>*ISQ : Implant Stability Quotient</i>
Suivi	8 semaines	8 semaines
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Les groupes test montrent significativement plus de formation osseuse que le groupe contrôle à 4 et 8 semaines. - Aucune différence significative entre les différentes doses de rhBMP-2 concernant le gain osseux n'est mise en évidence. - La concentration de rhBMP-2 la plus élevée (3mg/mL) semble être corrélée avec une quantité de déplacements implantaires plus importante coïncidant avec la formation de vides et/ou de résorptions osseuses péri-implantaires. 	<ul style="list-style-type: none"> - Concernant l'augmentation verticale de l'os, les deux groupes test ont des valeurs significativement plus élevées que le groupe contrôle ; il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes test. - Il y a une augmentation significative de la stabilité implantaire dans les groupes test à 8 semaines et un faible changement de cette stabilité dans le groupe contrôle. Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée entre les deux groupes test concernant ce point.
Conclusion de l'étude	Les implants TPO recouverts de rhBMP-2 semblent avoir un potentiel clinique significatif pour stimuler la formation osseuse locale.	Dans les limites de cette étude, il est suggéré que ErhBMP-2 recouvrant un implant, posé dans un défaut vertical de l'os alvéolaire au niveau d'une crête mandibulaire guérie après des extractions, peut stimuler l'augmentation osseuse verticale alvéolaire, ce qui augmente significativement la stabilité implantaire.
Divers		
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 15 : Études cliniques sur BMP-2 - Elévations de planchers sinusiens.

Référence	Étude de TRIPLETT RG et coll. (2009)	Étude de KAO DW et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles, ouvert, prospectif de phase III, multicentrique	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique
But de l'étude	Évaluer l'efficacité et la sécurité de rhBMP-2/ACS par rapport à la greffe osseuse autogène lors d'augmentations de planchers sinusiens maxillaires suivis, lors d'une deuxième étape, de poses d'implants.	Comparer la formation osseuse lors d'élévations de membranes sinusiennes entre une greffe de Bio-Oss seul et de Bio-Oss combiné à rhBMP-2 et ACS.
Population étudiée	160 humains adultes	22 humains adultes
Intervention effectuée	Augmentation de la crête postérieure maxillaire (hauteur < 6mm) par greffe sous-sinusienne, approche latérale	Augmentation de la crête alvéolaire maxillaire (hauteur < 5mm) par greffe sous-sinusienne, approche latérale
Groupe(s) test	12mg rhBMP-2* + ACS (maximum : 2 éponges imbibées par sinus) *soit 8mL d'une solution de rhBMP-2 à 1,5 mg/mL	80% (rhBMP-2 + ACS) + 20% Bio-Oss
Groupe(s) contrôle	Greffe d'os autogène seul ou d'os autogène combiné à de l'os allogénique	Bio-Oss seul
Mode d'évaluation	Histologie, tomодensitométrie, radiographie, hématologie et examen oral	Histologie
Critère(s) de jugement	Hauteur (mm) et densité (mg/cm ³) du nouvel os, sécurité de rhBMP-2/ACS et des greffes et succès implantaire	Pourcentage de nouvel os, de matériau de greffe résiduel et de moelle osseuse
Suivi	Jusqu'à 24 mois après la mise de charge de l'implant, soit un suivi entre 46 et 58 mois	Non précisé (Période « de cicatrisation »)
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence significative entre les deux groupes n'est trouvée quant à la hauteur de l'os nouvellement formé ; toutefois, le gain d'os dans les deux groupes est significatif et suffisant pour accueillir des implants. - 6 mois après le comblement sinusien, la densité osseuse est significativement moins importante dans le groupe utilisant rhBMP-2/ACS que dans celui des greffes osseuses. L'étude précise que les greffes comportent une partie minérale déjà très dense. - 6 mois après la mise en charge des implants, la densité osseuse est statistiquement et significativement plus importante dans le groupe rhBMP-2/ACS que dans le groupe des greffes. - Le groupe utilisant les greffes a significativement déclaré plus de douleurs, d'érythèmes, de perte de sensibilité et d'arthralgie que le groupe de rhBMP-2/ACS mais cela est principalement dû au second site où l'os est récolté. - Les oedèmes faciaux sont, quant à eux, significativement plus importants dans le groupe utilisant le facteur de croissance. - Le succès implantaire est considérable et similaire dans les deux groupes 24 mois après la mise en charge. 	<ul style="list-style-type: none"> - Les quantités de nouvel os formé et de particules de matériau de greffe résiduelles sont significativement moins importantes dans le groupe test que dans le groupe contrôle. - La quantité de moelle osseuse est significativement plus importante dans le groupe test que dans le groupe contrôle.
Conclusion de l'étude	Cette étude démontre l'efficacité et la sécurité de rhBMP-2(à 1,5mg/mL)/ACS comparé aux greffes osseuses autogènes lors d'augmentations de planchers sinusiens.	L'addition de rhBMP-2 + ACS au Bio-Oss semble avoir des effets négatifs sur la formation osseuse dans les cas d'élévations sinusiennes chez l'homme.
Divers		
Niveau de preuves	Fort (Grade A)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 16 : Étude pré-clinique sur BMP-7 - Comblements de défauts mandibulaires.

Référence	Étude de LI J et coll. (2010)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique
But de l'étude	Évaluer l'effet des CSMs transfectées ex vivo par le gène codant BMP-7 (CSMs-BMP-7) et transportées par un support de nHA/PA* sur la formation osseuse dans des défauts mandibulaires. *nHA/PA : nano hydroxyapatite/polyamide
Population étudiée	54 lapins blancs de Nouvelle-Zélande
Intervention effectuée	Comblement de défauts mandibulaires bilatéralement créés (12*8 mm ²)
Groupe(s) test	<u>Groupe A</u> : nHA/PA + CSMs-BMP-7
Groupe(s) contrôle	<u>Groupe C</u> : nHA/PA <u>Groupe B</u> : nHA/PA + CSMs
Mode d'évaluation	Histologie, histomorphométrie, radiographie et tests biomécaniques
Critère(s) de jugement	Volume du nouvel os (%), épaisseur des nouvelles trabécules (µm), module d'élasticité, contrainte à la rupture et contrainte maximale du nouvel os.
Suivi	4, 8, 16 semaines
Résultat(s)	- À 4 et 8 semaines : - Le module d'élasticité, la contrainte à la rupture et maximale du nouvel os sont significativement plus importants dans le groupe A que dans le groupe B, ce dernier ayant des valeurs significativement plus importantes que le groupe C. - Le volume de nouvel os et l'épaisseur des trabécules sont significativement plus grands dans le groupe A par rapport au B et dans le groupe B par rapport au C. - À 16 semaines : Il n'y a aucune différence significative entre les trois groupes concernant l'ensemble de ces paramètres.
Conclusion de l'étude	Les résultats de cette étude suggèrent que nHA/PA + CSMs-BMP-7 pourrait accélérer la formation osseuse durant les phases précoces de la cicatrisation.
Divers	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 17 : Étude pré-clinique sur GDF-5 - Elévations de planchers sinusiens.

Référence	Étude de GRUBER RM et coll. (2009)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Tester l'hypothèse selon laquelle rhGDF-5/ β TCP améliorerait la formation osseuse lors d'élévations de planchers sinusiens suivis de poses d'implants par rapport à la combinaison d'os autogène et β TCP.
Population étudiée	6 mini cochonnes adultes
Intervention effectuée	Elévation bilatérale des planchers sinusiens maxillaires
Groupe(s) test	Combinaison de 400 μ g rhGDF-5/g β TCP ou 800 μ g rhGDF-5/g β TCP
Groupe(s) contrôle	Combinaison d'os autogène/ β TCP (ratio 1:1)
Mode d'évaluation	Histologie et histomorphométrie
Critère(s) de jugement	Densité volumique du nouvel os (%) et contacts os/implant (%)
Suivi	12 semaines
Résultat(s)	<p>- La densité volumique du nouvel os ainsi que les contacts os/implant sont significativement plus importants dans les groupes test que dans leur groupe contrôle respectif.</p> <p>- Aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux doses de rhGDF-5 concernant ces deux paramètres, même si le groupe où 800 rhGDF-5μg/g βTCP est utilisé tend vers des valeurs plus basses que celui où 400 rhGDF-5μg/gβTCP est utilisé.</p>
Conclusion de l'étude	<p>La formation osseuse semble débiter plus précocement dans les groupes test que dans les groupes contrôle.</p> <p>Cette étude conclut que rhGDF-5/βTCP améliore la formation osseuse comparé à la greffe d'os autogène combiné à βTCP lors d'élévations de planchers sinusiens chez les mini cochonnes.</p>
Divers	Suite aux résultats, l'étude indique qu'il pourrait exister une dose supérieure limite au-delà de laquelle aucune amélioration de l'induction osseuse n'existe.
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 18 : Études pré-cliniques sur GDF-5 - Augmentations de crêtes alvéolaires.

