

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE  
D'ODONTOLOGIE

-----

Année 2005

Thèse n°9

Les biomatériaux de substitution  
osseuse en chirurgie orale :  
connaissances actuelles

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

*Présentée  
et soutenue publiquement par :*

**Monsieur ROINET Olivier**

Né le 2 décembre 1979

*Le 11 mars 2005, devant le jury ci-dessous :*

*Président :* Monsieur le Professeur Alain DANIEL  
*Assesseurs :* Monsieur le Professeur Alain JEAN  
Monsieur le Docteur Pierre WEISS

*Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Léon-Philippe CLERGEAU*

Introduction.....	1
1- Les notions essentielles.....	2
1.1 Historique.....	2
1.2 Contexte économique et scientifique.....	2
1.3 Terminologie et définitions.....	3
1.3.1 Biomatériaux.....	3
1.3.2 La substitution osseuse.....	4
1.3.3 Définitions.....	4
1.3.3.1 Matériaux biotolérants.....	4
1.3.3.2 La biocompatibilité.....	5
1.3.3.3 La bioactivité.....	5
1.3.3.4 La bioinertie.....	6
1.3.3.5 Le mécanisme de résorption biologique.....	6
1.4 La physiologie osseuse.....	6
1.4.1 Quelques chiffres sur l'os naturel.....	6
1.4.2 Principes biologiques osseux.....	7
1.4.2.1 La cristallinité.....	7
1.4.2.2 La porosité.....	7
1.4.2.3 L'ostéoconduction.....	8
1.4.2.4 L'ostéoformation, ou ostéogenèse.....	8
1.4.2.5 L'ostéo-induction.....	8
1.5 Organisation du tissu osseux.....	9
1.5.1 Echelle macroscopique.....	9
1.5.1.1 Le tissu osseux compact.....	9
1.5.1.2 Le tissu osseux spongieux.....	9
1.5.1.3 Les tissus conjonctifs.....	9
1.5.2 Echelle microscopique.....	10
1.5.2.1 Le tissu osseux non lamellaire.....	10
1.5.2.2 Le tissu osseux lamellaire.....	10
1.6 Histologie et anatomie des os maxillaires.....	11
1.6.1 Généralités.....	11
1.6.2 Les maxillaires.....	12
1.6.3 La mandibule.....	12
1.7 Physiologie osseuse.....	13
1.7.1 Les cellules osseuses.....	13
1.7.1.1 Les ostéoblastes.....	13
1.7.1.2 Les ostéocytes.....	13
1.7.1.3 Les cellules bordantes.....	14
1.7.1.4 Les ostéoclastes.....	14
1.7.2 La matrice osseuse.....	15
1.7.3 Les facteurs de croissance.....	16
1.7.3.1 Définition.....	16
1.7.3.2 Propriétés générales.....	16
1.7.3.3 Facteurs de croissance ostéoinducteurs.....	17
1.7.4 Le remaniement ou remodelage osseux.....	21
1.7.5 Le phénomène de cicatrisation physiologique.....	25
1.7.6 Réparation osseuse et biomatériaux.....	25
2- Classification des biomatériaux.....	27
2.1 Cahier des charges du biomatériau idéal.....	27
2.2 Classification des greffons.....	28
2.2.1 Les greffes de matériaux biologiques.....	29
2.2.1.1 greffes de tissu osseux.....	29
2.2.1.2 Autres produits biologiques.....	33
2.2.2 Les greffes de matériaux synthétiques (Matériaux alloplastiques).....	35

2.2.2.1 Les avantages de ces produits synthétiques .....	36
2.2.2.2 Les inconvénients .....	36
2.2.2.3 Classification des substituts osseux synthétiques et hémisynthétiques .....	36
2.2.3 Techniques mixtes.....	49
2.2.4 Perspectives sur les biomatériaux .....	50
3- Le marché actuel des biomatériaux .....	50
3.1 Les biomatériaux du marché .....	50
3.2 Réglementation sanitaire.....	63
3.2.1 Processus de fabrication.....	63
3.2.2 Biocompatibilité et biofonctionnalité.....	63
3.2.3 Les risques biologiques.....	64
3.2.3.1 Risques immunologiques .....	65
3.2.3.2 Risques infectieux .....	66
3.2.3.3 Les solutions .....	66
3.2.4 Les normes .....	69
3.2.4.1 Les normes ISO.....	69
3.2.4.2 Réglementation européenne.....	69
3.2.4.3 Réglementation française.....	71
3.2.5 Principes de réglementation en chirurgie orale.....	71
3.2.5.1 Obligations juridiques .....	71
3.2.5.2 Obligations professionnelles .....	71
3.2.6 Traçabilité .....	73
3.2.7 Matériovigilance .....	73
.....	73
3.3 Produits reconnus par le ministère de la santé .....	74
3.3.1 Les substituts osseux d'origine bovine reconnus.....	74
3.3.2 Les substituts osseux non biologiques reconnus.....	74
3.4 Réglementation de l'Assurance Maladie .....	74
4- Indications et contre-indications des biomatériaux de substitution osseuse.....	76
4.1 Historique et contexte actuel.....	76
4.2 Indications des biomatériaux de substitution osseuse .....	77
4.2.1 Introduction et généralités .....	77
4.2.2 L'implantologie.....	78
4.2.2.1 Généralités .....	78
4.2.2.2 Technique de Summers.....	79
4.2.2.3 Indications Pré-implantaires .....	81
4.2.2.5 Per-implantaire.....	89
4.2.2.6 Post-implantaire .....	90
4.2.3 La parodontologie .....	91
4.2.2.1 Généralités .....	91
4.2.2.2 Indications de régénération osseuse guidée (ROG).....	92
4.2.2.3 Membrane et greffe osseuse.....	92
4.2.2.4 Le type de biomatériau employé en parodontologie.....	94
4.2.3 La chirurgie pro-prothétique .....	101
4.2.3.1 Classification.....	102
4.2.3.2 Les hydroxyapatites synthétiques non résorbables.....	102
4.2.3.3 Les hydroxyapatites biologiques.....	103
4.2.3.4 Les allogreffes.....	103
4.2.4 La chirurgie maxillo-faciale.....	103
4.2.5 L'endodontie chirurgicale .....	104
4.2.6 Tableau récapitulatif .....	104
4.3 Les contre-indications à la chirurgie orale.....	107
4.3.1 Contre-indications absolues .....	107
4.3.2 Contre-indications relatives .....	107

4.4 Les facteurs de risque.....	108
4.4.1 Problèmes liées à la sénescence.....	108
4.5 Avantages et inconvénients des greffes osseuses .....	109
4.5.1 Avantages des greffes osseuses .....	109
4.5.2 Inconvénients des greffes .....	109
4.5.2.1 Risques liés aux autogreffes.....	109
4.5.2.2 Risques liés aux substituts biologiques.....	110
4.6 Complications .....	110
4.6.1 Complications per-opératoires .....	111
4.6.1.1 Complications vasculaires.....	111
4.6.1.2 Complications nerveuses.....	112
4.6.1.3 Complications techniques .....	112
4.6.1.4 Complications sinusiennes.....	112
4.6.1.5 Complications muqueuses.....	112
4.6.1.6 Complications infectieuses .....	113
4.6.2 Complications post-opératoires.....	113
4.6.2.1 Complications infectieuses .....	113
4.6.2.2 Intolérance au biomatériau.....	114
4.6.2.3 Complications vasculaires.....	114
4.6.2.4 Complications algiques.....	114
4.6.2.5 Complications nerveuses.....	114
4.6.2.6 Complications sinusiennes.....	115
4.6.2.7 Complications muqueuses.....	115
4.7 Facteurs de réussite .....	115
4.7.1 Mesures Pré-opératoires.....	115
4.7.1.1 La radiographie .....	115
4.7.1.2 Protocole pré-opératoire.....	115
4.7.2 Le per-opératoire.....	116
4.7.2.1 Conditions d'utilisation.....	116
4.7.2.2 Les formes galéniques.....	116
4.7.2.3 Les antibiotiques locaux.....	118
4.7.3 Mesures post-opératoires .....	119
4.7.3.1 Les soins et médicaments.....	119
4.7.3.2 La radiographie .....	120
4.7.4 Les moyens de contention des biomatériaux dans le site.....	120
4.8 Les alternatives à la greffe osseuse .....	121
4.8.1 Epithèse.....	121
4.8.2 Techniques d'expansion osseuse .....	121
4.8.3 Technique SACT.....	121
4.8.4 Moyens Orthodontiques.....	122
5- Rapport de deux cas cliniques illustrés : greffe de biomatériaux et implantologie du Dr Jean-François Michel.....	123
6- Perspectives et avancées .....	136
6.3.1 Essai sur l'animal .....	137
6.3.2 Expérimentation et études humaines.....	138
6.3.3 Recherche et Bioingénierie .....	138
6.3.3.1 Les biomatériaux composites.....	139
6.3.3.2 Les bioverres .....	139
6.3.3.3 Le sulfate de calcium .....	140
6.3.3.4 Les facteurs de croissance.....	140
Conclusion .....	141

## Abréviations listées dans cet ouvrage

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
**ATNC** : Agents Transmissibles Non Conventionnels  
**BCP** : Céramiques Biphases  
**BDX** : Bovine Derived Xenograft  
**B-HA** : Bovine Hydroxyapatite  
**BMP** : Bone Morphogenetic Proteine  
**CCM** : Couronne Céramo-Métallique  
**CE** ou **CEE** : Communauté Européenne  
**DFDBA** : Demineralized Frized Derived Bone Allograft  
**ESB** : Encéphalite Spongiforme Bovine  
**EGF** : Epithelial Growth Factor  
**EMC** : Encyclopédie Médico-Chirurgicale  
**EMD** : Enamel Matrix Derived  
**EN** : Norme Européenne  
**FDBA** : Frized Derived Bone Allograft  
**FGF** : Fibroblast Growth Factor  
**GAG** : GlycosAminoGlycanes  
**GESTO** : association pour l'étude des Greffes Et Substituts Tissulaires Orthopédiques  
**GF** : Growth Factor (facteur de croissance)  
**GPa** : Giga Pascal ( $10^9$ )  
**HA** : HydroxyApatite(s)  
**HIV** ou **VIH** : Virus d'Immuno-déficience Humaine  
**HLA** : Human Leucocytes Antigens  
**IBS** : Injectable Bone Substitute (substitute osseux injectable)  
**IGF** : Insulin-like Growth Factor  
**IL** : InterLeukine  
**ISO** : Norme Internationale de Standardisation  
**KDa** : Kilo Dalton ( $10^3$ )  
**LIR** : Lyse Inter-Radiculaire  
**MPa** : Méga Pascal ( $10^6$ )  
**N** : Newton  
**PDGF** : Platelet Derived Growth Factor  
**PGE** : Prostaglandine  
**PRF** : Platelet Rich Fibrin  
**PRP** : Platelet Rich Plasma  
**PTFE-e** : PolytéTraFluoroEthylène-expansé  
**PTH** : Hormone Para-Thyroïdienne  
**ROG** : Régénération Osseuse Guidée  
**SACT** : Sinus Alveolar Crestal Technique  
**TCP** : Phosphate(s) Tricalcique(s)  
**TNF** : Tumor Necrosis Factor  
**TDM** : TomoDensitoMétrie  
**TGF** : Transforming Growth Factor

## *Introduction*

Le vieillissement des populations induit de plus en plus de handicaps liés à la disparition du tissu osseux, tant en orthopédie qu'en chirurgie maxillo-faciale et en odontologie. L'amélioration des soins et des pratiques de réhabilitation bucco-dentaire conduit à une explosion des méthodes de réparation osseuse. L'essor de l'implantologie fait que les praticiens ont besoin d'augmenter le volume osseux, et par conséquent les techniques de greffes osseuses sont maintenant couramment mises en œuvre par les praticiens en chirurgie de reconstruction. L'objectif général est de promouvoir une néoformation osseuse au sein de défauts d'origine parodontale, traumatologique, tumorale, dans le cadre de la chirurgie pré-prothétique. Nous sommes aussi capables de prévenir la perte osseuse immédiatement après extraction en se basant sur le principe d'économie tissulaire et en favorisant l'esthétique de la future prothèse.

La parodontologie s'appuie sur la technique de régénération osseuse et développe des nouveaux substituts dans un esprit tout aussi conservateur. Sans remettre en cause l'efficacité incontestable des autogreffes, cette technique présente des inconvénients liés à l'ouverture d'un second site souvent douloureux par la suite et présentant des risques de morbidité non négligeable. Il faut de plus considérer que les quantités disponibles sur le site donneur sont limitées et parfois insuffisantes. Suite aux risques sanitaires potentiels des greffes animales et humaines, existe-t-il une réelle alternative à l'autogreffe en chirurgie orale et maxillo-faciale ? Quelles sont les performances et les limites des matériaux alloplastiques disponibles ? L'utilisation de ces matériaux conduit-elle à de nouvelles perspectives chirurgicales ?

Cette thèse se construira d'abord sur les définitions des termes et propriétés propres aux biomatériaux, puis sur la physiopathologie des os maxillaires, connaissances nécessaires à la bonne compréhension des techniques alliant matériaux et biologie. Le deuxième chapitre aura pour objet de classer selon que le substitut final soit biologique ou synthétique, tous les biomatériaux ayant un rôle de substitution osseuse, pour ensuite dans le troisième chapitre présenter ceux mis sur le marché dans une indication de chirurgie orale. Une partie de ce chapitre sera consacrée à la réglementation sanitaire et aux normes de sécurité.

Il sera alors temps de faire le point sur les indications et contre-indications des biomatériaux puis voir l'étendue de leurs utilisations thérapeutiques à l'aide d'études cliniques. Deux cas cliniques avec iconographies illustreront les indications de comblement alvéolaire et de comblement pré-implantaire. Nous verrons alors quelles sont les complications rencontrées pendant les actes chirurgicaux de greffe osseuse afin de proposer des solutions thérapeutiques améliorant la réussite. Le dernier chapitre mettra en lumière les perspectives et avancées du domaine des biomatériaux, le Laboratoire INSERM EMI 99-03 de Nantes mettant au point des biomatériaux de dernière génération.

## *1- Les notions essentielles*

## **1.1 Historique**

(134)

Dans l'histoire des biomatériaux, le plâtre de Paris (sulfate de calcium) semble avoir été le premier matériau utilisé en comblement de perte de substance osseuse (DREESMAN en 1892) après l'ivoire qui a été surtout employé en matière de reconstruction articulaire. La première véritable greffe fût, quant à elle, effectuée et réussie en 1668 par le chirurgien hollandais JOB VAN MEEK'REN (comblement d'une perte de substance osseuse crânienne chez un soldat à l'aide d'un greffon provenant d'un crâne de chien) mais il dut la « démonter » en raison du risque d'excommunication que fit planer sur le patient la toute-puissante Eglise de l'époque.

L'idée de remplacer un os déficient est probablement ancienne mais elle ne s'est réellement concrétisée qu'au 19<sup>e</sup> siècle. C'est tout naturellement de l'os humain que les chirurgiens de l'époque tentèrent d'utiliser et il semble que le premier cas de greffe osseuse autologue fut celui publié par VAN MERREN à Amsterdam en 1810. Les premières séries cliniques rapportant l'utilisation d'allogreffes datent aussi de la fin de ce siècle.