Référence	Étude de POLIMENI G et coll. (2010)	Étude de LEKNES KN et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split- mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split- mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer le potentiel de rhGDF-5 recouvrant la surface d'implants en oxyde de titane poreux (TPO) pour stimuler la formation osseuse locale (ostéointégration et augmentation verticale de crêtes alvéolaires).	Évaluer la formation locale de tissu minéralisé et les effets indésirables suivant la pose d'implants d'oxyde de titane poreux (TPO) recouverts de rhGDF-5.
Population étudiée	12 jeunes Labradors adultes	12 jeunes Labradors adultes
Intervention effectuée	Pose bilatérale d'implants mandibulaires en région prémolaire dont 5 mm sont en supra alvéolaire	Pose bilatérale d'implants mandibulaires en région prémolaire dont 5 mm sont en supra alvéolaire
Groupe(s) test	Implants recouverts de 30, 60 ou 120 µg de rhGDF-5	Implants recouverts de 30, 60 ou 120 µg de rhGDF-5
Groupe(s) contrôle	Implants non recouverts	Implants non recouverts
Mode d'évaluation	Histologie et histomorphométrie (microscopie optique)	Radiographie
Critère(s) de jugement	Hauteur du défaut (mm), hauteur (mm), aire (mm ²) et densité (%) du nouvel os, contact nouvel os/implant (%), densité de l'os résident hors et dans le filetage implantaire (%) et contacts os résident/implant (%)	Augmentation verticale de la crête alvéolaire (mm), le remodelage osseux, le déplacement implantaire et la formation d'espaces vides péri- implantaires
Suivi	8 semaines	8 semaines
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Concernant la hauteur du nouvel os, elle est significativement plus importante dans les groupes test que dans le groupe contrôle. - Seul le groupe à 120µg possède une aire de nouvel os significativement plus importante que le groupe contrôle. - La densité du nouvel os est significativement moins importante dans les groupes 30µg et 120µg que dans le groupe contrôle. - Les groupes test ont significativement moins de contacts nouvel os/implant que le groupe contrôle. - La densité de l'os résident hors et dans le filetage implantaire est significativement moins importante dans les groupes 30µg et 60µg que dans le groupe contrôle. - La densité de l'os résident dans le filetage implantaire et les contacts os résident/implant sont significativement moins importants dans les groupes test que dans le groupe contrôle. 	<ul style="list-style-type: none"> - À 4 semaines : Les groupes où les implants sont recouverts de 120µg de rhGDF-5 présentent une formation de tissu minéralisé plus importante mais non statistiquement significative par rapport aux autres groupes. - À 8 semaines : - Les groupes où les implants sont recouverts de 60µg et de 120µg de rhGDF-5 présentent une formation de tissu minéralisé significativement plus importante que le groupe contrôle. - Les groupes où les implants sont recouverts de 60µg présentent une formation de tissu minéralisé significativement plus importante que le groupe où 30µg sont utilisés. - Aucun groupe, où les implants sont recouverts de rhGDF-5, ne révèle de remodelage osseux, de déplacements implantaires ou d'espaces vides.
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que tous les groupes test affichent une ostéointégration cliniquement pertinente et que les implants recouverts de rhGDF-5 ont des effets ostéoinducteurs et/ou ostéoconducteurs (dose-dépendants).	Cette étude conclut que rhGDF-5 recouvrant des implants TPO a un potentiel dose-dépendant pour stimuler la formation locale de tissu minéralisé. L'application de rhGDF-5 apparaît sûre et associée avec des événements indésirables limités voire inexistantes.
Divers	Cette conclusion ne tient pas compte des résultats des groupes test par rapport au groupe contrôle mais juste des résultats des groupes test.	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 19 : Études cliniques sur GDF-5 - Elévations de planchers sinusiens.

Référence	Étude de KOCH FP et coll. (2010)	Étude de STAVROPOULOS A et coll. (2011)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, ouvert, prospectif de phase IIa, multicentrique	Essai clinique randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, ouvert, prospectif, de phase IIa, multicentrique
But de l'étude	Étudier le potentiel de rhGDF-5/βTCP pour supporter la formation osseuse lors d'élévations de planchers sinusiens suivis, dans un deuxième temps, de la pose d'implants.	Évaluer la régénération osseuse lors d'élévations de planchers sinusiens maxillaires utilisant rhGDF-5/βTCP par rapport à celles utilisant une greffe d'os autogène mixé à βTCP.
Population étudiée	31 humains	31 humains
Intervention effectuée	Augmentation unilatérale de la crête alvéolaire postérieure maxillaire par greffe sous-sinusienne (hauteur entre 1 et 5 mm) suivie d'une implantation	Augmentation unilatérale de la hauteur de la crête alvéolaire postérieure maxillaire (hauteur entre 1 et 5mm) à l'aide d'une greffe sous-sinusienne, approche latérale, suivie d'une implantation
Groupe(s) test	<u>Groupe A</u> : rhGDF-5 (500 µg par g βTCP)/βTCP, implantation 3 mois après l'acte chirurgical <u>Groupe B</u> : rhGDF-5 (500 µg par g de βTCP)/βTCP, implantation 4 mois après l'acte chirurgical	rhGDF-5/βTCP (500mg/1g) et 3 ou 4 mois de cicatrisation avant l'implantation et donc la biopsie osseuse
Groupe(s) contrôle	<u>Groupe C</u> : os autogène*/βTCP (ratio 1:1), implantation 4 mois après l'acte chirurgical * os de l'angle mandibulaire	Os autogène* mixé à βTCP (ratio 1:1) et 4 mois de cicatrisation avant l'implantation donc la biopsie osseuse *corticospongieux, intraoral
Mode d'évaluation	Histomorphométrie, radiographie, évaluation biomécanique et analyse sanguine	Histologie et histomorphométrie
Critère(s) de jugement	Aire du nouvel os (%) (critère de jugement principal), hauteur de la crête (mm), qualité du nouvel os, fréquence des événements indésirables et niveau d'anticorps anti-rhGDF-5	Aire (%) du nouvel os, de la moelle osseuse, de tissu conjonctif fibreux, quantité de βTCP restants (%), qualité et maturité du nouvel os, inflammation, réaction aux biomatériaux et présence d'ostéoclastes dans le nouvel os.
Suivi	Non défini (au moins 6 mois après la pose d'implants)	3 ou 4 mois selon le groupe
Résultat(s)	- D'un point de vue histomorphométrique, l'aire du nouvel os est similaire dans les trois groupes à 3 et 4 mois post-chirurgical. - Les critères secondaires d'évaluation, tels que la qualité du nouvel os ou la fréquence d'événements indésirables, sont comparables entre les trois groupes.	- Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les groupes concernant les paramètres évalués. - La quantité et la qualité de l'os régénéré sont similaires dans les trois groupes. - Les signes d'inflammation et les réactions contre les particules de biomatériau sont inexistantes ou minimales chez la grande majorité des patients indépendamment des groupes.
Conclusion de l'étude	Cette étude présente rhGDF-5/βTCP comme une alternative aussi efficace et sécurisée que la greffe d'os autogène/βTCP lors d'élévations de planchers sinusiens chez l'homme.	Cette étude conclut que, suite à une greffe sous-sinusienne de rhGDF-5/βTCP, la quantité et la qualité du nouvel os sont similaires à celles obtenues avec une greffe d'os autogène/βTCP.
Divers		
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 20 : Études pré-cliniques sur PDGF - Augmentations de crêtes alvéolaires.

Référence	Étude de SIMION M. et coll. (2009)	Étude de CHANG PC et coll. (2010)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique	Essai clinique, (randomisation non précisée), contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique
But de l'étude	Évaluer l'efficacité de eHAC* imbibé de rhPDGF-BB utilisé avec ou sans membrane pour régénérer la hauteur d'os dans des défauts d'os alvéolaire mandibulaire. *eHAC : Hydroxyapatite + collagène équin	Évaluer les effets de rhPDGF-BB et de Ad-PDGF-BB* combinés à une matrice de collagène sur l'ostéogenèse et l'ostéointégration. *Ad-PDGF-BB : Adénovirus PDGF-BB (Adénovirus transfecté par le gène codant PDGF-BB)
Population étudiée	12 chiens	100 rats mâles Sprague-Dawley
Intervention effectuée	Comblement bilatéral de défauts de crêtes alvéolaires (en hauteur et en épaisseur) mandibulaires (région prémolaire), créés et standardisés	Comblement de défauts osseux péri-implantaires (mini implants en titane) chirurgicalement et bilatéralement créés au niveau de la 1ère molaire maxillaire
Groupe(s) test	<u>Groupe C</u> : eHAC + rhPDGF-BB <u>Groupe D</u> : eHAC + rhPDGF-BB + membrane de collagène	- Pour l'étude de l'ostéogenèse et de l'ostéointégration, 82 rats ont reçu une matrice de collagène de type I bovine combinée à : Ad-PDGF-BB ($5,5 * 10^8$ pfu/mL*) OU Ad-PDGF-BB ($5,5 * 10^9$ pfu/mL) OU rhPDGF-BB (0,3mg/mL) (OU groupe contrôle) - Pour l'étude de la sécurité du produit, 18 rats ont reçu une matrice de collagène de type I bovine combinée à : Ad-PDGF-BB ($5,5 * 10^8$ pfu/mL) OU Ad-PDGF-BB ($5,5 * 10^9$ pfu/mL) (OU groupe contrôle) *pfu/mL : <i>plaque forming units/mL</i> , représente le nombre de particules infectieuses de l'échantillon
Groupe(s) contrôle	<u>Groupe A</u> : eHAC <u>Groupe B</u> : eHAC + membrane de collagène	- Groupe contrôle de l'étude de l'ostéogenèse et de l'ostéointégration : Matrice de collagène de type I bovine +Ad-Luc* ($5,5 * 10^9$ pfu/mL) - Groupe contrôle de la sécurité du produit : Matrice de collagène de type I bovine seule *Ad-Luc : Adénovirus codant la luciférase (enzyme dont l'action est fluorescente, n'a pas d'activité biologique sur l'os)
Mode d'évaluation	Histologie et radiographie	Histomorphométrie (microscopie électronique à balayage), tomographie, évaluation biomécanique et analyse hématologique
Critère(s) de jugement	Régénération d'un nouvel os	Pourcentage aire nouvel os (BAF), densité minérale tissulaire dans le défaut (TMD), densité minérale osseuse (BMD), pourcentage contacts os/implant (BIC), pourcentage du remplissage osseux du défaut (DF), raideur interfaciale (IS), pourcentage volume de tissu minéralisé dans le défaut (BVF), calcul du module fonctionnel de l'os (FBM*1) et du module fonctionnel apparent de tissu composite (FCAM*2), analyse des paramètres hématologiques et chimiques du sang et analyse de la diffusion du vecteur viral dans la circulation sanguine. *1FBM : correspond à la rigidité de l'os *2FCAM : correspond à la rigidité des tous les tissus présents
Suivi	5 mois	- Étude de l'ostéogenèse et l'ostéointégration : 10, 14 et 21 j - Étude de la sécurité du produit : 1-7, 14, 21, 28 et 35 j
Résultat(s)	- Les groupes contrôle ne montrent que peu voire aucune régénération osseuse verticale. - Les groupes C et D montrent une régénération osseuse verticale. Celle-ci est meilleure dans le groupe C.	<i>Au vu du nombre de paramètres étudiés, la quantité des résultats est conséquente. Les résultats ne sont pas détaillés ici.</i>
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que la combinaison de rhPDGF-BB et eHAC aboutit à une augmentation de la hauteur de crête.	Cette étude conclut que l'ostéogenèse est accélérée et améliorée et que l'ostéointégration est promue par Ad-PDGF-BB et rhPDGF-BB comparée à Ad-Luc. Une plus grande efficacité est notée pour la plus haute dose de Ad-PDGF-BB par rapport à la plus basse. Aucune diffusion significative du vecteur ou d'altération des paramètres systémiques ne furent notées.
Divers	Pas de donnée statistique	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 20 : Études pré-cliniques sur PDGF - Augmentations de crêtes alvéolaires. (suite)

Référence	Étude de NEVINS M et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles, (aveugle non précisé), monocentrique
But de l'étude	Tester l'efficacité de l'eHAC* combiné à rhPDGF-BB lors d'augmentations verticales localisées de défauts d'os alvéolaire postérieur mandibulaire. *eHAC : Hydroxyapatite + collagène équin
Population étudiée	6 primates non humains (Papio hamadryas)
Intervention effectuée	Augmentation bilatérale de crêtes alvéolaires postérieures, rétro molaires, mandibulaires
Groupe(s) test	eHAC + rhPDGF-BB
Groupe(s) contrôle	eHAC
Mode d'évaluation	Histologie
Critère(s) de jugement	Pourcentage du nouvel os, de la moelle osseuse et des particules de greffe restantes
Suivi	4 mois
Résultat(s)	Il n'y a aucune différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle concernant l'ensemble des paramètres étudiés.
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que eHAC avec ou sans rhPDGF-BB conduit à une augmentation verticale significative de l'os chez le Papio hamadryas. Elle conclut également que la régénération a tendance à être augmentée dans le groupe utilisant rhPDGF-BB.
Divers	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 21 : Étude clinique sur PDGF - Comblements d'alvéoles dentaires.

Référence	Étude de NEVINS ML, CAMELO M et coll. (2011)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, simple aveugle, prospectif, monocentrique
But de l'étude	Évaluer la régénération osseuse d'alvéoles dont le pan buccal est absent lors de l'utilisation de MCBS* ₁ combiné à rhPDGF-BB ou à EMD* ₂ . *1MCBS : substitut osseux de collagène minéral *2EMD : Dérivé de la matrice de l'émail
Population étudiée	16 humains adultes
Intervention effectuée	Comblement d'alvéoles dentaires (manque le pan buccal), suivi d'une implantation 5 mois après
Groupe(s) test	<u>Groupe B</u> : 375 mg MCBS + 0,5 mL rhPDGF-BB (à 0,3 mg/mL) <u>Groupe C</u> : 375 mg MCBS + 0,7 mL EMD <u>Groupe D</u> : 0,7 mL EMD + 750 mg céramique osseuse
Groupe(s) contrôle	<u>Groupe A</u> : 375mg MCBS
Mode d'évaluation	Histologie et histomorphométrie (microscope)
Critère(s) de jugement	Quantité de nouvel os formé (%)
Suivi	5 mois
Résultat(s)	Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée entre les groupes concernant la quantité de nouvel os formé.
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne le pourcentage de formation d'un nouvel os. Il y a une légère tendance vers plus de nouvel os dans le groupe utilisant rhPDGF-BB.
Divers	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 22 : Études pré-cliniques sur FGF - Augmentations de crêtes alvéolaires.

Référence	Étude de KINOSHITA Y et coll. (2008)	Étude de MATSUMOTO G et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, observationnel, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, observationnel, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer les effets d'une éponge de gélatine imbibée de rhbFGF combinée à une membrane poreuse de P(LLA-CL)/βTCP* sur la régénération osseuse d'une crête alvéolaire mandibulaire. *P(LLA-CL)/βTCP : poly(L-lactide co-ε-caprolactone)/β tricalcium phosphate	Évaluer l'efficacité d'une éponge de collagène contenant bFGF à promouvoir la régénération osseuse dans des défauts de crêtes alvéolaires mandibulaires recouverts d'une membrane biorésorbable poreuse de PLGC* *PLGC : Poly-(lactide acide co-glycolique acide co-ε-caprolactone)
Population étudiée	6 Beagles	6 Beagles femelles
Intervention effectuée	Augmentation bilatérale de la crête alvéolaire mandibulaire (défaut 10mm sens mésiodistal, 5 mm sens vertical)	Augmentation bilatérale de la crête alvéolaire mandibulaire (défaut 10mm sens mésiodistal, 5 mm sens vertical)
Groupe(s) test	Eponge de gélatine imbibée de 200µg de rhbFGF + membrane P(LLA-CL)/βTCP	1: Eponge de collagène contenant 50 µg bFGF + membrane biorésorbable poreuse de PLGC 2: Eponge de collagène contenant 250 µg bFGF + membrane biorésorbable poreuse de PLGC
Groupe(s) contrôle	Membrane P(LLA-CL)/βTCP	Eponge de collagène contenant du phosphate + membrane biorésorbable poreuse de PLGC
Mode d'évaluation	Histologie, radiographie et tomодensitométrie quantitative et micro informatisée	Histologie, microtomодensitométrie et tomодensitométrie
Critère(s) de jugement	Volume (densité*aire) et densité (mg/cm ³) du nouvel os	Volume (mm ³) et densité de l'os régénéré
Suivi	3 et 6 mois	3 et 6 mois
Résultat(s)	- Le volume de l'os nouvellement formé n'est pas significativement différent entre les deux groupes à 3 mois mais l'est en faveur du groupe test à 6 mois. - La densité d'os mature n'est significativement pas différente entre les deux groupes à 3 et 6 mois, mais significativement inférieure à celle de l'os alvéolaire voisin. - La densité d'os immature n'est significativement pas différente entre les deux groupes à 3 mois mais l'est en faveur du groupe test à 6 mois.	- À 3 et 6 mois : Le volume de l'os régénéré est significativement plus important dans les groupes test que dans le groupe contrôle. - À 3 mois : Le volume d'os régénéré est significativement plus important dans le groupe où 250 µg de bFGF sont appliqués que dans le groupe n'utilisant que 50µg de bFGF. Il n'y a pas de différence significative à 6 mois. - Il n'y a aucune différence significatives entre les groupes concernant la densité du nouvel os.
Conclusion de l'étude	L'étude conclut que la combinaison du groupe test est encourageante dans le domaine de la reconstruction de crêtes alvéolaires.	Cette étude suggère que l'application d'une éponge de collagène contenant bFGF lors d'une régénération osseuse guidée peut accélérer la régénération osseuse alvéolaire mandibulaire.
Divers		
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 23 : Revues systématiques d'études sur PRP, PRF et PRGF.