C'est également au 19<sup>e</sup> siècle que certains praticiens, imitant les égyptiens, employèrent des substituts d'origine non osseuse. L'imagination des chirurgiens fut débordante et ils utilisèrent les matériaux les plus divers (ivoire, bois, or...). Mais le seul substitut digne de ce nom et encore d'actualité fût le plâtre de Paris.

Cependant l'utilisation clinique des substituts osseux autres que les autogreffes ou les allogreffes ne s'est réellement développée que depuis une quinzaine d'années.

## **1.2 Contexte économique et scientifique**

(156, 50)

Les biomatériaux de tous types représentent, au niveau international, à la fois un enjeu social et de santé considérable (actuellement, on peut considérer que 5 % de la population est porteuse d'un biomatériau implanté quelqu'il soit) mais aussi un enjeu économique important (avec un marché mondial qui avoisinait les 6 milliards d'euros en 2002). Aujourd'hui on parle même de 25 milliards d'euro avec une croissance de l'ordre de 12 % par an. Ce marché est dominé par les États-Unis (le marché américain de la technologie représentant à lui seul près de 60 % du marché mondial) et la croissance américaine avoisine plutôt les 20 %. L'Europe arrive en seconde place avec un marché de 7 milliards d'euro.

Nous remarquons que le contrôle des coûts pour la santé a amené un certain déclin du géant américain. L'Europe, quant à elle, est en train de reconquérir du terrain grâce à son esprit d'innovation. La compétition se joue donc essentiellement entre les USA, l'Europe, le Japon et un nouveau pays émergent en pleine activité de recherche : la Chine. Mais de petits pays comme la Corée du Sud ou Taiwan cherchent aussi à rentrer en course et gagnent du terrain sur les leaders.

## **1.3 Terminologie et définitions**

Il est important de comprendre que cette thèse fera le point sur les biomatériaux de substitution osseuse, les termes essentiels à définir en premier lieu sont donc : « biomatériau(x) », « substitution osseuse » et « chirurgie orale » qui dans ce contexte signifie l'ensemble des thérapeutiques consistant à amener dans un défaut osseux du maxillaire ou de la mandibule un alloplaste ou un greffon ayant le potentiel de favoriser une néoformation osseuse.

## 1.3.1 Biomatériaux

La définition des biomatériaux a évolué dans le temps car c'est un domaine où la recherche avance à grands pas et dans lequel les scientifiques découvrent de nouvelles perspectives.

Selon la définition que nous pouvons trouver dans une Encyclopédie Hachette©, parue en 2001, les biomatériaux sont « des matériaux conçus et réalisés pour être utilisés sous contrainte biologique comme implants permanents ou au contact temporaire du milieu vivant ».

Une définition du terme « biomatériau », bien plus détaillée et plus proche des préoccupations du soignant et de son patient nous est apportée par le Pr. Passuti de Nantes. **(172)**

« Les biomatériaux ont été développés pour préserver l'intégrité et le confort de vie des personnes souffrant de déficiences fonctionnelles graves ou victimes de blessures ou de brûlures. L'objectif de leur développement est de permettre la fabrication de dispositifs d'assistance corporelle capables de suppléer les fonctions des organes lésés. Les biomatériaux recouvrent une grande variété d'applications biomédicales puisqu'ils peuvent être à la fois des matériaux de réparation des lésions tissulaires, des matériaux implantables et être constitutifs de systèmes d'assistance extra corporelle. Ils ne se définissent donc pas par une nature particulière mais par l'usage auquel on les destine : ils regroupent aussi bien des matériaux issus du génie de l'homme (métaux, alliages métalliques, céramiques, matières plastiques) que des matériaux d'origine naturelle (collagène et cellulose), mais aussi des matériaux d'un nouveau type associant un des matériaux précités à une matrice biologique. »

Nous nous intéressons aux biomatériaux, et nous nous devons d'évoquer la Conférence de Consensus, réunie à Chester (Grande Bretagne) à l'initiative de la Société Européenne des Biomateriaux les 3 et 4 mars 1986, qui a défini un biomatériau comme : *“un matériau non vivant utilisé et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques”*.

En 1991, pendant un nouveau consensus de Chester, la définition est enrichie par le fait que les biomatériaux sont employés pour évaluer, traiter, modifier les formes ou remplacer tout tissu, organe ou fonction du corps.

Mais le sujet qui nous intéresse est bien plus pointu, il s'agit des biomatériaux de substitution osseuse ; les articles de MUSTER et coll. intitulés « biomatériaux en chirurgie, chirurgie orale et maxillo-faciale » (EMC, 2001), seront nos articles références. Ils nous éclairent sur les fonctions bien particulières des biomatériaux utilisées en odontologie. **(156, 157)**

Dans l'EMC, nous pouvons trouver les définitions de comblement et reconstruction. Le second terme est plus large et englobe de fait le premier.

- Matériau de comblement osseux : biomatériau spécifique, résorbable ou non, mis en place chirurgicalement dans le but de restaurer une perte de substance osseuse.
- Matériau de reconstruction tissulaire : biomatériau spécifique, résorbable ou non, mis en place chirurgicalement dans le but de maintenir, restaurer ou augmenter le volume tissulaire.

Le but des biomatériaux de reconstruction tissulaire est variable :

- Corriger ou restaurer une morphologie correcte des tissus mous dans le cadre de la chirurgie muco-gingivale par exemple.
- Remplacer une structure osseuse manquante, dans le cadre de la chirurgie osseuse parodontale par exemple.

Les biomatériaux de substitution osseuse se différencient des médicaments en ce sens qu'ils ne réalisent pas leur objectif thérapeutique principal par un effet pharmacocinétique (devenir d'un médicament, subissant des modifications, dans l'organisme) à l'intérieur de l'organisme et n'ont pas besoin d'être métabolisés pour être actifs.

## 1.3.2 La substitution osseuse

La substitution c'est le remplacement du biomatériau par de l'os nouvellement formé, ce qui implique aussi la dégradation du biomatériau greffé.

Pour l'association GESTO, (association pour l'étude des Greffes Et Substituts Tissulaires Orthopédiques de l'appareil locomoteur) il n'existe pas de définition officielle réglementaire, technique ou bien professionnelle au terme « substitut osseux ». L'association GESTO propose que nous considérions comme substitut osseux :

« Tout biomatériau d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique, destiné à l'implantation chez l'homme, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux, et par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique. »

Il conviendrait que ce substitut osseux possède une macroporosité pour favoriser la réhabilitation cellulaire et l'ostéoconduction, et qu'il puisse être biodégradable.

Les matériaux non résorbables à 100 %, c'est-à-dire servant au comblement pur, ne seront donc pas l'objet de cette thèse.

Ce travail ne détaillera pas non plus les matériaux de type membrane, qui sont des adjuvants à la régénération osseuse guidée et non au sens propre des matériaux de substitution osseuse.

## 1.3.3 Définitions

Afin de mieux définir et classer les biomatériaux de substitution osseuse, il est nécessaire de faire un rappel des différentes propriétés de ces biomatériaux.

### 1.3.3.1 Matériaux biotolérants

Le matériau est incorporé à l'os et il se forme une interposition de tissu fibreux entre le matériau et le tissu néoformé. Nous retrouvons aussi cette biotolérance au niveau des matériaux non résorbables. **(199)**

### 1.3.3.2 La biocompatibilité

A/ Absolue

Un matériau biocompatible doit avoir des propriétés mécaniques et physico-chimiques aussi proches que possible des propriétés de l'organe ou de la partie d'organe (articulation, vaisseau, valve cardiaque) dont la prothèse constitue un substitut; il ne doit pas introduire de toxicité, ni par lui-même ni par ses produits de dégradation ou de relargage, ou provoquer de réaction néfaste de la part de l'organisme hôte (carcinogénicité, réaction immunitaire ou de rejet, thrombose, etc.). **(156)**

B/ Relative

**(70)**

Selon WILLIAMS (1987) ou MUSTER (1993), la biocompatibilité se définit, non plus seulement comme l'absence de réactions toxiques, mais plutôt comme le contrôle permanent des influences réciproques entre l'organisme et l'implant, de façon que l'un n'ait pas d'effets défavorables sur l'autre. KLEWANSKY P. en 1994, soumet cette idée de « biocompatibilité relative » propre aux substituts osseux.

EXBRAYAT en 1998 définit la biocompatibilité d'un matériau comme « l'ensemble des interrelations entre ce matériau et le milieu environnant, et leurs conséquences biologiques locales ou générales, immédiates ou différées, réversibles ou définitives. »

Un matériau biocompatible est aussi un matériau ayant la capacité de remplir sa fonction avec une réponse appropriée de l'hôte receveur pour une application spécifique. Cette définition met en valeur l'aspect « relatif » de la biocompatibilité relative car une réaction de l'hôte est attendue.

### **1.3.3.3 La bioactivité**

Pour résoudre le problème du manque de disponibilité des greffes osseuses, de nouveaux biomatériaux de comblement osseux (synthétiques ou d'origine naturelle) sont utilisés. Ils représentent une alternative aux autogreffes et allogreffes et permettent d'en limiter les risques. Les principales qualités requises pour ces biomatériaux sont la bioactivité (développement d'un pont entre le biomatériau et le tissu osseux existant) et la possibilité de former un tissu osseux présentant des caractéristiques biomécaniques optimales. (172)

D'après DACULSI (1989, 1990), définition reprise récemment par LOTY et coll. (1998), la bioactivité est définie comme la propriété de permettre des réactions chimiques spécifiques, à l'interface implant-tissu receveur. Elle dépend directement des propriétés chimiques et physico-chimiques du matériau, et s'oppose à la bioinertie (matériaux biocompatibles mais inertes). En matière de tissu osseux, elle représente l'établissement de liaisons chimiques entre l'implant et l'os environnant, mais elle n'implique pas l'existence d'une ostéoconduction, ostéoinduction, ou ostéogenèse. (156)

Autrement dit de manière plus synthétique, les matériaux bioactifs sont des matériaux qui assurent une liaison chimique avec l'os et qui peuvent être résorbables ou non. (199)

### **1.3.3.4 La bioinertie**

Certains matériaux utilisés peuvent être bioinertes, c'est-à-dire ne présentant pas d'activité biologique au sein du tissu osseux (pas de formation de tissu fibreux) et permettent un contact osseux (ostéointégration). Ils débouchent sur une ostéocaptation définie comme l'apposition directe de l'os au contact du matériau avec interface abrupte, appelée aussi ostéocoalescence. (70)

Ce terme d'interface abrupte décrit la juxtaposition de deux phases solides et la frontière suit la corrugation atomique. Il n'y a pas d'échanges entre l'os et le matériau. (156)

### **1.3.3.5 Le mécanisme de résorption biologique**

La **résorbabilité** est une altération dans un environnement biologique d'un matériau résultant d'une activité cellulaire, enzymatique, bactérienne, virale. Ce phénomène permet un remplacement progressif du matériau par du tissu conjonctif ou osseux.

PIATELLI et coll. en 1993, distinguent trois formes :

La **biodégradation** correspond à la perte des propriétés physiques.

La **biodissolution** correspond à la perte des propriétés chimiques.

La **biorésorption** implique une biodégradation qui aboutit à la disparition du matériau, les produits de dégradation sont éliminés par voie rénale ou sont métabolisés.

Une échelle qualitative a été utilisée pour tenter de qualifier l'intégration osseuse des céramiques : mauvaise, moyenne, bonne et excellente.

Le premier qualificatif (mauvaise) correspond à une absence d'intégration de la céramique avec l'existence d'un liseré périphérique attestant d'une encapsulation fibreuse et d'une séquestration de l'implant.

Le deuxième qualificatif (moyenne) est utilisé pour une résorption limitée à la périphérie des implants.

L'avant dernier qualificatif (bonne) est réservé à une résorption importante mais incomplète.

Le dernier (excellent) correspond à la résorption complète. (85)

## 1.4 La physiologie osseuse

### 1.4.1 Quelques chiffres sur l'os naturel

Les unités de mesure des propriétés mécaniques de l'os sont en  $\text{Mpa} = \text{N}/\text{mm}^2$  ( $1\text{Kg} = 10 \text{ N}$ ). La contrainte à la rupture en compression atteint pour l'os cortical : 150 MPa, et pour l'os spongieux : 1 à 7 MPa. L'os spongieux est souvent comparé à une éponge, à cause des trabéculations ; il est donc moins résistant que l'os cortical retrouvé par exemple dans le fémur. Le module d'élasticité de Young atteint pour l'os cortical : 18 à 20 GPa tandis que pour l'os spongieux il avoisine les 70 à 80 MPa. Le module de Young montre la moindre résistance de l'os spongieux.

La caractérisation chimique de l'os révèle que la fraction minérale représente 70 % du tissu osseux. Elle est composée de phosphate de calcium de structure apatitique. De nombreux autres ions se trouvent à l'état de trace au sein des cristaux d'apatite. La fraction organique est composée à 95 % par du collagène de type I.

Les valeurs moyennes retrouvées en masse sont pour le :

- Calcium : 35,5 %
- Phosphore : 18,5 %

Le rapport Ca/P est de 1,61 ou de 1,67 déterminé par " Wet method ".

### 1.4.2 Principes biologiques osseux

#### 1.4.2.1 La cristallinité

La cristallinité qualifie le caractère ordonné à longue distance de molécules ou d'atomes. Elle influence notablement sur les propriétés mécaniques de la matière.

La cristallinité définit le type de cristaux présents et leur ordre, c'est-à-dire la quantité de phase cristalline, par rapport à la phase amorphe. Les atomes de Calcium et de Phosphore retrouvés dans les phases cristallines permettent d'établir, en s'appuyant sur les résultats obtenus par diffraction, un rapport exprimé qui nous renseigne en partie sur la résorbabilité du biomatériau étudié.

L'hydroxyapatite en raison de son rapport calcium/phosphate à 1,67, est très peu soluble dans les

milieux biologiques et de ce fait son taux de dégradation est très bas in vivo. En revanche le  $\beta$ -TCP au rapport Ca/P de 1,5 est beaucoup plus soluble et sa dégradation est plus importante. Nous pouvons ainsi en modifiant la composition du mélange entre les deux types de phosphates de calcium obtenir un produit ayant des propriétés données quant à sa solubilité et à sa vitesse de biodégradation. (156)

### 1.4.2.2 La porosité

Exprimée en pourcentage, elle correspond au rapport du volume des espaces vides de matière sur le volume global du matériau.

Elle est : - continue si les pores sont interconnectés entre eux,

- ouverte si les pores débouchent à l'extérieur.

Dans le domaine des biomatériaux de substitution osseuse, nous pouvons donner les valeurs suivantes :

- Macroporosité lorsque les pores font plus de 100  $\mu\text{m}$  de diamètre.
- Microporosité si le diamètre est inférieur à 5-10  $\mu\text{m}$ .

Les rapports respectifs de la microporosité et de la macroporosité ainsi que la taille des pores conditionnent les propriétés mécaniques et la repousse osseuse dans le matériau.

On peut ainsi définir deux types de porosité : une microporosité où les pores ont un diamètre inférieur à 10 micromètres; cette taille correspondant à celle des interstices entre les réseaux cristallins constitutifs de la céramique. Ces espaces permettent la diffusion des fluides biologiques et les échanges ioniques ( $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{PO}_4^{3-}$ ). La macroporosité (diamètre des pores compris entre 100 et 600 micromètres) autorise l'envahissement cellulaire et osseux et constitue le support à l'ostéoconduction. (63)

### 1.4.2.3 L'ostéoconduction

Propriété passive d'un matériau à favoriser la repousse osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu osseux receveur au contact de ce matériau. La progression du tissu osseux se fait des berges vers la masse du substitut. L'os ou l'implant se comporte comme un treillis favorisant la pénétration des vaisseaux suivie par la résorption de l'implant et la formation d'os nouveau à partir des bords de la perte de substance (creeping substitution).

### 1.4.2.4 L'ostéoformation, ou ostéogénèse

Un seul matériau est naturellement ostéogénique, c'est l'os autogène. Une partie des cellules d'une greffe autogène vont survivre et s'incorporer à l'os du site receveur contribuant, comme lui, à la réparation du défaut osseux. La construction de la matrice osseuse se fait par des cellules ostéoformatrices. Les ostéoblastes viables sont transplantés d'une région du corps (souvent l'os spongieux iliaque) au niveau du site où la présence d'os nouveau est souhaitée.

Pour URIST (1980), sont dites ostéogéniques, les cellules vivantes d'un greffon autogène, capables

de former directement de l'os.

### 1.4.2.5 L'ostéo-induction

C'est la capacité d'induire une différenciation cellulaire pour synthétiser une matrice osseuse minéralisable. La conversion de tissu mésenchymateux en os se fait par un stimulus approprié (BMP [Bone Morphogenic Protein], par exemple) et le matériau (substitut osseux ostéoinducteur) implanté va ainsi guider la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes. La présence d'un biomatériau ostéoinducteur permet dans certains cas de former de l'os en un lieu où il n'aurait pas dû se former. La mise en place de ce type de biomatériau au contact de l'os engendre la formation d'un volume osseux plus important que celui qui aurait dû physiologiquement se former. D'après URIST en 1965, le greffon autogène comporte des éléments ou facteurs capables d'induire une néoformation osseuse à partir de la différenciation de cellules souches mésenchymateuses pluripotentes en ostéoblastes ou en chondroblastes.

Dans un article de Médecine/Sciences, le docteur PETITE (2002) présente dans un tableau les propriétés ostéoconductrices, ostéoinductrices et ostéogènes des autogreffes, des allogreffes et des substituts osseux seuls ou, associés à des BMP ou des cellules ostéogènes.

	Ostéo- conduction	Ostéo- induction	Potentiel ostéogène
Autogreffe	+	+	+
Implant osseux allogénique	+	-	-
Substituts osseux	+	-	-
Matériau + BMP	+	+	-
Matériau + cellules ostéogènes	+	-	+

*Tableau 1. Propriétés des différents matériaux de comblement d'après PETITE, 2002.*

L'autogreffe reste à ce jour le seul greffon capable à la fois d'ostéoconduction, d'ostéo-induction et présentant un pouvoir ostéogène. Cependant de très récentes publications mettent en doute l'absence d'ostéoinduction de certains substituts osseux.

Mais nous observons que théoriquement en associant des BMP et des cellules ostéogènes à un substitut osseux les chercheurs pourront créer un os artificiel avec les mêmes propriétés que l'os naturel.

## 1.5 Organisation du tissu osseux

(32)

### 1.5.1 Echelle macroscopique

#### 1.5.1.1 Le tissu osseux compact

L'os compact représente 80 % du squelette. Il est principalement constitué de système de Havers appelés encore ostéons. Ce sont des colonnes cylindriques qui donnent une structure longitudinale à l'os. On le trouve au niveau de la diaphyse des os longs.

### 1.5.1.2 Le tissu osseux spongieux

On le rencontre dans les épiphyses des os longs et il constitue la partie centrale (diploé), des os plats et des os courts. Il forme le corps de l'os basal des maxillaires ainsi que de l'os alvéolaire. A l'inverse du tissu osseux fibreux, il est caractérisé par de vastes espaces médullaires, inégaux et de forme irrégulière, occupés par de la moelle rouge, du tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins. Mécaniquement, l'os spongieux est peu résistant, mais dans son état fonctionnel, c'est l'orientation de ses travées osseuses, qui se fait en fonction des forces mécaniques subies par celui-ci, qui lui confère une grande résistance.

### 1.5.1.3 Les tissus conjonctifs

(184)

Chaque os, spongieux ou compact, est revêtu à l'extérieur par du périoste et à l'intérieur par de l'endoste.

**Le périoste** est le tissu conjonctif spécialisé organisé en deux couches :

- La couche interne contient les cellules susceptibles d'être ostéogéniques dans certaines circonstances et de prendre alors l'aspect d'ostéoblastes.
- La couche externe est riche en fibres collagènes dont certaines (fibres de Sharpey) sont groupées en faisceaux pénétrant le système circonférentiel externe pour arrimer le périoste à l'os. Elle contient aussi de nombreux vaisseaux qui pénètrent l'os par les canaux de Volkmann.

**L'endoste** est un tissu conjonctif fin qui tapisse les parois de toutes les cavités osseuses : la cavité médullaire des os longs, les espaces médullaires de l'os spongieux.

Les cellules de l'endoste ont une double potentialité ostéogénique et hématopoïétique.

L'ossification est initiée par minéralisation dans les trous présents dans les fibres de collagène. Elle se fait donc après la synthèse de la matrice protidique par les ostéoblastes. Cette synthèse étant stimulée par les principales hormones anabolisantes qui sont l'hormone de croissance, et les hormones thyroïdiennes à concentration physiologique.

## 1.5.2 Echelle microscopique

### 1.5.2.1 Le tissu osseux non lamellaire

C'est le tissu osseux primaire, il précède le tissu osseux lamellaire. Ce tissu osseux est plexiforme car les fibres y sont orientées aléatoirement. Les cellules y sont nombreuses.

### 1.5.2.2 Le tissu osseux lamellaire

A/ L'os lamellaire haversien

(52)

C'est l'os de la corticale des os longs ou des tables des os plats. Il forme la corticale de l'os basal des maxillaires, les tables osseuses ainsi que la lame criblée dans une forme un peu particulière. Il

faut noter une particularité du maxillaire qui n'a aucune insertion puissante, c'est pourquoi il ne possède pas une véritable corticale vestibulaire mais une structure s'apparentant à la lamina dura de 0,1 à 1 mm d'épaisseur.

Le tissu osseux lamellaire présente la texture classique de l'os chez l'adulte. Il est précédé par du tissu osseux non lamellaire ou primaire.

Le tissu osseux haversien est encore appelé os compact (à l'inverse de l'os spongieux) car la matrice osseuse possède des espaces médullaires peu importants et très étroits.

L'unité de base de l'os compact s'appelle l'ostéon ou système de Havers dont le diamètre atteint 60 µm. Il est formé de lamelles en 4 à 20 couches qui sont concentriques à un canal vasculaire et nerveux médian et longitudinal appelé canal de Havers.

Chaque lamelle possède des fibres à orientation parallèle à une direction qui change à chaque couche. Dans l'épaisseur des lamelles, ou entre elles, se situent les ostéocytes dans leur ostéoplaste ; ceux-ci sont réunis par des canalicules, où se trouvent leurs fins prolongements cytoplasmiques. Ces canalicules ramifiés s'ouvrent dans le canal de Havers et forment ainsi un vaste réseau nutritif pour les cellules osseuses.

L'espace entre les ostéons est comblé par un système interstitiel, constitué par d'anciens ostéons partiellement résorbés. Un réseau anastomosé est formé par les canaux de Havers parallèles aux ostéons et par les canaux de Volkmann perpendiculaires et reliant deux ostéons voisins ainsi que la cavité médullaire. Ce réseau contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques formant ainsi les espaces médullaires.

B/ L'os lamellaire simple

Il constitue les systèmes fondamentaux interne et externe qui entourent le tissu osseux haversien. Il est formé de lamelles osseuses superposées entre lesquelles se trouvent les ostéocytes. Il est recouvert à l'intérieur par l'endoste et à l'extérieur par le périoste. (183)

## **1.6 Histologie et anatomie des os maxillaires**

### 1.6.1 Généralités

(40, 113)

L'os alvéolaire a pour rôle principal le support dentaire. A ce titre, il « naît, vit et meurt » avec les dents. L'apparition, la croissance et l'évolution de l'organe dentaire sont étroitement liées avec celle de l'os alvéolaire.

C'est un tissu vivant, fragile, sensible aux modifications de son environnement.

L'os maxillaire est formé de 2 structures osseuses : l'os alvéolaire qui prolonge l'os basal sans démarcation anatomique ni histologique précise.

Sur le plan anatomique, on peut séparer le procès alvéolaire en zones distinctes, mais son fonctionnement est celui d'un ensemble. Toutes ses parties sont reliées entre elles pour le soutien des dents.

Sa paroi interne est formée d'os compact, mince : c'est la lame cribliforme ou lamina dura ou corticale interne. Elle inclut dans sa structure le système d'attache desmodontal : les fibres de Sharpey.

Sa paroi externe vestibulaire, linguale ou palatine est une corticale osseuse dense qui poursuit celle de l'os basal. Entre ces deux parois, il existe un os alvéolaire de soutien, formé de travées spongieuses, interne du côté lingual et palatin, externe du côté vestibulaire.

La table osseuse a une épaisseur très variable : de plusieurs millimètres au niveau molaire, elle devient parfois inexistante au niveau incisif par la réunion des corticales internes et externes. De plus, la hauteur et l'épaisseur des tables osseuses vestibulaire et lingual peuvent être altérées par l'alignement des dents, par l'angle de la racine avec l'os et par les forces occlusales.

La partie du procès alvéolaire qui sépare les dents adjacentes est appelée le septum interdentaire. Il est constitué par un os spongieux bordé par les corticales internes et externes des dents proximales. Son épaisseur est également variable selon la région considérée : décroissante des molaires aux incisives. Dans le sens vestibulo-lingual, sa forme, arrondie au niveau antérieur, devient plate au niveau postérieur, ou encore affaissée au niveau de son faîte.

On distingue aussi les septas interradiculaires qui séparent les racines des dents pluriradiculées.

Le sommet des procès alvéolaires forme la crête alvéolaire. Arrondie ou effilée en lame de couteau, sa forme est calquée sur l'épaisseur de la table osseuse ; festonnée, son profil dépend de l'anatomie dentaire.

D'un point de vue pathologique, on appelle « fenestrations » des parties isolées où la racine est mise à nue et où sa surface n'est recouverte que par le périoste et la gencive sous-jacente, traduisant l'absence ou la disparition, à cet endroit, de la table osseuse sans atteinte de la crête alvéolaire.

Quand les parties dénudées se prolongent jusqu'à la crête elle-même, on parle alors de déhiscence.

« De tels défauts sont rencontrés sur 20 % des dents ».

## 1.6.2 Les maxillaires

**(59, 113)**

Il constitue la pièce principale du massif facial.

Os pair de la face, s'articule avec tous les autres os de la face. En s'articulant avec son homologue, il forme l'arcade dentaire supérieure.

Le maxillaire est formé d'un corps d'où se détachent 4 processions : zygomatique, frontal, alvéolaire et palatin.

Il est constitué de tissu compact et de tissu spongieux au niveau des processus alvéolaires, palatin et zygomatique.

Le corps est creusé du sinus maxillaire qui s'ouvre dans le méat moyen.

Sa vascularisation dépend d'un apport double, externe et interne, anastomosé au niveau de la muqueuse palatine par les rameaux osseux des artères sous-orbitaire, jugale et palatine postérieure.

L'apport externe se fait par l'artère sous orbitaire, l'artère jugale, l'artère sphéno-palatine et l'artère palatine postérieure. L'apport interne se fait par l'artère sous-orbitaire, jugale, antro-alvéolaire et sphéno-palatine.

L'innervation est représentée par le système trigémino-sympathique, les nerfs dentaires, le nerf sous orbitaire et le nerf maxillaire.

## 1.6.3 La mandibule

**(59, 113)**

Os impair, médian et symétrique, constituant le squelette de l'étage inférieure de la face. C'est le seul os mobile de tout le massif crânio-facial. Il a la forme d'un fer à cheval dont l'extrémité des branches se redresse vers le haut. La mandibule comprend trois parties : un corps et deux branches, unis par deux angles mandibulaires.

Sa structure est parcourue par le canal mandibulaire qui s'ouvre par le foramen mandibulaire en arrière et le foramen mentonnier en avant. Il contient le nerf alvéolaire inférieur.

La vascularisation se constitue d'un double système d'apport sanguin. L'apport externe est un réseau périosté externe et interne formé des artères sous-mentale, massétérine, ptérygoïdienne, faciale et linguale. Tandis que l'apport interne est endo-osseux et comprend l'artère du condyle et l'artère alvéolaire inférieure.

L'innervation se fait par le nerf mandibulaire (branche principale du trijumeau) qui a son trajet dans le canal mandibulaire, sous les apex des dents mandibulaires. Il émerge au niveau du foramen mentonnier où débute le canal incisif qui contient les nerfs et vaisseaux pour les canines et incisives inférieures.

Par soucis de simplification une classification est proposée dès 1989 par MISCH, basée sur la densité permettant de classer les types d'os rencontrés dans les maxillaires dans une optique implantaire :

- Os dense et compact (I)
- Os poreux et compact (II)
- Os avec d'épaisses trabéculations (III)
- Os très peu dense avec de fines trabéculations (IV)

## **1.7 Physiologie osseuse**

(31)

Les cellules ayant un rôle dans la formation osseuse et la lyse osseuse de l'os alvéolaire sont au nombre de quatre : les ostéoblastes, les ostéocytes, les ostéoclastes et les cellules bordantes. La matrice osseuse constitue l'environnement de ces cellules.

Nous verrons ensuite le rôle des facteurs de croissance et enfin les phénomènes de cicatrisation et de résorption osseuse.

### **1.7.1 Les cellules osseuses**

Les cellules osseuses sont issues de deux pools différents de cellules souches. Les ostéoblastes, les ostéocytes, et les cellules bordantes sont dérivés de cellules mésenchymateuses locales, appelées cellules ostéoprogénitrices. Les ostéoclastes naissent de la fusion de cellules mononucléées d'origine sanguine, appelées cellules précurseur d'ostéoclastes.

#### **1.7.1.1 Les ostéoblastes**

Ce sont des cellules osseuses responsables de la sécrétion de la substance fondamentale et des molécules de tropocollagène.

La structure est celle d'une cellule prismatique munie d'expansions cytoplasmiques longues et nombreuses. Son organisation correspond à celle d'une cellule d'activité intense, élaborant et sécrétant des substances protéiques. Cellule à noyau rond et nucléole volumineux, présence de nombreux organites de synthèse protéique au sein du cytoplasme.

Les ostéoblastes élaborent les fibres de collagène puis la substance fondamentale sous forme de lamelles ostéoïdes (substance pré-osseuse) qui se minéraliseront une dizaine de jours plus tard. Ils jouent un rôle essentiel dans la phase de minéralisation.

Ils sont groupés le long d'une plage de tissu osseux préexistant, en bordure pseudo-épithéliale dite « ostéoïde ».