Référence	Étude de DEL FABBRO M et coll. (2011)		
Type d'étude	Revue systématique		
But de l'étude	Déterminer si l'utilisation de concentrés plaquettaires autologues peut être bénéfique à la cicatrisation d'alvéoles dentaires.		
Méthode de recherche	<p>- à l'aide de Medline, Embase et <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i></p> <p>- d'essais cliniques contrôlés (CCT) ou d'essais contrôlés randomisés (RCT) évaluant l'efficacité des concentrés plaquettaires sur la guérison et la régénération des tissus durs ou mous dans des alvéoles dentaires humaines et où le concentré plaquettaire est la seule différence entre les deux groupes comparés, jusqu'à octobre 2010</p> <p>- portant sur des humains</p> <p>- aucune restriction quant au nombre de patients inclus et à la langue du texte</p>		
Classement selon le concentré plaquettaire concerné	PRP	Nombre d'études	5 (2 RCT, 3 CCT)
		Nombre patients inclus	69
		Support	Aucun (4) et Gelfoam (1)
		Résultats	<p>Guérison des tissus mous :</p> <p>Évaluée par 3 études</p> <p>- 2 indiquent une différence significative (à 1 semaine post-opératoire) favorisant l'utilisation de PRP.</p> <p>- 1 ne trouve aucune différence entre les deux groupes.</p> <p>Guérison des tissus durs (os) :</p> <p>Évaluée par 5 études</p> <p>- 1 trouve un effet positif mais non significatif de l'utilisation de PRP par rapport au contrôle à 4 semaines post-opératoires.</p> <p>- 1 indique, selon un méthode d'évaluation radiographique subjective, une différence significative entre faveur de l'utilisation de PRP à 3 semaines post-opératoires et ne révèle, selon une méthode d'évaluation automatisée, aucune différence significative entre les deux groupes malgré une tendance en faveur du groupe test.</p> <p>- Les 3 autres trouvent un effet positif de l'utilisation de PRP (une trouve une accélération de la formation osseuse, une autre un effet positif sur la densité osseuse durant les deux premières semaines post-opératoires).</p> <p>Qualité de vie post-opératoire :</p> <p>Évaluée par 3 études :</p> <p>- 1 étude indique, à 1, 2 et 3 jours post-opératoires, un effet positif dans le groupe test.</p> <p>- 2 autres ne trouvent aucune différence significative entre les deux groupes.</p>
	PRF	Nombre d'études	1 (RCT)
		Nombre de patients inclus	20
		Support	Aucun
		Résultats	<p>Guérison des tissus durs (os) :</p> <p>L'étude trouve un effet positif mais non significatif de l'utilisation de PRF par rapport au contrôle à 4 semaines post-opératoires.</p>
	PRGF	Nombre d'études	3 (RCT)
		Nombre de patients inclus	39
		Support	Aucun (2) et os autogène (1)
		Résultats	<p>Guérison des tissus mous et durs (os) :</p> <p>Évaluée par 1 étude qui conclut à un effet positif de l'utilisation de PRGF par rapport au groupe contrôle.</p> <p>Qualité de vie post-opératoire :</p> <p>Évaluée par 1 étude qui enregistre, au 7ème jour post-opératoire, un effet positif dans le groupe test.</p> <p>Autre variable :</p> <p>Évaluée par 1 étude, étudiant le niveau tissulaire de plusieurs cytokines impliquées dans le processus inflammatoire et celui de facteurs de croissance et de différenciation pendant la première semaine post-opératoire, qui conclut que le PRGF est plus efficace que le groupe contrôle concernant les paramètres sus-cités.</p>
	Conclusion de la revue systématique	<p>Cette revue systématique suggère qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'influence des concentrés plaquettaires autologues sur la préservation des alvéoles post-extractionnelles.</p> <p>Aucune accélération systématique de la cicatrisation osseuse des sites post-extractionnels n'a été démontrée ici.</p> <p>Elle suggère, néanmoins, que l'utilisation des concentrés plaquettaires est bénéfique pour la guérison des tissus mous et pour la qualité de vie du patient lors des périodes précoces suivant l'extraction et ce en diminuant les douleurs et l'inflammation post-opératoires.</p>	
Divers	<p>Lors des conclusions, cette étude ne fait pas de distinction entre les différents concentrés plaquettaires. Elle fait un point sur les concentrés plaquettaires en général, certainement parce qu'il y a peu d'études notamment concernant le PRF qui n'en possède qu'une.</p> <p>La plupart des paramètres évaluant la qualité de vie ne sont estimés que de manière subjective par les patients. L'aveugle de ces derniers n'est pas précisé ici, son absence pourrait constituer un biais.</p>		
Niveau de preuves	Fort (Grade A)		

Annexe 24 : Revues systématiques ou méta-analyse d'études sur PRP.

Référence	Étude de PLACHOKOVA AS et coll. (2008)	
Type d'étude	Revue systématique	
But de l'étude	Analyser les effets rapportés de PRP sur la régénération osseuse chez l'homme dans le champ de la dentisterie.	
Méthode de recherche	<ul style="list-style-type: none"> - à l'aide de Medline et Cochrane - d'essais cliniques contrôlés (CCT), jusqu'en juin 2006 - portant au moins 5 humains, durant au moins 3 mois - études écrites en anglais 	
Études cliniques (PRP)	Nombre d'études	9 (3 sur les défauts parodontaux, 2 sur les élévations sinusiennes, 3 sur les reconstructions oro-maxillofaciales et 1 sur les alvéoles dentaires)
	Nombre patients inclus	280
	Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Les 3 études sur les défauts parodontaux ont des résultats positifs (dont deux sont significatifs). - Aucune différence significative n'est observée entre les groupes test et contrôle concernant les élévations sinusiennes ; une étude présente des résultats positifs (mais il existe un chevauchement non négligeable des intervalles de confiance), l'autre présente des résultats négatifs (pas de différence entre le groupe test et le groupe contrôle). - 3 des 4 études sur les reconstruction oro-maxillofaciales ont des résultats positifs, la 4ème a des résultats négatifs.
Conclusion de la revue systématique	<p>Les preuves des effets bénéfiques de PRP lors de traitements de défauts parodontaux sont les plus importantes.</p> <p>Les preuves des effets bénéfiques de PRP lors d'élévations sinusiennes apparaissent faibles.</p> <p>Aucune conclusion ne peut être tirée sur les autres applications de PRP en dentisterie.</p>	
Divers	Le tableau 3 de l'article présente les résultats d'évaluation de la qualité des études. Globalement, la majorité des études incluses ne répond pas à l'ensemble des recommandations actuelles sur la qualité des études ; leurs résultats peuvent donc être plus ou moins biaisés.	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	

Annexe 24 : Revues systématiques ou méta-analyse d'études sur PRP. (suite)

Référence	Étude d'ARORA NS et coll. (2010)	
Type d'étude	Revue systématique	
But de l'étude	Examiner la littérature pour déterminer si une greffe d'os autogène et/ou de substitution combinée à PRP conduit à une régénération osseuse plus rapide et plus efficace cliniquement, radiographiquement et histologiquement lors de procédures d'augmentation sinusienne.	
Méthode de recherche	<ul style="list-style-type: none"> - à l'aide de Medline et Central - d'essais cliniques contrôlés (CCT) ou d'essais contrôlés randomisés (RCT), de 1950 à 2008 - période des essais : au moins 6 mois - portant sur des humains 	
Études cliniques (PRP)	Nombre d'études	5 (RCT ou CCT)
	Nombre patients inclus	89
	Support	Os autogène (3), FDBA (1) et β TCP (1)
	Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - 3 études présentent des résultats positifs significatifs, à un moment donné, concernant la régénération osseuse. - 2 études échouent à montrer des résultats significativement positifs suite à l'utilisation de PRP.
Conclusion de la revue systématique	Cette revue conclut que, bien qu'il n'y ait pas d'effets positifs évidents significatifs de PRP sur la cicatrisation lors de procédures d'augmentation sinusienne maxillaire par greffe osseuse, il semble que le PRP agit comme un matériau biologiquement adhésif améliorant significativement la manipulation des particules de greffe osseuse.	
Divers	Seuls 5 essais contrôlés ont satisfait l'ensemble des critères d'inclusion de cette revue.	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	

Annexe 24 : Revues systématiques ou méta-analyse d'études sur PRP. (suite)

Référence	Étude de BAE JH et coll. (2011)	
Type d'étude	Méta-analyse	
But de l'étude	Étudier les effets de l'adjonction de PRP lors d'une greffe osseuse sinusienne.	
Méthode de recherche	<ul style="list-style-type: none"> - à l'aide de Pubmed, Cochrane Library et Embase - d'essais cliniques contrôlés (CCT), réalisés jusqu'en janvier 2010 - portant sur des humains (191) - études écrites en anglais 	
Études cliniques (PRP)	Nombre d'études	8 (6 RCT et 2 CCT)
	Nombre patients inclus	191
	Support	Os autogène (6), FDBA (1) et os bovin anorganique (1)
	Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Concernant la formation osseuse : (5 études) - Cette méta-analyse conclut que la formation osseuse est significativement plus importante dans les groupes test que dans les groupes contrôle. - Seule 1 étude montre une formation osseuse légèrement inférieure dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. - Concernant la survie implantaire : (7 études) - Cette méta-analyse conclut qu'aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes test et les groupes contrôle. - Concernant les contacts os/implant : (2 études) - Cette méta-analyse conclut qu'aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les groupes test et les groupes contrôle.
Conclusion de la méta-analyse	<p>Cette méta-analyse conclut qu'il y a suffisamment de preuves pour dire que PRP, utilisé lors d'une greffe osseuse sinusienne, augmente la formation osseuse (dans la phase précoce de la cicatrisation) mais n'a pas d'effets significatifs sur la survie implantaire et les contacts os/implant.</p>	
Divers		
Niveau de preuves	Fort (Grade A)	

Annexe 25 : Étude pré-clinique sur PRP - Elévations de planchers sinusiens.

Référence	Étude de ROLDAN JC et coll. (2008)
Type d'étude	Essai clinique, observationnel, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer l'ostéointégration d'implants dentaires et la formation osseuse lors de comblements sinusiens maxillaires avec une greffe mi autogène mi xénogène avec ou sans PRP.
Population étudiée	5 mini cochons
Intervention effectuée	Augmentation bilatérale de crêtes alvéolaires postérieures maxillaires (hauteur de 5mm) par greffe sous-sinusienne, approche latérale, suivie d'une implantation immédiate
Groupe(s) test	3 mL (50% d'os autogène*1 + 50% d'os xénogène*2) + 600 µL de PRP *1 os spongieux de l'aile iliaque postérieure gauche *2 os bovin anorganique
Groupe(s) contrôle	3 mL (50% d'os autogène*1 + 50% d'os xénogène*2) *1 os spongieux de l'aile iliaque postérieure gauche *2 os bovin anorganique
Mode d'évaluation	Histologie et histomorphométrie (microradiographie et microscopie à fluorescence)
Critère(s) de jugement	Contact os/implant (%), aire (%) et hauteur (mm) du nouvel os minéralisé dans la zone augmentée
Suivi	6 semaines
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Apposition d'un nouvel os observé dans les deux groupes à 2 semaines. - Les contacts os/implant (révélateurs de l'ostéointégration) sont significativement inférieurs dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. - La hauteur moyenne du nouvel os dans la zone augmentée est inférieure dans le groupe test par rapport au groupe contrôle. - L'aire du nouvel os minéralisé sur les murs du sinus (c'est-à-dire à la base du sinus, au tiers inférieur de la zone augmentée, proche de l'os résident) est significativement plus grande dans le groupe test.
Conclusion de l'étude	Sous les conditions expérimentales sélectionnées ici, cette étude n'est pas en mesure de démontrer un bénéfice de l'utilisation de PRP concernant l'ostéointégration et la formation osseuse lors de comblements sinusiens.
Divers	
Niveau de preuves	Faible (Grade C)

Annexe 26 : Étude pré-clinique sur PRP - Comblements d'alvéoles dentaires.