#### **1.7.1.2 Les ostéocytes**

Ce sont des cellules osseuses (dérivées des ostéoblastes) enfermées dans une lacune osseuse (ostéoplaste) qui assurent le renouvellement de la matrice et jouent un rôle dans les échanges calciques (entre le tissu osseux et le sang)

La structure cellulaire est fusiforme et son corps envoie des expansions dans tout le système

canaliculaire. Le noyau est ovalaire. Leur activité cellulaire est ralentie, ainsi le cytoplasme contient les mêmes organites que celui des ostéoblastes mais en moins grande quantité. Les expansions présentent peu d'organites, et sont en relation avec les cellules bordantes.

Les fonctions sont le renouvellement et la maintenance de la matrice osseuse.

Ils assurent le transport des nutriments et les échanges entre la substance osseuse et le sang grâce à leurs nombreux prolongements intra-canaliculaires et participent ainsi au métabolisme phosphocalcique général.

Les ostéocytes se trouvent enfermés dans l'os, qu'ils ont eux-mêmes élaboré, au sein d'une lacune osseuse appelée ostéoplaste où ils sont baignés par du liquide interstitiel.

### **1.7.1.3 Les cellules bordantes**

Ce sont des cellules mononucléées, minces, plates et allongées ; elles couvrent la plupart de toutes les surfaces osseuses du squelette adulte lorsque celles-ci ne sont pas en remaniement, c'est-à-dire en apposition ou, en résorption osseuse. **(147)**

Les cellules bordantes voisines sont en relation entre elles, ainsi qu'entre les ostéocytes voisins grâce à des « gap junctions ». Les cellules bordantes réalisent une barrière sélective entre l'os et les autres compartiments du liquide extracellulaire et/ou, régularisent la croissance des cristaux d'hydroxyapatite dans l'os. Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos. Elles possèdent peu d'organites et sont donc métaboliquement peu actives. Ces cellules sont susceptibles de redevenir des ostéoblastes actifs.

Sous l'action de certaines hormones, comme la parathormone, les cellules bordantes peuvent changer de forme et ainsi permettre l'accès des cellules ostéorésorbantes à la matrice minéralisée. **(136)**

### **1.7.1.4 Les ostéoclastes**

**(102)**

Ce sont des cellules osseuses multinucléées qui jouent un rôle essentiel dans la résorption du tissu osseux.

L'ostéoclaste est placé entre un capillaire et la travée osseuse qu'il résorbe.

La morphologie traduit une polarité fonctionnelle. Ainsi la face en rapport avec la substance osseuse est garnie de microvillosités formant une bordure en brosse en Microscopie Optique. Une « zone claire » entoure la bordure en brosse et délimite un espace appelé chambre de résorption. Cette chambre de résorption, comprise entre l'os et l'ostéoclaste, est rendue hermétique par l'existence de microfilaments d'actine dans la zone claire.

La cavité creusée aux dépens de l'os s'appelle la lacune de Howship. Le cytoplasme contient beaucoup de lysosomes, de mitochondries, et de vésicules, mais peu d'organites de synthèse.

La fonction de l'ostéoclaste est de résorber la matrice au cours des remaniements osseux appelés ostéoclasies. Cette résorption ostéoclastique ne s'intéresse qu'à la fraction minérale de l'os et se réalise en trois phases :

1) Sécrétion d'enzymes protéolytiques provenant de l'appareil de Golgi péri-nucléaire. Les enzymes se dirigent vers la bordure en brosse et elles sont déversées dans la chambre de résorption.

2) Au niveau des mitochondries, l'action de l'anhydrase carbonique fait apparaître des ions  $H^+$  qui à leur tour sont déversés dans la chambre de résorption. L'acidité est à l'origine de la déminéralisation de la surface osseuse et permet l'activation des enzymes protéolytiques nécessaires à la poursuite du phénomène.

3) Les produits de déminéralisation sont inclus dans les cellules, puis ils sont dégradés par l'action des lysosomes. Enfin les produits de dégradation sont largués dans les vaisseaux sanguins voisins.

Les fibrilles de collagène (fractions organiques) exposées seront phagocytées par des cellules mononucléées.

## 1.7.2 La matrice osseuse

Elle entoure les ostéocytes ; c'est une structure dure, extracellulaire qui comprend des sels minéraux, des fibres de collagène et de la substance fondamentale.

### 1.7.2.1 Les sels minéraux

La solidité, la dureté du tissu osseux s'expliquent grâce au fait que le tissu osseux est imprégné de sels minéraux fermement attachés au support organique constitué de fibres de collagène.

Les sels minéraux sont essentiellement des sels de phosphates de calcium surtout sous forme d'hydroxyapatite. Il existe aussi des traces de différents sels de magnésium, de sodium...

La distribution des cristaux d'hydroxyapatite se fait sur les fibres de collagène et entre celles-ci.

### 1.7.2.2 Les fibres de collagène

Elles ont une périodicité de 64 nm (elles s'apparentent à celles du tissu conjonctif). Leur disposition est particulière car elles sont orientées dans l'os lamellaire selon des trajets hélicoïdaux.

La grande résistance de l'os est due non seulement à sa minéralisation mais aussi à l'orientation des fibres de collagène déterminée par les actions mécaniques qui s'exercent sur l'os.

### 1.7.2.3 La substance fondamentale interfibrillaire

Elle baigne les fibres de collagène et sa composition rassemble des glycosaminoglycanes, et des glycoprotéines non collagéniques. La matrice osseuse ménage des cavités appelées ostéoplastes contenant chacune un ostéocyte relié par des canalicules à d'autres ostéocytes.

L'ostéoplaste contient un peu de liquide interstitiel.

### 1.7.2.4 L'eau

Elle est en très faible proportion, 8 à 10 % du volume total du tissu osseux.

### 1.7.2.5 Les fonctions de l'os

En résumé, l'os a une triple fonction :

- Une fonction métabolique : c'est un réservoir métabolique et chimique (homéostasie calcique). Ce processus est sous la dépendance de la régulation hormonale et notamment de l'hormone parathyroïdienne (PTH), de la calcitonine, du calcitriol, des hormones sexuelles et de l'hormone de croissance (GH).
- Une fonction mécanique : il répond aux contraintes et aux déformations en remodelant le tissu osseux.
- Une fonction squelettique de protection : il protège les organes vitaux et la moelle osseuse. Le squelette osseux joue un rôle de soutien pour les muscles et la peau, les reliefs osseux servent de protection en cas de traumatismes.

## 1.7.3 Les facteurs de croissance

Pour favoriser cette croissance osseuse de réparation, les scientifiques ont évalué l'impact des facteurs de croissance associés aux biomatériaux. L'étude des facteurs de croissance est indispensable car les plus récents biomatériaux (non encore commercialisés) les utilisent comme vecteur de croissance osseuse.

Les facteurs de croissance augmentent à la fois le nombre de cellules synthétisant de l'os et la quantité de matrice déposée par chacune d'entre elles. Les concentrés plaquettaires riches en facteurs de croissance, en accélérant la vitesse de cicatrisation et la densité osseuse quand ils sont incorporés à des greffes autogènes, suscitent de grands espoirs en chirurgie osseuse.

### **1.7.3.1 Définition**

Les facteurs de croissance sont synthétisés par les cellules et peuvent après des méthodes de prélèvement et d'extraction des molécules solubles être injectés seuls ou délivrés par un biomatériau, ayant pour but de :

- Stimuler la division cellulaire des cellules voisines, afin qu'elles comblent le défaut osseux. Les facteurs de compétence rendent les cellules compétentes pour la mitose (passage de la phase de quiescence G0 à la phase G1). Les facteurs de progression sont nécessaires à l'induction de la mitose.
- Encourager la différenciation de cellules souches de manière spécifique, ce sont les facteurs de différenciation.
- Stimuler l'angiogenèse.
- Servir de facteurs chimiotactiques pour certaines cellules spécifiques.

### **1.7.3.2 Propriétés générales**

Les facteurs de croissance sont des peptides naturels de poids moléculaire peu élevé (de 6 à 30 kDa). Ils sont captés par des récepteurs spécifiques (récepteur tyrosine kinase ou sérine-thréonine kinase), situés dans les cellules cibles, qui reçoivent le message biochimique à travers la membrane plasmique par transduction transmembranaire du signal. Ils peuvent avoir une action endocrine locale, paracrine ou autocrine. Les facteurs de croissance sont des polypeptides naturels, diffusant généralement dans la zone locale des cellules qui les sécrètent. Leur mode de diffusion est essentiellement autocrine (liaisons aux récepteurs du type cellulaire qui les sécrètent) ou paracrine (liaisons aux récepteurs d'un type cellulaire différent situé à proximité), rarement endocrine.

URIST a isolé en 1965 la première protéine morphogénétique, et a défini le terme d'ostéo-induction.

Chez l'Homme, un facteur est validé par sa biocompatibilité, son innocuité d'utilisation et son aptitude à traiter les séquelles chirurgicales de pathologies du tissu osseux ou à permettre ultérieurement la pose d'implants endo-osseux.

Le but à atteindre étant une régénération tissulaire, celle-ci n'est obtenue qu'une fois la matrice totalement résorbée et remplacée par de l'os néoformé : c'est l'ostéotransduction.

Les facteurs de croissance osseuse les plus importants sont : le PDGF, les TGF's, les BMP's, l'EGF, les IGF's, les FGF's, et les facteurs autogènes.

### **1.7.3.3 Facteurs de croissance ostéoinducteurs**

A/ Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)

Les résultats des études ne permettent pas d'affirmer si ce facteur favorise la régénération et/ou la résorption osseuse. C'est un facteur de compétence. PDGF possède un effet mitogène, et un effet chimiotactique sur les cellules souches mésenchymateuses, mais aussi sur les ostéoblastes et sur les fibroblastes. **(105, 229)**

Sur le modèle animal, une simple application de PDGF sur des lésions parodontales du singe augmente la hauteur d'os alvéolaire et chez le chien beagle **(194)**, PDGF en combinaison avec une membrane permet d'obtenir une augmentation d'os et de ligament parodontal **(169)**. PDGF combiné à IGF-1 induit, à certaines doses, un accroissement osseux après un traitement parodontal et une augmentation de la formation d'os péri-implantaire au niveau crestal de manière significative avec une membrane PTFE-e **(17)**. Une autre étude sur le chien a montré un gain d'os au niveau apical de l'implant sans membrane. **(140)**

## B/ Transforming Growth Factors (TGF's)

Superfamille de facteurs de croissance et de différenciation. Nous y retrouvons le TGF- $\alpha$ , le TGF- $\beta$  et la BMP (Bone Morphogenetic Protein).

TGF- $\alpha$  rentre en compétition avec l'EGF (epidermal growth factor) du fait de son homologie à 42 %. Il stimule les cellules épithéliales et endothéliales.

TGF- $\beta$  apparaît comme étant un régulateur majeur de la réplication et de la différenciation cellulaire, cicatrisation tissulaire et la régénération osseuse.

TGF- $\beta_1$  et TGF  $\beta_2$  sont sécrétés par les ostéoblastes dans la matrice osseuse.

TGF- $\beta_1$  est huit fois plus abondant que TGF- $\beta_2$ .

TGF- $\beta$  bloquerait les stades de la différenciation tardive de l'ostéoblaste et diminuerait la différenciation ostéoclastique **(64)**.

La stimulation de TGF- $\beta$  diminue l'activité de la phosphatase alcaline et la minéralisation de la matrice osseuse **(10)**.

Ces effets sont potentialisés par PDGF et IGF.

TGF- $\beta$  appliqué dans le même temps que la pose d'un implant dentaire augmente l'ostéointégration **(213)**.

## C/ Les BMP

Ce sont des protéines non collagéniques de la matrice osseuse, qui représentent 10 % des protéines totales de l'os (les 90 % restant sont le collagène de type I, II, III, V et XI).

De nombreuses études montrent que ces facteurs influencent le développement et le fonctionnement de tous les types cellulaires. Ils interviennent dans la cicatrisation osseuse (induction d'os).

Les BMP's (Bone Morphogenetic Proteins) ont une potentialité inductrice ; elles interviennent sur la différenciation de cellules souches mésenchymateuses. De récentes avancées montrent l'intérêt des sources autologues de facteurs de croissance, en particulier plaquettaires, dans la réparation osseuse **(125, 137)**.

En effet, les BMP-2 et BMP-7 sont connues pour leur pouvoir ostéoinducteur et la rhBMP-2 (BMP-2 recombinante humaine) a été utilisée avec succès en implantologie. Or BMP-2 et TGF- $\beta_2$  interagissent pour stimuler la prolifération et la différenciation des cellules souches ostéoblastiques. Cette dernière observation montre tout l'intérêt d'un ajout de TGF- $\beta$  d'origine plaquettaire pour favoriser la cicatrisation osseuse lors de chirurgie pré-implantaire ou de pose d'implants.

Deux approches d'utilisation **(81)** :

- préfabrication de greffons osseux vascularisés qui seront ensuite implantés. Ces facteurs de

différenciation induisent la formation de tissu osseux, à partir d'un tissu mésenchymateux non minéralisé (par exemple musculaire) par stimulation des cellules souches.

- En thérapie génique, un adénovirus porteur du gène de la BMP peut modifier le capital génétique des cellules de l'hôte (dont les ostéoblastes) et, ainsi, promouvoir la synthèse de la BMP par les cellules transfectées.

Les BMP's possèdent des effets chimiotactiques sur les ostéoblastes humains et sur les cellules ostéoprogénitrices de la moelle osseuse humaine.

La BMP-3, chez les primates adultes, initie l'ostéogenèse. La BMP-4 stimule la prolifération, l'expression de la phosphatase alcaline et du collagène dans des cultures primaires ostéoblastiques de calvaria de rats.

En chirurgie implantaire, la vitesse d'ostéointégration des implants est augmentée quand on utilise les BMP's à l'aide d'une matrice porteuse **(23)**. L'application de BMP-7 avec un os d'origine bovin dans des élévations de sinus en même temps que la pose d'implants a montré un accroissement de la formation osseuse et une augmentation de la vitesse d'ostéointégration des implants par rapport à l'utilisation d'un substitut osseux seul **(236)**. Une autre étude pilote avec du BMP-7 conduit dans des élévations de sinus n'a pas été concluante **(94)**.

#### D/ Epidermal Growth Factor (EGF)

Il est structurellement proche du TGF- $\beta$ . **(64)**

In vitro, ses effets favorables sont la stimulation de la synthèse d'ADN et la croissance des cellules épithéliales, endothéliales et mésodermiques. Les effets défavorables sont représentés par la stimulation de la production de prostaglandines et l'induction d'une résorption osseuse sur des modèles de culture de calvaria de souris. **(222)**

EGF a une action directe sur les tissus dentaires. **(230)**

#### E/ Insulin-Like Growth Factors (IGF's)

Les IGF ont des similarités biochimiques et fonctionnelles avec l'insuline. **(191)**

Leurs rôles in vitro est d'augmenter la synthèse d'ADN des ostéoblastes et la formation de la matrice osseuse. IGF-1 et IGF-2 stimulent la prolifération des ostéoblastes et permettent d'augmenter le nombre de cellules capable de synthétiser la matrice osseuse **(202)** et d'accroître la masse osseuse en augmentant la production de collagène **(216)**.

La production des IGF's semble dépendre de PTH et de l'hormone de croissance (GH).

IGF-1 inhibe la dégradation de collagène via l'inhibition de l'expression de la collagénase par les ostéoblastes.

Les IGF's ont été identifiés comme de puissants mitogènes pour différents types cellulaires lorsqu'ils agissent avec PDGF et EGF. IGF-1 a un effet chimiotactique sur les ostéoblastes en culture quelle que soit la dose alors que IGF-2 n'agit qu'à de faibles concentrations. IGF-1 interviendrait sur la différenciation en augmentant l'expression des sialoprotéines osseuses et des ostéopontines.

IGF-1 est régulé par la réponse du tissu inflammatoire durant la réparation d'une fracture et IL-1 accroît la production des IGF's.

En implantologie, l'association d'IGF-1, de TGF- $\beta$  et de BMP's augmente la formation osseuse autour des implants. La combinaison de IGF-1/PDGF montre une augmentation osseuse autour des implants et un accroissement de la moyenne de contact osseux des implants placés dans les alvéoles déshabitées.

#### F/ Fibroblast Growth Factors (FGF's)

Ils ont la faculté de promouvoir la croissance des fibroblastes. C'est un facteur de compétence, car il

stimule les cellules quiescentes (passage de la phase G0 à la phase G1). (36)

FGF-1 possède une action angiogénique et FGF-2 est un puissant facteur de cicatrisation osseuse qui peut être utilisé en clinique. L'administration continue de FGF-2, chez le rat, entraîne une augmentation de la prolifération des ostéoblastes et une néo-formation osseuse. (139)

#### G/ Facteurs autogènes

##### a) Les concentrés plaquettaires

- Le PRP (**Platelet-Rich Plasma**)
- Le PRF (**Platelet-Rich Fibrin**)

#### (67)

Le PRF (Platelet Rich Fibrin) appartient à une nouvelle génération de concentrés plaquettaires, utilisés comme adjuvants chirurgicaux. Nous pouvons y associer les colles de fibrine et les cPRP (concentrated Platelet Rich Plasma).

En effet, la fibrine voit l'architecture de son assemblage tridimensionnel profondément perturbée par la plupart des modes de polymérisation artificielle mis en oeuvre en clinique, en particulier par l'ajout massif de thrombine bovine. Seule la polymérisation lente issue du PRF semble actuellement se rapprocher d'une matrice de fibrine physiologique, et donc naturellement plus efficace pour la migration et la prolifération cellulaire, et donc pour la cicatrisation.

##### b) Les interleukines

Les interleukines sont des cytokines (action sur la cicatrisation osseuse) spécifiques produites entre autres par les macrophages activés et les fibroblastes. Parmi celles-ci, l'IL-1 est une des plus importantes concernant le remaniement osseux.

##### c) Le tumor necrosis factor- $\alpha$

Le TNF- $\alpha$  est produit par les macrophages activés en réponse à une agression, mais aussi par les monocytes. Il stimule la résorption osseuse, en inhibant l'activité ostéoblastique, en synergie avec IL-1. C'est un puissant agent chimiotactique qui module la synthèse de collagène, des collagénases et des prostaglandines.

##### d) Les prostaglandines

Les prostaglandines, et particulièrement celles de la série E, semblent jouer un rôle dans la régénération osseuse. Ils ont des effets sur la résorption osseuse in vitro et sur le modelage et le remodelage osseux in vivo. L'administration de PGE-1 induit la formation d'os périosté et intervient sur les tissus mous au niveau du site cicatriciel des fractures. PGE-2 augmente la vitesse du remodelage osseux en stimulant la formation et la résorption.

##### e) Les amélogénines

Il s'agit des protéines majeures produites par les améloblastes servant à la maturation de l'émail et à la différenciation d'odontoblastes lors du processus de formation de la dent.

Il a été démontré que l'application des dérivés de matrice amellaire sur la surface radiculaire, débridée et préalablement conditionnée, favorise la formation d'une nouvelle attache conjonctive avec un os nouveau (99). Cette nouvelle attache est caractérisée par la présence de ciment acellulaire avec insertion de fibres de collagène et d'os néoformé.

## H/ Association de facteurs de croissance

Les facteurs de croissance osseux et les cytokines interviennent rarement seuls sur la prolifération des ostéoblastes mais plutôt en association avec d'autres facteurs de croissance. De nombreuses études ont montré que les associations de facteurs de croissance pouvaient stimuler la régénération osseuse (80).

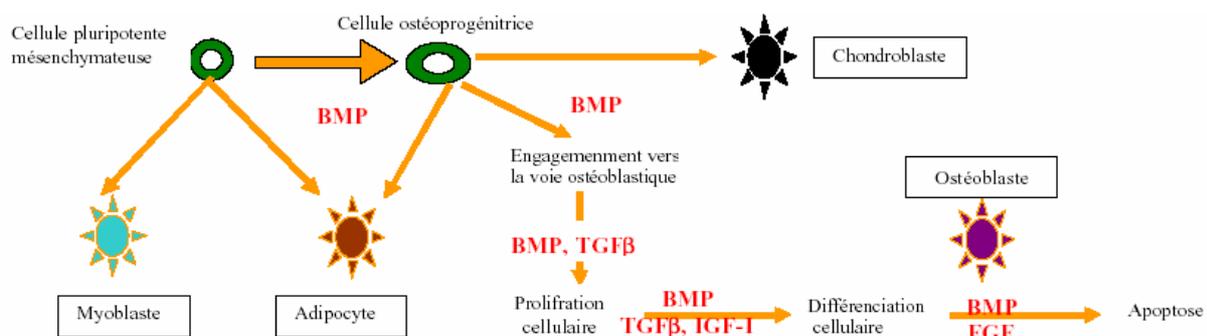
De nombreuses combinaisons ont été essayées aussi bien in vivo qu'in vitro. Les résultats sont variables et dépendent des facteurs de croissance associés et de la matrice utilisée (152). En implantologie orale, les études réalisées (145) ont montré des résultats intéressants, mais encore limités.

Les résultats des études in vivo semblent montrer que les facteurs ont tendance à se potentialiser (66).

## I/ Action des facteurs de croissance sur la régénération osseuse

Les facteurs de croissance représentent une véritable innovation dans le domaine de la régénération osseuse. Ils permettent de favoriser et d'accélérer la cicatrisation osseuse. En odontologie, le champ d'application des facteurs de croissance est celui de la régénération osseuse guidée. Il comprend donc les défauts osseux, consécutifs à une pathologie des maxillaires, l'aménagement de futurs sites implantaire et du volume osseux autour d'implants.

Les ostéoblastes sont les cellules responsables de la synthèse et de la minéralisation de la matrice osseuse extracellulaire sécrétée au cours de la croissance du squelette, du renouvellement de la matrice osseuse chez l'adulte et de la réparation osseuse. Elles proviennent de la division et de la différenciation de cellules souches mésenchymateuses présentes chez l'adulte dans le stroma médullaire et capables de se différencier en cellules cartilagineuses, osseuses, musculaires, ou adipocytaires sous l'induction de certains gènes et de facteurs locaux et systémiques. (117)



*Figure 1. Facteurs de croissance contrôlant l'ostéogenèse d'après GAREL, 2004.*

A l'intérieur d'un greffon autogène, PDGF et TGF- $\beta$ , libérés des plaquettes enchâssées dans le caillot sanguin, initient une néovascularisation et stimulent la prolifération des cellules ostéocompétentes du greffon. Après 3 jours, les capillaires perilésionnels échafaudent un treillis vasculaire qui pénètre dans le greffon. Les cellules souches et les ostéoblastes, sous l'action de PDGF et TGF- $\beta$ , prolifèrent et synthétisent une nouvelle matrice osseuse. PDGF stimule la mitose des cellules souches de la moelle osseuse et des ostéoblastes endostés et induit leur prolifération. TGF- $\beta$  initie la prolifération et la différenciation des préostéoblastes en ostéoblastes matures mais aussi des fibroblastes. Les macrophages sont attirés vers le greffon, par l'action de PDGF et par une différence de gradient chimique entre le greffon et les tissus environnants, et jouent un rôle de régulateur de la phase inflammatoire en libérant des facteurs de croissance. Comme l'activité de

PDGF diminue, il est remplacé par MDGF (*macrophage-derived growth factor*) et les facteurs de croissance angiogéniques qui sont aussi libérés par les plaquettes. Aux environs de la 2<sup>ème</sup> semaine, les capillaires ont envahi le greffon et les ostéoblastes produisent, par mode autocrine, TGF- $\beta$  qui entretient le processus de cicatrisation et participe à la formation d'un nouvel os immature qui sera remodelé et remplacé par de l'os lamellaire.

### 1.7.4 Le remaniement ou remodelage osseux

Le tissu osseux, à la différence des autres types de tissus conjonctifs spécialisés, se caractérise par sa capacité à se renouveler. Le cycle de remodelage osseux permet le remplacement de l'os ancien par de l'os nouveau, mais il ne concerne qu'une fraction de la surface osseuse, environ 20 %.

Ce cycle peut être considéré comme la succession dans le temps d'une phase de quiescence, d'une phase d'activation, d'une phase de résorption, d'une phase d'inversion suivie d'une phase d'apposition. La totalité des cellules impliquées sur un site en remodelage constitue une BMU (unité multicellulaire de base). Nous détaillerons ci-dessous les 7 étapes de ce cycle :

#### 1) Phase de quiescence

80 % de la surface osseuse trabéculaire adulte est inactive. Cette phase se caractérise par la présence sur la surface osseuse de cellules bordantes recouvrant cette dernière.

#### 2) Phase d'activation

Elle correspond au recrutement d'ostéoclastes provenant de la prolifération et de la fusion de cellules précurseurs. Les ostéoclastes reconnaissent une zone particulière de la surface osseuse, destinée à être résorbée, et y adhèrent. L'attraction des préostéoclastes se fait par chimotactisme.

#### 3) Phase de résorption

Elle correspond à l'activité des ostéoclastes qui résorbent l'os en creusant des lacunes de Howship caractéristiques, grâce à la libération de vacuoles renfermant entre autre diverses enzymes et des ions H<sup>+</sup>.

#### 4) Phase d'inversion

C'est la phase de transition entre la résorption ostéoclastique et l'apposition ostéoclastique. Les ostéoclastes se détachent de la paroi osseuse, au fond de la lacune apparaît une ligne cémentante (matrice très minéralisée riche en glycosaminoglycanes) témoignant de l'activité passée de résorption. C'est au cours de cette phase d'inversion que s'effectue et se transmet le signal inducteur de la phase de formation osseuse. Ce signal doit être émis et transmis localement, de façon à provoquer une ostéogenèse.

#### 5) Phase d'apposition 1 : synthèse de la matrice ostéoïde

#### 6) Phase d'apposition 2 : Minéralisation de la matrice

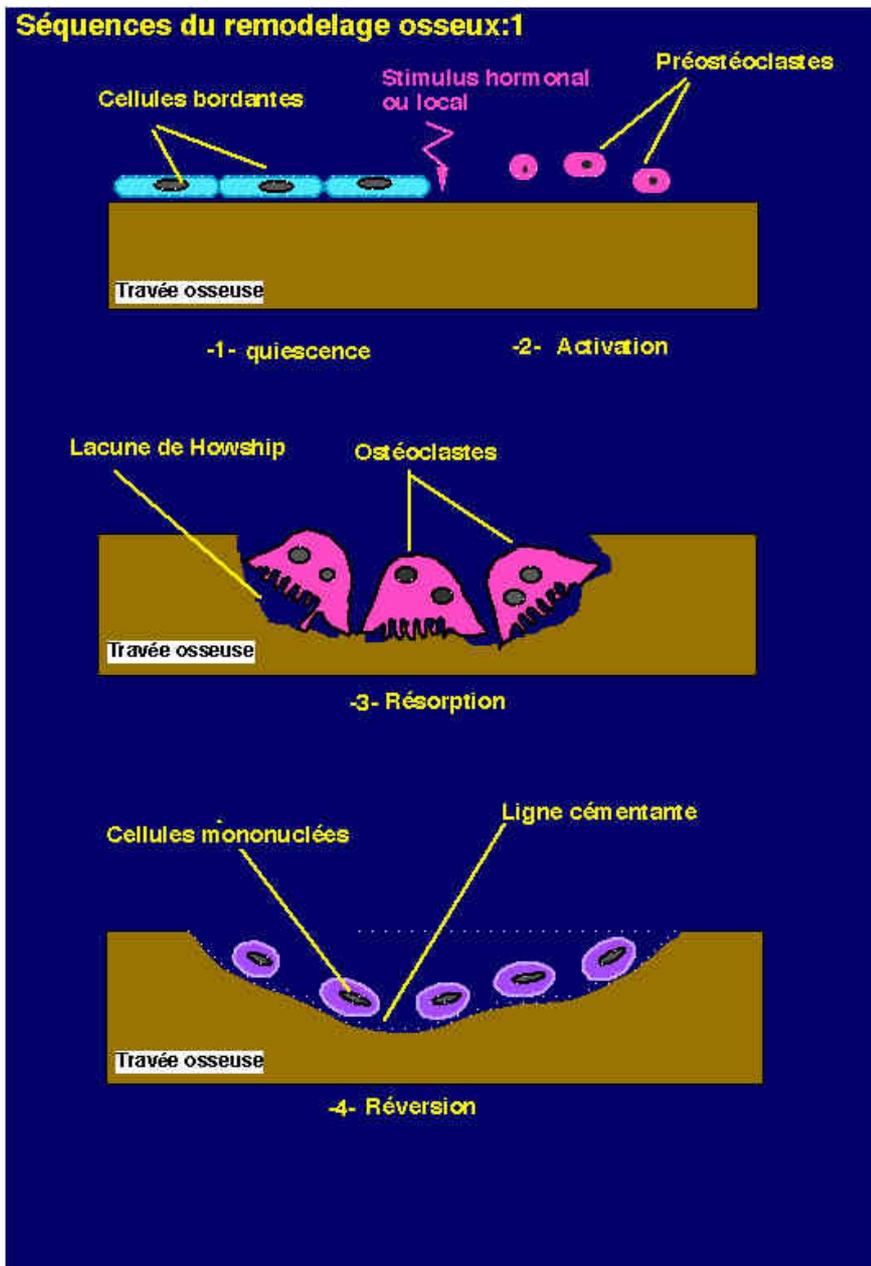
Elles sont caractérisées par le recrutement d'ostéoblastes, la synthèse et la minéralisation du tissu ostéoïde. A la fin de cette phase, la lacune est comblée par de l'os jeune et la surface osseuse retourne à l'état de quiescence.

#### 7) Phase de quiescence

Elle est caractérisée par le recrutement d'ostéoblastes, la synthèse et la minéralisation du tissu ostéoïde. A la fin de cette phase, la lacune est comblée par de l'os jeune et la surface osseuse

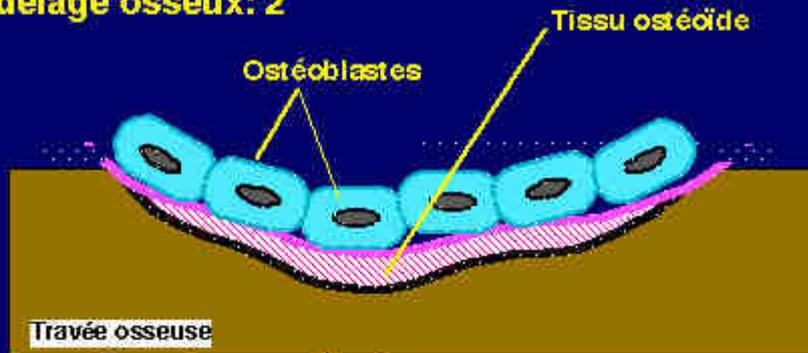
retourne à l'état de quiescence.