Référence	Étude de DUTRA CE et coll. (2008)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer l'utilisation d'une mousse de verre bioactive associée ou non à PRP lors de la régénération de défauts osseux maxillaires.
Population étudiée	14 chiens bâtards, mâles, jeunes adultes
Intervention effectuée	Comblement d'une alvéole dentaire (1ère prémolaire maxillaire) dont un morceau du pan vestibulaire est fraisé
Groupe(s) test	<u>Groupe test A</u> : Mousse de verre bioactive <u>Groupe test B</u> : Mousse de verre bioactive + PRP
Groupe(s) contrôle	Pas de matériau (Chaque groupe test a son groupe contrôle)
Mode d'évaluation	Histologie (microscope optique)
Critère(s) de jugement	Épaisseur de la crête alvéolaire (mm)
Suivi	90 jours
Résultat(s)	- À 90 jours, l'épaisseur de la crête alvéolaire est significativement plus importante dans les groupes A et B que dans leur groupe contrôle. - L'os est plus épais et plus mature dans le groupe B que dans les groupes A et contrôle.
Conclusion de l'étude	L'utilisation de PRP au sein d'une mousse de verre bioactive améliore la formation osseuse lors de comblements d'alvéoles maxillaires chez le chien.
Divers	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 27 : Études pré-cliniques sur PRP - Complements de défauts mandibulaires.

Référence	Étude de MILORO M et coll. (2010)	Étude de MESSORA MR et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles multiples, monocentrique
But de l'étude	Évaluer les effets de PRP sur la guérison osseuse dans des défauts mandibulaires créés.	Analyser la cicatrisation d'une FFBA* combinée à PRP dans des défauts osseux mandibulaires chirurgicalement créés. *FFBA : Allogreffe d'os frais congelé
Population étudiée	12 lapins femelles, adultes, blancs, de Nouvelle-Zélande	10 chiens bâtards, mâles, adultes
Intervention effectuée	Comblement de défauts bilatéralement créés du bord inférieur de la mandibule (1cm*0,5cm, 0,5cm en antérieur de l'encoche antégoniale)	Comblement de défauts bilatéralement créés du bord inférieur de la mandibule (1,5 cm*1cm, entre l'angle et le foramen mentonnier)
Groupe(s) test	Groupe A : particules d'os autogène + PRP Groupe B : PRP	<u>Groupe 3</u> : 0,8 mL de particules de FFBA + 1,5 mL de PRP
Groupe(s) contrôle	Groupe contrôle du groupe A : particules d'os autogène Groupe contrôle du groupe B : pas de matériau	<u>Groupe 1</u> : Pas de greffe, caillot sanguin seul <u>Groupe 2</u> : 0,8 mL de particules de FFBA* *os fémoral, cortico-spongieux
Mode d'évaluation	Histologie (microscope optique) et radiographie	Histologie et histomorphométrie (microscopie optique)
Critère(s) de jugement	Densité radiographique et hauteur radiographique et histologique du nouvel os	Zone de nouvel OS (en mm ² et % par rapport à la zone analysée= le défaut), zone d'os minéralisé (en mm ² et % par rapport à la zone de nouvel os), zone de moelle osseuse (en mm ² et % par rapport à la zone de nouvel os).
Suivi	1, 2 et 3 mois	12 semaines
Résultat(s)	Aucune différence significative n'a été trouvée entre les valeurs des paramètres étudiés des groupes avec PRP et des groupes sans PRP.	- D'un point de vue histologique, le nouvel os est plus immature et désorganisé dans le groupe ne recevant aucune greffe que dans les deux autres. - Aucune différence statistiquement significative n'est trouvée entre les groupes concernant le pourcentage de nouvel os. - Concernant le pourcentage d'os minéralisé (densité osseuse), les valeurs du groupe 3 sont significativement plus élevées que celles du groupe 2 qui sont elles-mêmes significativement plus élevées que celles du groupe 1. - Concernant le pourcentage de moelle osseuse, c'est l'inverse qui est observé.
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que l'addition de PRP seul ou combiné à une greffe d'os autogène ne fournit pas de bénéfices statistiquement significatifs concernant les paramètres étudiés.	Dans les limites de cette étude, il est conclu que l'utilisation de PRP au sein de FFBA augmente la densité de l'os nouvellement formé à 12 semaines post-chirurgicales chez le chien, diminue le pourcentage de moelle osseuse mais n'a aucune influence sur la quantité de formation osseuse.
Divers	L'étude d'un défaut du bord inférieur de la mandibule a été choisie car ce défaut ne communique pas avec la cavité buccale, il est donc théoriquement épargné d'un envahissement bactérien. La comparaison entre le groupe A et le groupe B n'a pas été détaillée ici.	L'étude d'un défaut du bord inférieur de la mandibule a été choisie car ce défaut ne communique pas avec la cavité buccale, il est donc théoriquement épargné d'un envahissement bactérien.
Niveau de preuves	Faible (Grade C)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 28 : Étude pré-clinique sur PRP - Poses d'implants dentaires.

Référence	Étude de GARCIA RV et coll. (2010)
Type d'étude	Essai clinique, observationnel, contrôlé, en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer l'effet de PRP sur la cicatrisation osseuse péri-implantaire.
Population étudiée	9 chiens bâtards
Intervention effectuée	Pose bilatérale d'implants dans les régions prémolaires mandibulaires (deux implants placés de chaque côté)
Groupe(s) test	Implants en titane sablés et mordancés + PRP (1,5 mL dans l'alvéole implantaire + portion fileté de l'implant plongée dedans)
Groupe(s) contrôle	Implants en titane sablés et mordancés
Mode d'évaluation	Histologie et histomorphométrie
Critère(s) de jugement	Contacts os/implant (%)
Suivi	15, 30 et 55 jours
Résultat(s)	- Aucune différence significative concernant les contacts os/ implant n'est mise en évidence entre les deux groupes. - Concernant l'aspect histologique, aucune différence significative n'est trouvée entre les deux groupes.
Conclusion de l'étude	Dans les limites de cette étude, PRP n'améliore pas la formation osseuse (quantitativement et qualitativement) autour des implants mandibulaires chez le chien.
Divers	Le concentré plaquettaire a été préparé avec le protocole d'Anitua (une seule centrifugation) habituellement utilisé pour préparer du PRGF. Toutefois, il semblerait que le <i>buffy coat</i> , qui ne constitue pas le PRGF mais le PRP classique, soit récolté.
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 29 : Études cliniques sur PRP - Elévations de planchers sinusiens.

Référence	Étude de BADR M et coll. (2010)	Étude de CABBAR F et coll. (2011)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles, simple aveugle, monocentrique	Essai clinique, (randomisation non précisée), contrôlé, en groupes parallèles, (aveugle non précisé), monocentrique
But de l'étude	Évaluer l'effet clinique de PRP sur la cicatrisation d'une greffe osseuse autogène maxillaire et sur l'intégration implantaire dans cette greffe.	Étudier les effets d'une xéno greffe osseuse bovine (USB*) seule ou combinée avec PRP lors de comblements sinusiens maxillaires effectués dans le but de recevoir un implant. *USB : Unilab SurgiBone.
Population étudiée	22 humains	10 humains
Intervention effectuée	Augmentation de la crête alvéolaire maxillaire antérieure (onlay) avec ou sans augmentation de la crête maxillaire postérieure par greffe sous-sinusienne, approche latérale, suivie d'une implantation 3 à 4 mois après	Augmentation bilatérale des crêtes alvéolaires postérieures maxillaires (hauteur entre 3,4 et 7 mm) par greffe sous-sinusienne, approche latérale, suivie d'une implantation
Groupe(s) test	Os autogène* + PRP * os cortico-spongieux de la face médiale de la crête antérieure iliaque	USB + PRP
Groupe(s) contrôle	Os autogène* *os de la crête iliaque	USB
Mode d'évaluation	Histomorphométrie, clinique, tests mécaniques (torque manuel), pied à coulisse et dispositif d'analyse de fréquences de résonance	Histologie, histomorphométrie et analyse des fréquences de résonance (stabilité implantaire)
Critère(s) de jugement	Intégration implantaire	Volume (%) du nouvel os, d'os trabéculaire, de tissu mou et des particules de greffe résiduelles et stabilité implantaire (ISQ*) *ISQ : <i>Implant Stability Quotient</i>
Suivi	De 8 à 10 mois	Moyenne = 13,4 mois (placement de l'implant : 6,8 +/- 0,9 mois)
Résultat(s)	- Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la stabilité implantaire (à l'insertion et à la mise en charge de l'implant), la résorption du matériau de greffe et la cicatrisation des tissus mous à deux semaines après la greffe. - Tous les implants sont cliniquement intégrés dans les deux groupes au moment de la mise en charge implantaire (aucun signe de mobilité, ni d'infection).	Concernant le volume du nouvel os, d'os trabéculaire, de tissu mou, des particules de greffe résiduelles, la stabilité implantaire et le taux de succès implantaire, sur la courte période de suivi de cette étude, aucune différence statistiquement significative n'est trouvée entre les deux groupes.
Conclusion de l'étude	Aucun effet clinique appréciable n'a été observé suite à l'utilisation de PRP lors de la greffe maxillaire d'os autologue de la crête iliaque. Cette étude échoue à montrer un quelconque bénéfice de PRP cliniquement significatif lors de ce type de greffe.	Cette étude conclut que l'absence de différence statistiquement significative entre le groupe test et le groupe contrôle indique qu'aucun bénéfice n'est engendré par l'addition de PRP à la xéno greffe lors de comblements sinusiens.
Divers		
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 29 : Études cliniques sur PRP - Elévations de planchers sinusiens. (suite)

Référence	Étude de YILMAZ S et coll. (2013)	Étude de KHAIRY NM et coll. (2013)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, en groupes parallèles, simple aveugle, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, (aveugle non précisé), en groupes parallèles multiples, monocentrique
But de l'étude	Évaluer et comparer l'augmentation du plancher sinusien obtenue à l'aide d'une xéno greffe bovine combiné au PRP et celle obtenue avec une xéno greffe bovine recouverte d'une membrane collagénique.	Évaluer le potentiel bénéfique de l'adjonction de PRP à une greffe osseuse autogène lors d'élévations de sinus maxillaires suivies d'une implantation.
Population étudiée	10 humains	15 humains, partiellement édentés (maxillaire postérieur unilatéral ou bilatéral, hauteur d'os résiduel de 5 mm maximum)
Intervention effectuée	Augmentation bilatérale de crêtes alvéolaires maxillaires (hauteur = ou < 5 mm) par greffe sous-sinusienne, approche latérale	Elévation du plancher sinusien maxillaire, approche latérale, suivie d'une implantation
Groupe(s) test	Xéno greffe bovine + PRP	<u>Groupe test IIA</u> : Greffe osseuse autogène* combinée à PRP et insertion implantaire à 6 mois post-greffe <u>Groupe test IIB</u> : Greffe osseuse autogène* combinée à PRP et insertion implantaire à 4 mois post-greffe *os symphysaire et/ou de la crête oblique externe mandibulaire
Groupe(s) contrôle	Xéno greffe bovine recouverte d'une membrane de collagène	<u>Groupe contrôle (I)</u> : Greffe osseuse autogène* et insertion implantaire à 6 mois post-greffe *os symphysaire et/ou de la crête oblique externe mandibulaire
Mode d'évaluation	Histologie et radiographie	Histologie, histomorphométrie (microscopie optique) et radiographie
Critère(s) de jugement	Analyse histologique et hauteur (mm) du nouvel os alvéolaire	Densité du nouvel os et aire du nouvel os (%)
Suivi	8 mois	6 mois post-implantation
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - D'un point de vue histologique : - Présence d'un os trabéculaire nouvellement formé en contact étroit avec les particules de xéno greffe restantes dans les deux groupes. - On observe dans le groupe test des trabécules plus larges et un os plus mature et mieux ordonné que dans le groupe contrôle. - La hauteur de crête obtenue après les deux traitements à 8 mois est suffisante pour le placement d'implants, il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Concernant la densité du nouvel os : - De la greffe à 6 mois post-implantation, la densité osseuse des groupes I et IIA a diminuée significativement ; aucun changement significatif n'a été relevé dans le groupe IIB. - Aucune différence significative entre les groupes immédiatement et 3 mois après la greffe. - Le groupe I a des valeurs densitométriques significativement plus importantes que les deux autres groupes au moment de l'implantation et 3 mois après ; pas de différence significative entre IIA et IIB. - Le groupe IIB a des valeurs densitométriques significativement plus importantes que les deux autres groupes 6 mois après l'implantation ; pas de différence significative entre I et IIA. - Concernant l'aire du nouvel os : - Le groupe I a des valeurs significativement plus importantes que les deux autres groupes au moment de l'implantation ; pas de différence significative entre IIA et IIB.
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que les deux groupes obtiennent une hauteur d'os satisfaisante mais que le groupe avec PRP a un os plus mature et plus proéminent que le groupe contrôle. Elle suppose alors que l'application de PRP peut diminuer le temps du traitement et ce en aboutissant plus rapidement à un os mature.	Cette étude conclut que l'adjonction de PRP à une greffe osseuse autogène lors d'élévations de planchers sinusiens maxillaires n'améliore pas significativement la densité osseuse du nouvel os excepté à 6 mois post-implantation où la densité osseuse est significativement plus importante dans le groupe IIB.
Divers		
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 30 : Études cliniques sur PRP - Comblements d'alvéoles dentaires.

Référence	Étude de GAWANDE PD et coll. (2009)	Étude de OGUNDIPE OK et coll. (2011)
Type d'étude	Essai clinique, (randomisation non précisée), contrôlé, (aveugle non précisé), en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, randomisé, contrôlé, simple aveugle, en groupes parallèles, prospectif, monocentrique
But de l'étude	Évaluer l'efficacité de PRP sur la régénération osseuse d'alvéoles dentaires.	Évaluer l'effet de PRP sur les alvéoles de dents de sagesse mandibulaires.
Population étudiée	20 humains adultes	60 humains adultes
Intervention effectuée	Comblement bilatéral d'alvéoles dentaires (3ème molaires mandibulaires impactées)	Comblement d'une alvéole dentaire (d'une (sur les deux) dent de sagesse mandibulaire incluse)
Groupe(s) test	PRP	PRP
Groupe(s) contrôle	Pas de matériau	Pas de matériau
Mode d'évaluation	Radiographie et clinique	Radiographie, clinique (EVA) et étrier
Critère(s) de jugement	Densité osseuse (%), oedème facial (%) et douleur post-opératoire	Douleur, oedème et ouverture buccale maximale (mm) post-opératoires et régénération osseuse (étude de trois paramètres : lamina dura, structure trabéculaire et densité globale)
Suivi	6 mois	1, 3, 5, 7 et 14 jours post-opératoires (pour l'étude de la douleur, de l'oedème et de l'ouverture) et 4, 10 et 16 semaines post-opératoires (pour l'étude de la guérison osseuse)
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Le pourcentage de gonflements faciaux est significativement plus important dans le groupe contrôle que dans le groupe test à 2 et 7 jours post-opératoires. - Concernant la douleur post-opératoire, aucune différence significative n'est trouvée entre les deux groupes. - Concernant les valeurs moyennes de niveaux de gris (densité nouvel os), on observe une différence significative à 3 et 6 mois post-opératoires en faveur du groupe test. 	<ul style="list-style-type: none"> - La moyenne des douleurs post-opératoires est statistiquement significativement moins importante dans le groupe test que dans le groupe contrôle. - Les chiffres caractérisant l'oedème et l'ouverture buccale ne sont pas significativement différents entre les deux groupes mais ils sont meilleurs dans le groupe test. - Concernant les paramètres évalués pour refléter la régénération osseuse, leurs données sont meilleures dans le groupe test mais aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes.
Conclusion de l'étude	Dans les limites de cette étude, il est conclu que l'utilisation de PRP accélère la régénération osseuse d'alvéoles dentaires et diminue les complications post-opératoires par rapport au groupe contrôle mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l'efficacité de PRP lors du processus de régénération osseuse complet.	Cette étude suggère que l'application de PRP peut avoir un effet bénéfique sur la guérison d'alvéoles des dents de sagesse mandibulaires.
Divers		
Niveau de preuves	Faible (Grade C)	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 30 : Études cliniques sur PRP - Comblements d'alvéoles dentaires. (suite)

Référence	Étude de CELIO-MARIANO R et coll. (2012)	Étude d'ANTONELLO Gde M et coll. (2013)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, (aveugle non précisé), en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)	Essai clinique, non randomisé, contrôlé, (aveugle non précisé), en groupes parallèles, prospectif, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer l'effet de PRP autologue sur la guérison osseuse d'alvéoles dentaires.	Évaluer les effets de l'utilisation de PRP sur la réparation osseuse alvéolaire suivant l'extraction des dents de sagesse impactées.
Population étudiée	15 humains adultes jeunes	25 humains adultes
Intervention effectuée	Comblement bilatéral d'alvéoles dentaires (3ème molaires mandibulaires incluses)	Comblement d'alvéoles dentaires (quatre dents de sagesse impactées)
Groupe(s) test	PRP (1 mL de gel)	PRP (un côté)
Groupe(s) contrôle	Pas de matériau	Pas de matériau (autre côté)
Mode d'évaluation	Radiographie	Clinique et radiographie
Critère(s) de jugement	Densité de l'os formé (%)	Densité osseuse (%)
Suivi	Radiographies à 7 jours, 1, 2, 3 et 6 mois post-opératoires	6 mois
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - À 1, 2 et 3 mois : La moyenne de la densité osseuse radiographique du groupe test est significativement plus élevée que celle du groupe contrôle. - À 7 jours et 6 mois : Aucune différence significative n'est trouvée entre les deux groupes concernant la densité osseuse, même si on remarque que la moyenne de densité osseuse radiographique des alvéoles du groupe test est la plus élevée. 	<ul style="list-style-type: none"> - Immédiatement après l'intervention : Pas de différence significative entre les deux groupes. - À 1, 3 et 6 mois post-procédure : Le groupe test a un effet positif statistiquement significatif sur la réparation osseuse par rapport au groupe contrôle (valeurs de la différence entre la densité du site à régénérer et celle du site distal de la 2ème molaire (os résident) significativement moins importantes dans le groupe test que dans le groupe contrôle).
Conclusion de l'étude	Cette étude conclut que l'utilisation de PRP accélère la guérison osseuse alvéolaire après l'extraction des 3ème molaires mandibulaires incluses.	Cette étude conclut que le PRP affecte positivement la qualité mais surtout la rapidité du processus de guérison osseuse.
Divers		
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Faible (Grade C)

Annexe 31 : Étude clinique sur PRP - Poses d'implants dentaires.