La durée du cycle est d'environ 3 mois. Chez l'adulte jeune, la phase de cicatrisation dure 20 jours et celle de formation environ 70 jours.

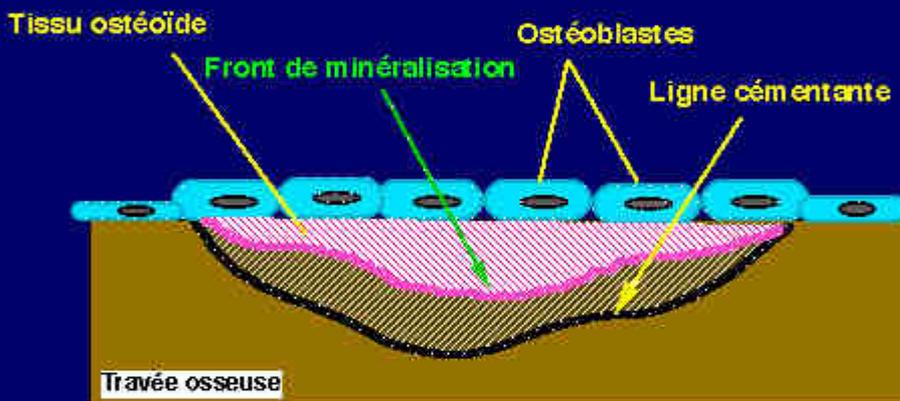


*Figure 2. Remodelage osseux (1) d'après la faculté de Médecine de Saint-Etienne (77)*

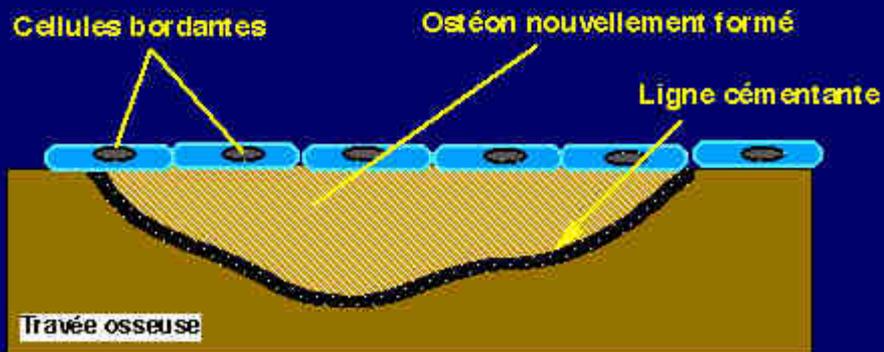
## Remodelage osseux: 2



-5- Formation: première étape:  
phase de synthèse de la matrice ostéoïde



-6- Formation: deuxième étape:  
phase de minéralisation de la matrice



-7- Quiescence

Figure 3. Remodelage osseux (2) d'après la faculté de Médecine de Saint-Etienne (78)

## 1.7.5 Le phénomène de cicatrisation physiologique

L'application clinique de ce phénomène de remodelage s'illustre lors des suites d'une extraction. Les différentes étapes de la cicatrisation alvéolaire dans le cadre de la résorption physiologique sont les suivantes :

- 1) Phase vasculo-sanguine : formation puis rétraction du caillot.
- 2) Phase cellulaire : formation d'un granulome inflammatoire.
- 3) Phase de détersion : clivage entre les tissus sains et nécrosés.
- 4) Phase de réparation : mise en place d'un bourgeon charnu et d'une néovascularisation.
- 5) Cicatrisation muqueuse : bourgeon charnu en place et mitoses épithéliales en cours.
- 6) Maturation secondaire du bourgeon charnu : cicatrisation conjonctive et ossification endo-conjonctive

Le remodelage osseux se fait par les ostéoclastes et les ostéoblastes. Cela aboutit à l'adoucissement des crêtes et des septas interdentaires avec résorption de la lamina dura. L'os non lamellaire primaire devient un os lamellaire secondaire, compact ou spongieux entre 6 et 7 mois après l'avulsion.

- 7) Résorption alvéolaire achevée

Les biomatériaux de substitution osseuse placés dans l'alvéole juste après l'extraction ont pour but de freiner cette résorption et de conserver la hauteur des crêtes initiales.

L'os alvéolaire se modifie après la perte de dents, c'est le phénomène de résorption ostéoclastique. Elle est très active les premiers mois de la cicatrisation osseuse. La résorption due à l'âge intervient surtout au niveau de l'os basal.

Au niveau mandibulaire, la résorption crestale antérieure est 4 fois plus rapide que celle du maxillaire. La résorption est plus rapide en lingual (on parle de résorption centrifuge).

La crête perd ainsi de la hauteur et voit le canal dentaire se rapprocher de son bord crestal.

Au niveau maxillaire, la résorption est plus importante en vestibulaire (cette fois, résorption centripète) et la perte de hauteur limite le volume osseux sous-sinusien, phénomène amplifié par la pneumatisation des sinus maxillaires après la perte dentaire. **(59)**

## 1.7.6 Réparation osseuse et biomatériaux

La réparation osseuse au contact de substituts osseux diffère selon la biocompatibilité, les caractéristiques de surface et la chimie du matériau. Les biomatériaux peuvent être divisés en matériaux biotolérants, qui sont encapsulés dans un tissu conjonctif fibreux, bioinertes, qui permettent un contact osseux (ostéointégration) et bioactifs, qui assurent une liaison chimique avec l'os et qui peuvent être résorbables ou non. **(200)**

La résorption et la réparation osseuse seront causes d'indication de greffes osseuses associées ou non à des biomatériaux de substitution osseuse avant la pose d'implants.

Il est avéré **(66)** que dans le cas de défauts osseux de volume réduit, la cicatrisation naturelle aboutit à une régénération. Par contre, lorsque la perte de substance à gérer est trop importante (volume supérieur à 1cm<sup>3</sup>) **(204)** et, surtout, si elle n'est plus entourée de murs osseux, il se produit une

réparation aboutissant en partie à un tissu cicatriciel fibreux qui n'est pas pathologique, mais qui ne possède pas les propriétés biologiques, physiques et mécaniques du tissu osseux originel.

Il existe trois principes de cicatrisation parodontale :

- \* Substitution osseuse (remplacement du biomatériau par de l'os)
- \* Régénération osseuse (ad integrum)
- \* Réparation osseuse (rétablissement des fonctions)

Poser l'indication de greffe osseuse nécessite de faire le diagnostic précis des volumes osseux existants ou à reconstituer et d'évaluer les possibilités thérapeutiques. Les classifications reconnues par la profession permettent à des praticiens d'échanger des informations objectives et ainsi de mieux juger des résultats obtenus en fonction de la méthode et non de la pratique subjective.

Bien sûr, il faudra s'aider de clichés radiographiques, examens complémentaires indispensables.

L'indication et l'interprétation des résultats sont réalisées par l'étude du panoramique dentaire, mais surtout par l'étude tomодensitométrique (TDM) osseuse qui apporte de meilleurs résultats quantifiés en millimètres. Ces examens réalisés en préopératoire sont des éléments diagnostiques fondamentaux. L'étude TDM se fait par deux séries de coupes :

- Des coupes axiales, dans le plan palatin, de préférence tous les 2 mm, qui sont susceptibles d'apprécier le volume osseux disponible dans le sens vestibulo-palatin.
- Des coupes coronales directes perpendiculaires au plan palatin, qui étudient l'épaisseur de l'os alvéolaire entre la crête alvéolaire et le plancher des fosses nasales et les sinus maxillaires.

## *2- Classification des biomatériaux*

### **2.1 Cahier des charges du biomatériau idéal**

Les substituts osseux doivent répondre aux multiples critères d'un cahier des charges très exigeant. En premier lieu, ils doivent être biocompatibles. Cette propriété élémentaire a pourtant fait défaut à certains biomatériaux qui ont connu une courte carrière commerciale. Le biomatériau doit être ostéoconducteur, c'est-à-dire qu'il doit permettre la colonisation cellulaire puis la repousse osseuse. L'idéal serait qu'il puisse induire cette repousse osseuse. Certains laboratoires de recherche auraient mis cette propriété en évidence chez l'animal, très récemment. Si le substitut doit être utilisé en zone de contrainte ou de charge il doit posséder de bonnes propriétés mécaniques. Il doit, dans la mesure du possible, être résorbable à moyen terme pour éviter qu'il ne constitue au long cours un

corps étranger dans l'organisme. Il doit être d'un point de vue pratique facile à travailler (possibilité de le couper, scier, visser...) et aisément conservable pour faciliter sa gestion et sa mise en œuvre. Enfin ces biomatériaux doivent être de coût accessible, mais ce dernier aspect matériel sera bientôt pris en compte par les pouvoirs publics par la détermination d'un tarif opposable (T.I.P.S). **(134)**

Le substitut osseux idéal est un biomatériau ayant des propriétés mécaniques proches de l'os, pouvant être à la fois sûr, efficace et disponible.

La sécurité d'un biomatériau repose sur la qualité de sa reproductibilité, sur sa biocompatibilité, et sur l'absence de toxicité de ce biomatériau ainsi que ses produits de dégradation. Une notion essentielle est aussi sa facilité de préparation et de mise en place, évitant au maximum la contamination extemporanée. Le matériau est au mieux stérile avant l'injection in situ.

L'évaluation de cette sécurité est essentielle et doit être effectuée avant l'étape de l'évaluation de sa biofonctionnalité chez l'animal. Elle repose sur l'application de normes reconnues. Outre les études de mutagénicité et de carcinogénicité, la recherche des réactions de l'hôte vis-à-vis du biomatériau nécessite une analyse approfondie de la réaction inflammatoire (présence de cellules géantes, interposition de tissus conjonctifs entre biomatériau et tissus de l'hôte...).

L'efficacité d'un substitut osseux repose sur des résultats cliniques à court, moyen et long terme. **(5)**

Nous pouvons rajouter ces deux critères **(246)** :

- Bioactif (liaisons chimiques avec le tissu osseux)

Il est essentiel d'obtenir la meilleure liaison entre le substitut et l'os pour assurer en premier lieu son maintien, puis son envahissement par des cellules osseuses de l'organisme.

- Taille optimale de la particule en fonction de l'utilisation.

Les fabricants mettent sur le marché de multiples formes de présentation des biomatériaux de substitution osseuse.

Pour chaque biomatériau, les fabricants doivent présenter une carte d'identité et tableau de synthèse avec au moins :

- Méthode de synthèse de préparation et étapes offrant une stérilisation optimale,
- Composition chimique (formule),
- Pureté,
- Présentations,
- Applications, utilisation,
- Structure cristalline,
- Porosité (micro/macro),
- Date de péremption.

Les critères ci-dessous sont plus proches de la clinique, c'est-à-dire de notre pratique quotidienne :

- Propriétés mécaniques (résistance à la compression, à l'écrasement),
- Propriétés physiques (radio-opacité, moulable ou non, hydrophylie),
- Propriétés biologiques (hémostatique, greffable avec des antibiotiques ou des facteurs de croissance, toxicité, biocompatibilité),
- Indications,
- Contre-indications générales, locales.

Les éléments suivants sont essentiellement destinés aux scientifiques pour la Recherche Biomédicale :

- Charge électrique,

- Interconnections,
- Surface spécifique,
- Densité ou poids,
- Contaminants,
- PH extractible,
- Dissolution.

On distingue deux catégories de biomatériau selon les relations qui s'établissent entre le biomatériau et le tissu osseux.

- Les matériaux « biotolérés » (exemple : polyméthylméthacrylate ou l'hydroxyapatite dense) dont l'incorporation à l'os s'effectue par l'intermédiaire d'une couche fibreuse.
- Les matériaux bioactifs (les céramiques à base de phosphate de calcium, les bioverres, les carbonates de calcium...) établissent un lien direct avec l'os sans tissu fibreux intermédiaire. Cette définition est celle de l'**ostéointégration** (principe utilisé en implantologie), d'un point de vue plus biophysique, lorsqu'on implante ces matériaux dans un site osseux, l'énergie physique nécessaire à leur extraction est forte pour les matériaux bioactifs et faible pour les matériaux biotolérés. (54)

## **2.2 Classification des greffons**

Cette classification a été établie à partir de l'article de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale sur les biomatériaux et du rapport de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, qui sont à ce jour les derniers articles de référence sur ce domaine.

On distingue parmi les greffes de biomatériaux de substitution osseuse :

- Les greffes de **matériaux biologiques** dont les greffes de tissu osseux et de produits biologiques.
- Les greffes de **matériaux synthétiques** (céramiques et polymères) et **hémisynthétiques** (d'origine animale avant transformation).

### 2.2.1 Les greffes de matériaux biologiques

#### 2.2.1.1 greffes de tissu osseux

(196)

A/ Autogreffe

La greffe autogène est constituée d'os ou de moelle prélevé d'une partie du corps du patient à partir d'un os intra-oral ou extra-oral. Elle est transférée sur une autre partie, autrement dit c'est un transplant.

Les greffons d'os spongieux comportent beaucoup d'ostéoblastes qui favorisent une ostéogenèse rapide et se résorbent rapidement et dans une grande proportion.

Les greffons d'os cortical plus stables et plus résistants dans le temps sont de grands fournisseurs de protéines ostéoinductrices, décrites sous le nom générique de BMP ou Bone Morphogenetic Protein (famille des facteurs de croissance TGF- $\beta$  sauf BMP-1).

Seules les cellules à moins de 300  $\mu\text{m}$  d'une source vasculaire survivront et donneront une capacité ostéogénique, le reste du greffon sera ostéoconducteur et ostéoinducteur, par la libération de

protéines contenues dans la matrice osseuse. Le transplant subira une ostéoclasie suivie d'une recolonisation par des cellules ostéoblastiques (« creeping substitution » ou substitution rampante) **(138)**

Les avantages essentiels par rapport aux xénogreffes et allogreffes sont l'absence de risque de contamination, excepté ceux transmis par des fautes d'asepsie pendant l'intervention, la parfaite biocompatibilité et l'absence de risque de réaction immunologique. Un autre avantage est que la présence d'une membrane n'est pas obligatoire.

Les inconvénients majeurs sont :

- La quantité d'os « limitée »,
- Le 2<sup>ème</sup> site opératoire,
- L'ankylose des racines dentaires à proximité,
- La résorption radiculaire par contact direct entre les cellules osseuses et racines dentaires.

B/ Allogreffe

**(6)**

Elles sont aussi appelées greffes allogènes ou homogreffes : greffe entre membres génétiquement différents d'une même espèce. Il s'agit d'os prélevé dans les 24 heures de façon aseptique sur des cadavres frais et conservé dans des banques d'os.

Protocole de préparation :

- Exclusion des donneurs appartenant à des groupes à risque,
- Examen médical et social complet des donneurs,
- Recherche du VIH,
- Cultures sanguines,
- Sérologie hépatite et syphilis,
- Etude des ganglions lymphatiques,
- Histopathologie du tissu donneur.

a) L'os lyophilisé

L'os lyophilisé est un os qui a subi une congélation associée à une déshydratation, supprimant ainsi toute cellule vivante, donc tout potentiel antigénique.