Référence	Étude de ERGUN G et coll. (2013)
Type d'étude	Essai clinique, (randomisation non précisée), contrôlé, (aveugle non précisé), en groupes parallèles, monocentrique
But de l'étude	Évaluer l'effet d'une application locale de PRP sur la stabilité d'implants chargés précocement (à 14 jours après la pose si la stabilité implantaire le permet (ISQ* > 60)). *ISQ : <i>Implant Stability Quotient</i>
Population étudiée	32 humains
Intervention effectuée	Pose d'implants (Deux implants placés dans la région postérieure ou bilatéralement de façon symétrique par rapport à la ligne médiane palatine maxillaire) ne nécessitant aucune greffe
Groupe(s) test	Implants en titane sablés et mordancés + PRP (0,4 mL dans l'alvéole implantaire + implant plongé dedans)
Groupe(s) contrôle	Implants en titane sablés et mordancés
Mode d'évaluation	Analyse de résonance de fréquences
Critère(s) de jugement	Stabilité implantaire (ISQ*) *ISQ : <i>Implant Stability Quotient</i>
Suivi	0, 4, 7, 14, 21, 28 jours, 6, 12, 24 et 36 mois (dix mesures)
Résultat(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune différence significative n'est observée entre les deux groupes concernant la stabilité implantaire, excepté le jour de la pose et ce en faveur du groupe test. - Seul 1 implant sur 64 est un échec (à 3 mois de chargement). - Pas de complication, ni d'échec prothétique.
Conclusion de l'étude	Dans cette étude, aucun effet clinique appréciable n'est observé quant à l'utilisation du PRP autour d'implants maxillaires chargés précocement.
Divers	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 32 : Études cliniques sur PRF - Elévations de planchers sinusiens.

Référence	Étude de ZHANG Y et coll. (2012)	Étude de TATULLO M et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, (aveugle non précisé), en groupes parallèles, monocentrique	Essai clinique, randomisé, contrôlé, (aveugle non précisé), en groupes parallèles, monocentrique
But de l'étude	Évaluer l'influence de PRF combiné à du Bio-Oss sur la régénération osseuse lors d'élévations de planchers sinusiens.	Évaluer l'effet de PRF associé à du Bio-Oss lors d'élévations sinusiennes pré-implantaires.
Population étudiée	10 humains adultes	60 humains adultes
Intervention effectuée	Elévation du plancher sinusien (hauteur de crête osseuse maxillaire postérieure < 5mm), approche latérale	Elévation du plancher sinusien (hauteur de crête osseuse maxillaire postérieure < 5mm), approche crestale, suivie d'une pose non immédiate d'implants dentaires
Groupe(s) test	Bio-Oss + PRF	Bio-Oss + PRF (en bouchon contre la membrane de Schneider, en gel mixé à Bio-Oss et en membrane pour recouvrir le site chirurgical)
Groupe(s) contrôle	Bio-Oss	Bio-Oss
Mode d'évaluation	Histologie (microscope optique), histomorphométrie et radiographie (panoramique et tomographie)	Histologie, histomorphométrie, clinique, analyse de la fréquence de résonance (RFA) et radiographie (panoramique et scanner)
Critère(s) de jugement	Pourcentage calculé du nouvel os formé et du matériau de greffe résiduel par rapport à la zone d'intérêt (aire formée lors de la procédure d'augmentation sous-sinusienne) et pourcentage des contours du Bio-Oss en contact avec le nouvel os	Composition histologique, stabilité implantaire primaire (ISQ*), densité osseuse péri-implantaire et pourcentages des espaces médullaires, des frontières ostéoïdes et de l'os trabéculaire *ISQ : <i>Implant Stability Quotient</i>
Suivi	Jusqu'à 6 mois post-greffe (lors de la biopsie, suivie d'une pose d'implants dentaires)	Non clair Pose d'implants à : - 1er groupe : 106 jours - 2ème groupe : 120 jours - 3ème groupe : 150 jours Semble être 36 +/- 10 mois après le chargement fonctionnel des implants dentaires
Résultat(s)	Aucune différence significative n'est trouvée entre les deux groupes concernant l'ensemble des paramètres étudiés.	Résultats principaux : - L'étude montre que les analyses histologique et histomorphométrique révèlent une bonne capacité ostéoconductive de PRF conduisant à la production d'un nouvel os et d'une néoangiogenèse même à 106 jours après la greffe. - Aux trois temps d'implantation : - Aucune différence significative entre les deux groupes concernant les valeurs de la stabilité implantaire primaire n'est trouvée. - Les pourcentages d'espaces médullaires et de frontières ostéoïdes sont plus importants dans le groupe test que dans le groupe contrôle ; c'est l'inverse concernant le pourcentage de l'os trabéculaire (Pas d'étude statistique).
Conclusion de l'étude	L'adjonction de PRF à la greffe sous-sinusienne de Bio-Oss n'entraîne aucun avantage ni désavantage concernant la régénération osseuse ou la quantité du matériau de greffe résiduel par rapport à la greffe de Bio-Oss seul à 6 mois post-opératoire.	Cette étude conclut que l'utilisation de PRF et de la piézochirurgie diminue le temps de guérison par rapport au temps habituellement décrit dans la littérature (120-150 jours), ce qui favorise une régénération osseuse optimale ; en effet, à 106 jours, il est possible d'avoir une bonne stabilité primaire de l'implant endo-osseux.
Divers		Il n'y a pas de conclusion sur le PRF seul par rapport au groupe contrôle, la part du PRF et de la piézochirurgie n'est pas claire. Il n'y a pas de comparaison statistique systématique pour chaque paramètre entre les deux groupes.
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)	Intermédiaire (Grade B)

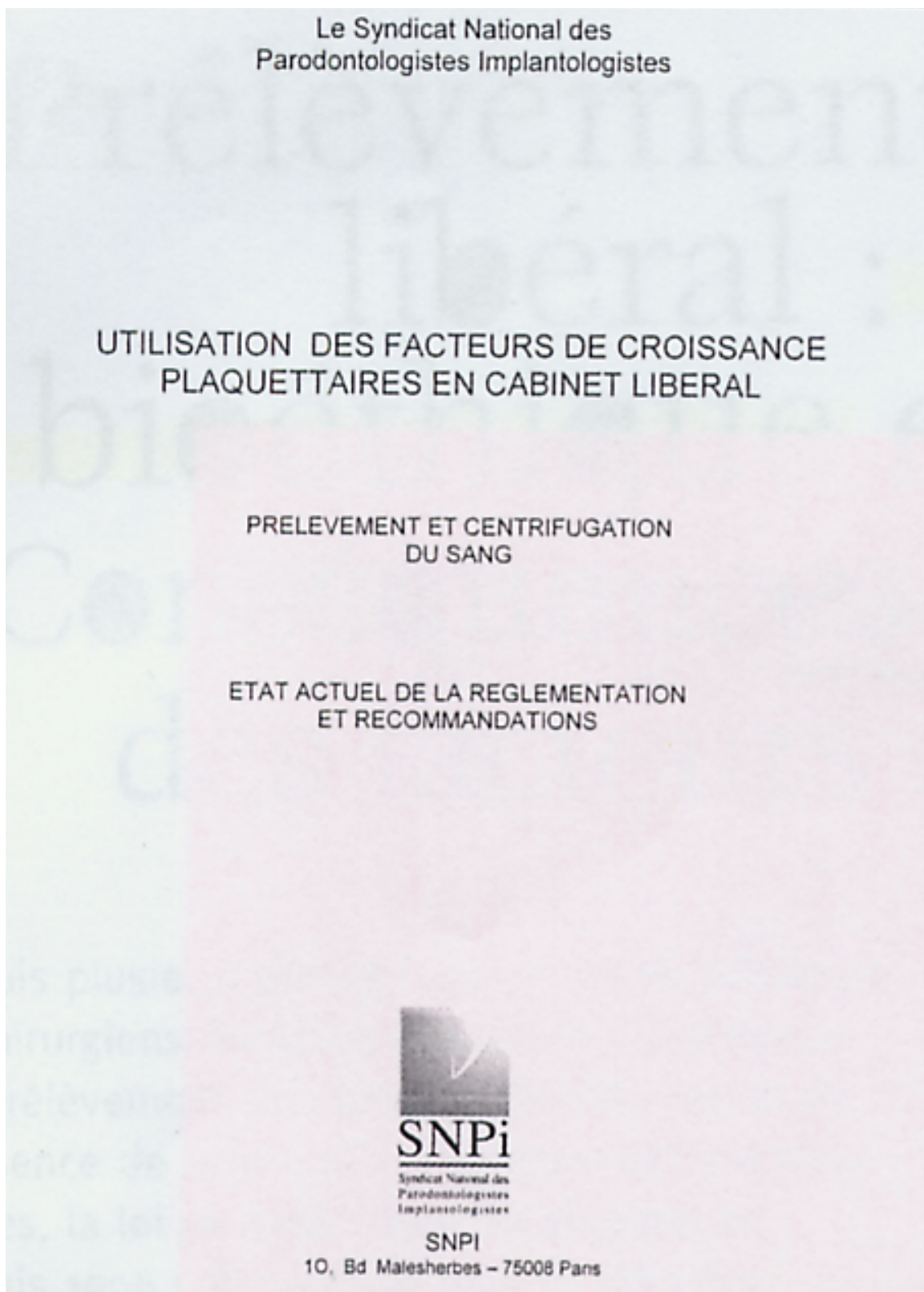
Annexe 32 : Études cliniques sur PRF - Elévations de planchers sinusiens. (suite)