Le tissu osseux spongieux ou corticospongieux prélevé est dégraissé, coupé en copeaux, cultivé pour exclure la contamination bactérienne, lavé dans l'éthanol pur, et congelé à très basse température. L'os peut ensuite être ou non déminéralisé dans l'acide chlorhydrique (pH 0,6). Il est ensuite lavé plusieurs fois, réduit en particules et stocké sous vide. Le procédé de congélation à sec réduit l'antigénicité de cet os allogène. La stérilisation est assurée par rayonnement gamma.

Ce matériau est disponible sous plusieurs granulométries (250 à 750 µm), sa conservation est facile pendant plusieurs années sans altération de sa qualité.

Avant son utilisation, l'os doit être reconstitué par immersion pendant une dizaine de minutes dans du liquide physiologique. Pour accélérer l'incorporation du greffon, on peut l'imbiber de sang.

\* L'os lyophilisé non décalcifié ou Freeze Dry Bone Allograft (FDBA)

**(27, 58)**

D'abord congelé à -197°C dans l'azote liquide pendant 4 semaines, il subit ensuite le procédé de lyophilisation qui élimine jusqu'à 95 % de la teneur en eau de l'os.

Cette technique (congélation et lyophilisation) détruit la totalité des cellules vivantes et supprime tout le potentiel antigénique de l'os tout en lui préservant son système enzymatique.

Ce substitut osseux a un pouvoir ostéoconducteur sans libérer de BMP ostéoinductrices.

\* L'os lyophilisé décalcifié ou Decalcified Freeze Dry Bone Allograft (DFDBA)

L'os est préparé dans les mêmes conditions que précédemment puis il est déminéralisé par une série d'opérations complexes. Il est ensuite recongelé et relyophilisé. **(124)**

C'est un os cortical et spongieux traité qui, selon MELLONIG et coll. (1992), ne présente pas de risque de contamination et de réaction immunologique.

Les agents transmissibles non conventionnels de type prion n'étaient pas encore d'actualité à cette époque. Des données plus récentes sont apportées pour d'autres substituts plus courants (hydroxyapatites d'origine biologique).

La décalcification libère les BMP ostéoinductrices issues de la matrice minérale.

URIST, en 1965, procède à la décalcification d'os allogénique par l'acide chlorhydrique. Ce matériau est utilisé pour la première fois dans le traitement des lésions intra-osseuses par LIBIN et coll. en 1975.

b) L'os congelé ou cryoconservé

Ce type d'os est abandonné par les praticiens car l'accès à ce type de banque d'os est difficile pour un chirurgien-dentiste et les qualités ostéoinductrices du biomatériau sont affaiblies par le traitement au froid, qui détruit toutes cellules vivantes. Il conserve néanmoins ses qualités ostéoconductrices.

La cryoconservation soumet le matériau au départ à une température de -30 à -50°C pendant 24 heures puis le matériau est conservé à -15°C. Avant utilisation, le donneur (individus sains nécessitant une chirurgie orthopédique) et le receveur doivent subir des tests d'histocompatibilité.

L'irradiation permet d'obtenir ainsi un matériau stérile, dépourvu de pouvoir antigénique. Cependant les allogreffes de ce type ne subissent pas de traitements de désinfection ni de stérilisation.

c) Risques et précautions

Le risque de contamination est le point essentiel à discuter à propos des allogreffes. Les allogreffes conservent des protéines humaines donc il existe un risque de contamination. Mais le risque par allogreffe est très faible. Il est nécessaire **(34)** d'effectuer :

- Un contrôle médical et social,
- Des tests d'anticorps,
- Des tests antigéniques directs,
- Des tests sérologiques,
- Une culture bactérienne,
- Une autopsie et études de suivi des greffes des donneurs.

Lorsque ces tests sont effectués, les chances de contamination sont approximativement de 1 sur 2 millions. Des traitements plus poussés réduisent ce risque à 1 sur 8 millions. Dans le cas contraire, le risque de transmission par exemple du sida peut atteindre 1 sur 161 si peu de précautions sont prises. **(72)**

L'incidence de transmission infectieuse par transplantation est mal connue. Les allogreffes osseuses ont transmis des hépatites, des tuberculoses et le virus HIV-1. **(150)**

Le risque de transmission du sida et de l'hépatite a été considérablement diminué, tandis que les cas de transmission de la tuberculose et de Creutzfeld-Jacob sont quasi-nuls depuis les nouveaux tests sanguins faits sur les donneurs.

En conclusion les homogreffes fraîches ou conservées par congélation ou lyophilisation ont une vitesse d'intégration toujours plus lente et incomplète que celle des greffons autologues. Les procédés de conservation réduisent l'antigénicité de ces greffons mais celle-ci persiste et retarde l'ostéoinduction. Ils sont donc peu employés et leurs utilisations sont actuellement suspendues, en raison de la possibilité de transmission de maladies virales. L'apparition du prion sans données scientifiques fiables sur les risques de transmission devrait inciter les chirurgiens-dentistes au droit de réserve vis-à-vis de ces substituts. Leur association avec des cellules médullaires de l'hôte augmente leur capacité d'intégration et est à l'origine des greffons « composites » **(241)**.

## C/ Xénogreffe

### a) Définition

La greffe osseuse xénogène provient essentiellement des tissus d'origine bovine. L'origine animale de ces produits engendre des risques immunitaires que les procédés de fabrication tentent de prévenir.

Les implants osseux subissent un traitement en plusieurs étapes : élimination des débris cellulaires par lavage et détersion mécanique, déprotéinisation plus ou moins complète, délipidation le plus souvent par des solvants organiques (ou par fluide supercritique), inactivation virale et prionique et, enfin, stérilisation finale par irradiation. Les xénoimplants peuvent aussi être frittés ; ils deviennent des céramiques (chapitre des hydroxyapatites d'origine biologique). Le traitement comprend alors généralement une étape de cuisson, une étape de pyrolyse à 900°C, puis de céramisation (> 1200°C) pendant 3 à 4 jours et de stérilisation aux rayons. **(71)**

### b) Historique

Les hétérogreffes non traitées ne sont plus employées. Elles sont à l'origine d'une réaction immunologique intense et rapide qui exclut tout espoir de succès. Cette réalité fut reconnue très tôt dès 1867 par OLLIER. Elles n'avaient pour avantage que leur abondance et leur facilité de prélèvement. En 1954, MAATZ proposa de traiter l'os hétérologue par différents procédés de macération visant à les déprotéiniser, ce fût l'os de Kiehl. Celui-ci connu un large succès d'implantation pendant une dizaine d'années puis les mauvais résultats cliniques le discréditèrent. En effet les procédés de traitement utilisés laissaient en place une fraction organique à l'origine de réactions immunologiques. L'amélioration des techniques de purification a redonné un nouvel élan aux substituts osseux d'origine hétérologue.

Les xénogreffes actuellement commercialisées font appel à des procédés de préparation visant à faire disparaître leur antigénicité et leurs risques infectieux potentiels tout en conservant les qualités et avantages du tissu osseux (il ne faut pas confondre ces xénogreffes avec celles chauffées à très haute température qui seront étudiées au chapitre des phosphates de calcium). Elles conservent la phase minérale de l'os c'est-à-dire l'apatite carbonatée ainsi que 20 à 30 % de la fraction organique correspondant au collagène. Elles ne font l'objet d'aucune réaction immunologique.

La micro et macro porosité correspondent à celle de l'os d'origine (200 à 1.500 µm). Les logettes intertrabéculaires libres de tous débris grâce au traitement mécanique favorisent la pénétration cellulaire et tissulaire. Le rapport Ca/P est conservé. Ces substituts ont une faible résistance mécanique de l'ordre d'une dizaine de MPa. La présentation et les différentes formes disponibles sont variables selon les produits. Certains d'entre eux ont des formes adaptées pour des gestes

particuliers (blocs et cylindres de tailles différentes, coins, granulés...). En général ces matériaux s'adaptent parfaitement bien aux différentes pertes de substance. Ils ont l'avantage d'être facile à conserver et à travailler.

À l'heure actuelle la possibilité de transmission à l'homme d'une maladie virale ou liée à la transmission d'agents de contamination non conventionnels (ATNC) ou prions comme l'encéphalopathie bovine spongiforme (EBS) n'a jamais été formellement démontrée mais reste fortement suspectée. **(134)**

#### c) Produits commercialisés

Les premiers substituts osseux d'origine bovine lancés sur le marché français (d'abord orthopédique) étaient au nombre de quatre : le LUBBOC<sup>®</sup>, L'OXBONE<sup>®</sup>, LE SURGIBONE<sup>®</sup>. Puis on a vu apparaître le LADDEC<sup>®</sup>, ou l'ISOBONE<sup>®</sup>, ces deux derniers produits restant plus proches des xéno greffes que des hydroxyapatites biologiques du fait de leur traitement chimique seul.

Ces biomatériaux n'ont pas de pouvoir inducteur : ils constituent une charpente pour les cellules ostéoformatrices. Ce sont des matériaux ostéotropiques, c'est-à-dire qu'ils constituent une matrice améliorant la formation osseuse par ses caractéristiques chimiques et/ou structurales en présence de cellules ostéoprogénitrices. **(195)**

Les xéno greffes ont l'avantage, après déprotéinisation, de présenter des microporosités favorisant la dissolution progressive des phosphates de calcium, mais leur résorption complète nécessiterait une période bien supérieure aux quelques mois escomptés initialement. **(47)**

Les hétéro greffons d'origine animale, corticospongieux ou exclusivement corticaux ou spongieux, subissent des procédés de désépécification en vue de leurs implantations chez l'homme qui aboutissent à la fourniture d'une matrice osseuse non résorbable et non ostéogénique les assimilant plus à des biomatériaux.

#### d) Les risques

Le risque de transmission du prion à l'homme à partir des xéno greffes est inexistant mais pas nul, à la condition qu'il existe une sélection de bêtes non contaminées et que les laboratoires maintiennent une rigueur à toute épreuve dans les processus de fabrication. **(72)**

Ce risque potentiel doit poser la question du rapport bénéfice/risque dans le domaine de la chirurgie orale ; les praticiens mesurent-ils, en l'absence de données sur les risques liés aux xéno greffes, le danger potentiel de transmettre par leurs produits des maladies mortelles ?

### D/ Techniques mixtes

#### **(175)**

C'est par exemple de l'os lyophilisé et congelé associé à de l'os autogène (crête iliaque fraîche). C'est aussi la combinaison d'une procédure de régénération tissulaire guidée et l'apport d'un greffon ou matériau de substitution osseux, processus utilisé en parodontologie.

De nombreux travaux fondamentaux sur les céramiques de phosphate de calcium ont depuis 20 ans ouvert des perspectives nouvelles aux cliniciens, en tant que substituts du tissu osseux en stomatologie, chirurgie maxillo-faciale, odontologie et orthopédie.

## **2.2.1.2 Autres produits biologiques**

### A/ Le cartilage

Biomatériau plutôt réservé à un usage chirurgical orthopédique.

### B/ La cellulose

Ce n'est pas un véritable matériau de comblement, il est plutôt utilisé comme hémostatique local en protection d'un site d'extraction sous forme de mèches d'oxycellulose.

#### C/ Le collagène

C'est une protéine particulière qui existe dans le tissu conjonctif de tous les organismes vivants. Il peut assurer l'ancrage des tissus gingivaux sur l'os et la dent. C'est un très bon hémostatique et il peut servir à combler, en association avec d'autres tissus comme l'os et le périoste, des poches parodontales infra-osseuses mais ne répond pas aux critères de biomatériau de substitution osseuse. **(118)**

#### D/ La dentine déminéralisée

La dentine décalcifiée est utilisée comme un produit associé à un matériau de greffe osseuse en présence de BMP ou en association à une membrane. Pour le moment, seules des études animales ont été entreprises mais les résultats semblent en faveur d'une amélioration de la néoformation osseuse. **(41)**

#### E/ Les protéines dérivées de la matrice de l'émail

Elles sont commercialisées sous le nom d'EMDOGAIN®.

Un concept récent dans lequel ni un apport osseux ni une exclusion épithéliale ne sont impliqués pour obtenir une régénération. Embryologiquement, les protéines de l'émail ont un rôle clé dans le développement des tissus de soutien des dents en induisant la cémentogenèse. L'application d'amélogénines sur la (ou les) paroi(s) radriculaire(s) décontaminée(s) d'une lésion intra-osseuse peut permettre la régénération de cette lésion. Bien qu'étant d'origine porcine, ces protéines sont reconnues par l'organisme.

#### F/ Le corail

Ce matériau original est **(109)** :

- Naturel,
- Le seul en carbonate de calcium,
- Entièrement résorbable,
- Remplaçable graduellement par de l'os néoformé.

Il a une place de choix dans le traitement des lésions parodontales infra-osseuses.

Il s'agit d'un substitut naturel correspondant au squelette externe d'animaux marins que sont les polypes constructeurs de récifs. Parmi les centaines d'espèces différentes certaines ont une structure poreuse régulière et interconnectée proche de celle de l'os spongieux (Porites Goniopora Acropora). D'autres ont au contraire une structure non poreuse plus compacte évoquant celle de l'os cortical (Favites Lobophyllia). Le corail est constitué de carbonate de calcium ( $\text{CaCO}_3$ ) à plus de 97% sous forme de cristaux d'aragonite. Les 2 ou 3 % restants sont des oligo-éléments tels que le fluor, le strontium ou le silicium et des protéines spécifiques. **(134)**

Le carbonate de calcium représenté par la famille des porites (aragonite :  $\text{CaCO}_{(s)}$ ), présentent des porosités de l'ordre de 150-200  $\mu\text{m}$ . **(249)**

Certains squelettes de coraux présentent une similitude architecturale très intéressante avec l'os. Après avoir été prélevés dans les fonds marins, il sont nettoyés, purifiés et façonnés en laboratoire. Il n'existe pas de protéines résiduelles. La stérilisation est effectuée par rayonnement gamma. Le substitut d'origine corallienne le plus connu est commercialisé sous le nom de BIOCORAL®

suivant différentes porosités : porosité régulière ouverte de 50 % (diamètre moyen des pores : 150 µm ; porosité régulière ouverte de 20 % (diamètre moyen des pores : 200 µm ; porosité irrégulière (diamètre des pores variant du centre à la périphérie).

Les propriétés physiques et mécaniques varient selon la porosité : module d'Young moyen de 25 GPa et 8 GPa pour une porosité de 20 et 50 % avec une contrainte à la rupture respective moyenne de 80 et 26 MPa. Le corail a un comportement fragile au sens mécanique du terme et il est difficile à travailler. Ce biomatériau doit être implanté de façon particulièrement rigoureuse en évitant toute mobilité ainsi que le contact avec le liquide synovial. Sa résorption est de type ostéoclastique faisant intervenir l'anhydrase carbonique. **(96)**

C'est un matériau ostéoconducteur biocompatible.