Référence	Étude de GASSLING V et coll. (2013)
Type d'étude	Essai clinique, randomisé, contrôlé, (aveugle non précisé), en groupes parallèles, monocentrique (<i>Split-mouth</i>)
But de l'étude	Évaluer l'effet sur la régénération osseuse de la membrane de PRF recouvrant la fenêtre latérale créée lors d'une autogreffe osseuse sous-sinusienne.
Population étudiée	6 humains adultes
Intervention effectuée	Elévation bilatérale des planchers sinusiens (hauteur de crête osseuse maxillaire postérieure < 5mm), approche latérale, suivie d'une pose d'implants dentaires à 5 mois
Groupe(s) test	Os autogène* + Bio-Oss (ratio de 1:1) recouvert d'une membrane résorbable de PRF *de la ligne oblique du ramus mandibulaire, os corticospongieux
Groupe(s) contrôle	Os autogène* + Bio-Oss (ratio de 1:1) recouvert d'une membrane résorbable de collagène conventionnelle (Bio-Gide, collagène porcine de types I et III) *Os autogène : provient de la ligne oblique du ramus mandibulaire, os corticospongieux
Mode d'évaluation	Histologie et histomorphométrie (microscope)
Critère(s) de jugement	Pourcentage d'os vital formé et de matériau de greffe résiduel par rapport à l'aire totale évaluée
Suivi	Non clair Biopsie faite à 5 mois Suivi radiographique 1 ans après la pose d'implants
Résultat(s)	Les pourcentages de nouvel os et de matériau de greffe résiduel sont similaires entre les deux groupes.
Conclusion de l'étude	Dans les limites de cette étude, il est conclu que les quantités d'os vital formé et de matériau de greffe résiduel sont similaires entre les deux groupes.
Divers	
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 33 : Étude clinique sur PRGF- Comblements d'alvéoles dentaires.

Référence	Étude de FARINA R et coll. (2012)
Type d'étude	Essai clinique, observationnel, contrôlé, ouvert, en groupes parallèles, multicentrique
But de l'étude	Déterminer si et dans quelle mesure l'application de PRGF au sein d'alvéoles dentaires peut influencer le dépôt osseux précoce.
Population étudiée	28 humains adultes
Intervention effectuée	Comblement d'alvéoles dentaires (au moins d'une dent monoradiculée ou d'une racine amputée de molaire mandibulaire par patient)
Groupe(s) test	PRGF
Groupe(s) contrôle	Pas de matériau
Mode d'évaluation	Microtomodensitométrie et histomorphométrie (colorations immunohistochimiques)
Critère(s) de jugement	Volume (VO) (mm ³), teneur minérale (TMO) (mg) et densité minérale (DMO) (mg/cm ³) du nouvel os, nombre de cellules exprimant le facteur de von Willebrand (fvW, marqueur des cellules endothéliales) et CD68 (marqueur des macrophages) et quantité d'ostéocalcine (marqueur de la synthèse de la matrice osseuse).
Suivi	T1 : Suivi/Biopsie (implantation) entre 4 et 6 semaines post-extractionnelles T2 : Suivi/Biopsie (implantation) entre 7 et 10 semaines post-extractionnelles
Résultat(s)	- Aucune différence significative entre les deux groupes concernant le volume du nouvel os, sa teneur minérale et sa densité minérale n'est trouvée et ce à T1 et T2. - Concernant le nombre de cellules CD68 positives, fvW positives et le taux d'ostéocalcine, aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes à T1 et T2.
Conclusion de l'étude	L'application de PRGF au sein d'une alvéole dentaire ne montre pas d'amélioration du dépôt osseux précoce (à T1 et T2) par rapport à une guérison spontanée.
Divers	Le moment des biopsies est variable (entre 4 et 8 semaines pour le groupe test et entre 4 et 10 semaines pour le groupe contrôle).
Niveau de preuves	Intermédiaire (Grade B)

Annexe 34 : Guide de la SNPI des bonnes pratiques professionnelles sur l'utilisation des facteurs de croissance plaquettaire en cabinet libéral.



(SAMAKH P 2004)



SNPI
Syndicat National des
Parodontologistes
Implantologistes

Fiche d'identification des praticiens réalisant du PRF

A renvoyer dûment complétée au SNPI

7, rue de Serre 54000 Nancy

Les renseignements de cette fiche sont strictement confidentiels et ne peuvent être communiqués, en aucune manière, ou diffusés, sans l'accord exprès du praticien.
Si plusieurs praticiens dans le cabinet, remplir une fiche par praticien

NOM :

Prénom :

Adresse Professionnelle:

Tél. :

Fax :

Ville :

Code postal :

Pays :

E-mail :

Qualification

- Chirurgien-dentiste Stomatologiste Chirurgien Maxillo-facial

Matériel Utilisé

- Process
 Si Autre, lequel : _____ marquage CE : OUI NON

Pratique la technique du PRF depuis

- 2000
 2001
 2002
 2003
 2004
 2005
 2006
 2007

Signature et cachet du praticien



FICHE DE TRAÇABILITE PRF
(à conserver dans le dossier du patient)

Cabinet du Dr :

Procédure en date du : _____ Heure : _____

NOM du patient :

NOM et qualité du préleveur :

Tubes prélevés : 2 4 6 8 Autre :

MATERIEL UTILISE :

Centrifugeuse : EBA 20 PC 02 Autre :

Tubes (usage unique) : Vacuette BD Veinoject Autre : Lot N° :

Unité de prélèvement (u. unique) : Vacuette BD Veinoject Autre : Lot N°

OBSERVATIONS PENDANT LA PROCEDURE :

- PRF utilisé seul en membrane
- PRF mélangé à greffe : autogène allogreffe xénogreffe synthétique
- Pas d'observations particulières
- Si oui lesquelles :

INCIDENTS OU COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES :

(à signaler obligatoirement à l'Afssaps et au SNPI)



FICHE DE CONSENTEMENT

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

Profession :

Adresse :

Téléph

Date :

Je soussigné(e) :

Certifie avoir été informé par le Docteur

- 1) Qu'il souhaitait procéder pendant l'intervention chirurgicale prévue le :
à un prélèvement de mon propre sang afin de le centrifuger.
Cette centrifugation permet de récupérer un concentré de plaquettes sanguines qui sera appliqué au niveau du site chirurgical afin de faciliter la cicatrisation des tissus.
Il m'a informé qu'il avait subi une formation spécialisée pour cette technique.
- 2) J'ai été informé sur la nature de la procédure et notamment :
 - Le matériel de prélèvement est stérile et à usage unique
 - Le prélèvement ne quitte pas la salle opératoire
 - Aucun produit ni substance ne sont rajoutés au prélèvement
 - La centrifugation se déroule dans la salle de chirurgie
- 3) Le prélèvement sera effectué par une personne habilitée :
 - Mon chirurgien-dentiste qui a subi une formation spécialisée
 - Médecin ou Biologiste
 - Infirmière
 - Préleveur de laboratoire

Signature : précédée de la mention manuscrite « lu et approuvé »

LEFÈVRE (Alexandra). – Apport des facteurs de croissance en chirurgie pré-implantaire et implantaire. État des connaissances. – 200 f. ; ill. ; tabl. ; 172 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2013)

RÉSUMÉ

De nos jours, l'implantologie fait partie de l'arsenal thérapeutique de la dentisterie. Un volume osseux adéquat, condition *sine qua non* de la mise en place correcte d'implants, n'est pourtant pas toujours présent et les moyens d'augmentation osseuse actuels présentent tous des limites.

Les avancées réalisées dans le domaine de la biologie moléculaire ont permis d'appréhender un nouveau moyen pour reconstruire l'os en chirurgie orale, l'ingénierie tissulaire. Les facteurs de croissance (BMP, PDGF,...) participent activement au métabolisme osseux. Ils ont été clonés (facteurs de croissance recombinants) ou accumulés au sein de concentrés plaquettaires (PRP, PRF) afin d'être facilement utilisés comme adjuvants chirurgicaux.

Une recherche bibliographique a été effectuée d'avril 2008 à avril 2013 dans le but de recueillir des articles récents traitant des facteurs de croissance utilisés dans le domaine de l'implantologie orale. Une analyse de ce corpus a ensuite été réalisée.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT

Implantologie dentaire

MOTS CLÉS MESH

Implants dentaires – *Dental implants*

Facteurs de croissance et de différenciation – *Growth differentiation factors*

Plasma riche en plaquettes – *Platelet-rich plasma*

Fibrine – *Fibrin*

Régénération osseuse – *Bone regeneration*

Cicatrisation – *Wound healing*

JURY

Président : Monsieur le Professeur LESCLOUS Philippe

Directeur : Monsieur le Docteur HOORNAERT Alain

Assesseur : Monsieur le Docteur BADRAN Zahi

Assesseur : Monsieur le Docteur SAFFARZADEH Afchine

Assesseur : Monsieur le Docteur CAMPARD Guillaume

ADRESSE DE L'AUTEUR

44000 NANTES

lefevrealexandra@live.fr