Il est possible, grâce à un processus physico-chimique, de le transformer en hydroxyapatite tout en maintenant l'architecture initiale du corail. On obtient alors un matériau - hydroxyapatite coralliforme - moins résorbable mais plus fragile mécaniquement, le matériau obtenu est alors hémisynthétique. **(96)**

D'un point de vue plus clinique, après comblement sinusien avec du corail, nous observons au niveau de l'épithélium que les cellules ciliées sont remplacées par des cellules à microvillosités et par des cellules calliciformes. Le système glandulaire du chorion a presque disparu, seuls persistent les canaux. Ceci entraîne une diminution des sécrétions de mucus et laisserait suspecter un risque pathologique. Mais le sinus reste sain ce qui peut être expliqué par :

- Un changement dans la composition des différents acides muciques produits ; ceux-ci seraient alors des substances plus protectrices des épithéliums (sulfamicine).
- Les échanges gazeux trans-ostiaux ; le renouvellement de l'air sinusien s'effectue alors par diffusion, ce qui expliquerait que le sinus reste physiologiquement stérile. **(30)**

Le comblement sinusien par du corail n'est pas anodin et le corps réagit, bien que ce biomatériau soit biocompatible. Heureusement, ces signes ne sont pas significatifs cliniquement.

La fixation des particules ou des blocs de biomatériaux conditionne le taux de succès de la technique qui présente des pourcentages de réussite inférieurs à ceux obtenus avec de nouveaux substituts.

## 2.2.2 Les greffes de matériaux synthétiques (Matériaux alloplastiques)

Des solutions de substitution ou de complément aux autogreffes et xéno-greffes ont été trouvées : il s'agit des alloplastiques qui sont utilisés seuls ou en association de greffe autogène depuis 1960, mais d'abord en parodontologie.

L'avantage majeur de ces matériaux synthétiques est leur disponibilité en quantité illimitée dont l'utilisation est souvent limitée par le besoin d'avoir des quantités importantes pour des lésions de grande étendue. Les alloplastiques, ou matériaux de greffe osseuse synthétique sont des matériaux inertes obtenus par synthèse.

Dans cette catégorie, nous classerons aussi certains biomatériaux hémisynthétiques, d'origine biologique mais transformés en céramiques bioactives à base de phosphate de calcium ou de carbonate de calcium.

Seuls les polymères résorbables échappent à cette classification.

### 2.2.2.1 Les avantages de ces produits synthétiques

- Absence de contamination,
- Produit de comblement disponible en quantité souhaitée,
- Bonne intégration (mélangé au sang),

- Biocompatibilité,
- Radio-opacité,
- Ostéoinduction (charpente),
- Renforcement des qualités mécaniques du site greffé,
- Absence de second site opératoire, sans les risques inhérents aux prélèvements extra-buccaux.

### 2.2.2.2 Les inconvénients

Dans le cas d'indications parodontales, nous pouvons citer :

- La création d'un long épithélium de jonction (nous pouvons faire observer que les études montrent que les autogreffes ne garantissent pas non plus de façon prédictive une réparation ad integrum),
- La difficulté à stabiliser le biomatériau sous forme de billes,
- La nécessité courante d'une membrane de stabilisation difficile à mettre en place,
- Le phénomène d'ostéoconduction seul, le potentiel de résorption varie selon le matériau, mais elle est toujours incomplète. (47)

L'ANAES propose une classification des substituts osseux dits « synthétiques ». La tendance montre une simplification des classifications car les nouvelles techniques de traitement de certains produits d'origine animale dénature totalement leur « vie cellulaire » et leur pouvoir antigénique. (5)

### 2.2.2.3 Classification des substituts osseux synthétiques et hémisynthétiques

Les céramiques de phosphates de calcium (de synthèse)

Les phosphates tricalciques (TCP)

Les hydroxyapatites (HA)

Les céramiques biphasées (BCP), dont les :

Les substituts osseux injectables

Ces matériaux peuvent être injectés directement dans le défaut osseux afin de le combler. Ils sont constitués d'un mélange d'hydroxyapatites et de phosphates tricalciques.

Les ciments ioniques injectables

Le durcissement de la pâte, à base de phosphate de calcium, dont la mise en place est obtenu par hydrolyse ou par la cristallisation d'un sel acide et d'un sel basique.

Substituts osseux hémisynthétiques d'origine animale ne conservant pas la matrice protéinique ou le collagène de type I et sont alors assimilés à de l'hydroxyapatite (HA). Nous pouvons citer à ce titre le corail céramisé par exemple.

Les matériaux composites

Ces produits associent un biomatériau avec un tissu naturel ou du collagène, en général d'origine bovine, dans le but de reconstituer la structure même de l'os.

Autres substituts osseux

Le plâtre de Paris (sulfate de calcium) et les copolymères de synthèse (association de fibre de polyamide, de copolymère et de gluconate de calcium).

A/ Les Céramiques

Commençons par préciser le terme de « céramique(s) » :

« Les nouvelles céramiques sont dotées de remarquables propriétés mécaniques ou d'une réelle aptitude à la colonisation par le tissu osseux et d'une certaine capacité à adhérer aux tissus vivants. »

La biocompatibilité semble être la qualité essentielle des céramiques, et la raison de leur succès en odontologie, d'abord pour la prothèse scellée, et aujourd'hui sous une autre forme pour la substitution osseuse. (156)

Leurs principales caractéristiques résident dans leur composition chimique similaire à celle de la phase minérale des tissus calcifiés et en particulier de l'os.

#### a) Généralités

##### α) La fabrication

**Les céramiques poreuses de synthèse :** Les produits de base sont préparés par synthèse chimique et se présentent sous forme de poudre. La mise en forme pour l'utilisation clinique (porosité et forme) nécessite différentes opérations ; après calcination (<900°C) la poudre est compactée sous pression puis chauffée (1100 à 1500°C) (Frittage). Il y a alors fusion des constituants, puis agglomération des microcristaux qui se forment au refroidissement et restent soudés. Les interstices entre ces microcristaux déterminent la microporosité (< 5-10 μm). Celle-ci dépend à la fois de la pression et de la température, et son contrôle parfait s'avère délicat. L'addition à la poudre de billes de naphthalène crée la macroporosité (> 50-100 μm). Le diamètre des macropores est déterminé par le diamètre des billes, qui se subliment à haute température.

L'élaboration des céramiques biphasées synthétiques comporte trois étapes. En premier lieu une décomposition en milieu aqueux d'une solution d'ions calcium et phosphate aboutit après précipitation aux poudres de base. La deuxième étape par compaction des poudres réalise une agglomération des particules en une forme déterminée. À ce stade un agent porogène est ajouté à l'origine de la macroporosité. Enfin un traitement thermique à haute température ou frittage ( $t^{\circ} > 1\ 000\ c^{\circ}$ ) permet l'instauration de liaisons fortes entre les particules et la sublimation de l'agent porogène. La céramique possède alors ses propriétés physico-chimiques définitives.

**Les céramiques poreuses d'origine biologique :** Elles sont fabriquées selon un processus thermique identique, mais à partir de structures biologiques phosphocalciques poreuses préexistantes (corail, nacre, os et algue). Ce traitement thermique détruit les éléments organiques et provoque la céramisation de la trame phosphocalcique.

L'hydroxyapatite biologique provient généralement d'os spongieux de boeuf. Les prélèvements subissent un certain nombre de traitements dont un chauffage à haute température (1 200 à 1 300° C) qui aboutit à une céramisation. La trame protéique disparaît complètement laissant uniquement la partie minérale de l'os. La porosité naturelle de l'os est conservée. Compte tenu de ce traitement thermique le risque d'une contamination infectieuse par prions est nul.

L'hydroxyapatite biologique d'origine corallienne provient effectivement du corail dont la nature chimique de carbonate tricalcique est transformée en hydroxyapatite par un traitement hydrothermique particulier. Celui-ci conserve la porosité interconnectée du corail.

##### β) La caractérisation

Les scientifiques ont recours à des méthodes de caractérisation physico-chimique par analyse élémentaire, par diffraction aux rayons X et spectrométrie infrarouges. La structure des céramiques nous renseigne sur les états de surfaces et la porosité.

Les différents produits ainsi caractérisés sont :

- L'hydroxyapatite (HA), de formule  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . L'hydroxyapatite est le composé chimique le plus proche des cristaux d'apatite biologique.
- Le phosphate tricalcique  $\beta$  ( $\beta$ -TCP), de formule  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ .
- Les produits biphasés (BCP), associent dans un rapport variable de l'HA et du  $\beta$ -TCP.

Les autres membres de la famille des phosphates de calcium semblent moins intéressants d'un point de vue clinique. (134)

#### $\gamma$ ) Propriétés des céramiques de phosphates de calcium

Elles sont parfaitement tolérées et donc biocompatibles.

Elles possèdent une certaine cinétique de colonisation des tissus auxquelles elles sont liées. Par opposition aux céramiques bioinertes (alumine, zircone) elles sont bioactives, et ont donc des échanges chimiques avec les tissus vivants.

Après implantation, le matériau est le siège d'une dissolution extracellulaire et d'une dégradation d'origine cellulaire. Celles-ci dépendent de la structure chimique (HA,  $\beta$ TCP, BCP), physique (pores du matériau), et de l'environnement du matériau. Les fluides biologiques occupant les micropores s'enrichissent en calcium, ce qui aboutit à la précipitation de cristaux d'apatite similaires à ceux de l'os avoisinant (processus de calcification et non d'ossification).

Si la taille des macropores est adéquate, les processus d'ostéoconduction peuvent entrer en jeu, ainsi que le remodelage osseux haversien ultérieur. Les céramiques de phosphate de calcium sont ostéoconductrices (mais pas ostéoinductrices), et nécessitent un contact intime avec l'os receveur et l'absence de mouvement entre os et implant.

Le comportement in vivo des céramiques phosphocalciques a été étudié en premier par DACULSI et PASSUTI (1989). FRAYSSINET et coll. en 1998 en reprennent les grandes lignes.

##### • Activité à l'interface

Lors du contact avec les fluides biologiques, les macrocristaux de la céramique subissent une dissolution partielle, ce qui induit une augmentation locale des concentrations en phosphate de calcium. Nous assistons alors à une nucléation secondaire dans les espaces entre les cristaux de la céramique et à une croissance hétéroépitaxiale à la surface des cristaux résiduels du biomatériau. Les cristaux d'hydroxyapatite carbonatée qui croissent à partir du biomatériau sont aussi associés à la matrice collagénique, créant ainsi une véritable continuité anatomique entre la céramique et le tissu biologique. Il s'agit du principe d'ostéocoalescence.

##### • Activité cellulaire

Au contact des céramiques à base de phosphate de calcium, nous retrouvons des cellules à activité résorbante (monocytes, macrophages, cellules géantes et ostéoclastes), des fibroblastes et des ostéoblastes qui synthétisent une matrice ostéoïde de façon polaire en contact direct avec la surface de la céramique. La minéralisation de cette matrice va permettre l'établissement d'un pontage direct entre la céramique et la phase minérale osseuse. Le remodelage de la céramique est effectué par des cellules multinucléées et des ostéoclastes. Une porosité  $> 100 \mu\text{m}$  est nécessaire à une colonisation optimale par le tissu osseux. La vitesse de résorption des céramiques dépend aussi de la densité, de la taille des grains et de la porosité de la céramique.

La résorption des implants ne doit pas être trop rapide pour permettre une colonisation des macropores par les cellules mésenchymateuses, plus ou moins différenciées qui permettent l'apposition osseuse.

L'hydroxyapatite n'est dégradée que très lentement in vivo. Les fabricants modulent la vitesse de dégradation des hydroxyapatites en y ajoutant du  $\beta$ -TCP. Plus le rapport  $\beta$ -TCP/ hydroxyapatite est élevé, plus la dissolution est rapide. Un pourcentage de  $\beta$ -TCP supérieur à 25 % dans les céramiques d'hydroxyapatite assure l'obtention d'une bonne intégration de la céramique dans le tissu osseux.

Le résultat clinique dépend donc de la cinétique de colonisation et de résorption, qui est conditionnée par les caractères chimiques et physicochimiques de l'implant ; ces critères devront donc être parfaitement contrôlés.

Les propriétés mécaniques sont faibles. En effet un des inconvénients des céramiques de phosphate de calcium macroporeuses est leur fragilité et leur faible résistance mécanique qui limitent leur utilisation isolée en cas de contrainte importante (leur résistance en flexion ou torsion est encore plus faible qu'en compression). Ces matériaux possèdent une bonne résistance à la compression mais leur déformation lors de la rupture est très faible et, par conséquent ils se fracturent facilement lors d'un choc ou suite à des déformations. **(84)**

## b) Les Céramiques

### a) Les hydroxyapatites synthétiques

Les hydroxyapatites d'origine synthétique sont représentées par SYNATITE<sup>®</sup>, CEROS<sup>®</sup>, CERAPATITE<sup>®</sup>, OSSATITE<sup>®</sup>, etc.

L'hydroxyapatite est le composant minéral principal de l'os. La composition élémentaire de ce matériau est indiquée dans la formule :  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . D'un point de vue pratique, l'hydroxyapatite synthétique est chimiquement et cristallographiquement similaire à celle qui constitue naturellement l'os et c'est un matériau parfaitement biocompatible. La plupart des études histologiques rapportées dans la littérature font état d'un contact osseux direct entre l'hydroxyapatite et l'os hôte. Il paraît n'y avoir aucune tendance à l'encapsulation par les tissus mous de ce matériau et d'autres travaux (DACULSI G.) ont clairement mis en évidence l'existence d'une liaison directe de l'hydroxyapatite avec l'os hôte.

Il est maintenant généralement admis que l'hydroxyapatite est pratiquement inerte sous sa forme très dense. L'hydroxyapatite n'est ni « ostéogénique », ni « ostéoinductrice ».

L'hydroxyapatite est cependant « ostéophile » ou « ostéoconductrice », comme les greffes d'os autogène dévitalisé ou l'os de banque. L'hydroxyapatite synthétique agit comme une charpente pour la pénétration des vaisseaux et le dépôt consécutif d'os néoformé. Avec des greffes dévitalisées ou de l'os de banque, le processus de remplacement par de l'os vivant peut être extrêmement lent, car l'os mort doit d'abord être résorbé par l'activité ostéoclastique, puis remplacé par « creeping-substitution ». Avec de l'hydroxyapatite dense, il n'y a pas de résorption, mais sous forme macroporeuse, elle agit simplement comme un agent ostéoconducteur qui est intégré dans le tissu osseux néoformé.

### \* Les hydroxyapatites denses non résorbables

Plusieurs formes d'hydroxyapatite ont été utilisées expérimentalement et cliniquement. Ces formes sont des blocs de céramique solides, des blocs poreux et des particules solides et poreuses.

Les blocs poreux d'hydroxyapatite ont été utilisés pour la reconstruction crânio-facial, mais ils doivent être façonnés avant implantation. Cette forme dense et solide d'hydroxyapatite ne permet pas, cependant, la pénétration osseuse et est difficile à façonner au moment de la chirurgie.

Sous forme de particules irrégulières, poreuses ou les deux à la fois, les HA possèdent des propriétés variables et souvent leur résistance mécanique est faible.

Les procédés de fabrication permettent d'obtenir des porosités de l'ordre de 60 %. Les pores ne sont que partiellement interconnectés, ce qui confère à ce matériau un faible pouvoir ostéoconducteur et il est considéré comme très faiblement résorbable.

Ce sont d'excellents biomatériaux de comblement pour toutes les indications ne nécessitant pas de résorption. Leur utilisation est donc recommandée pour les augmentations de crêtes mais contre-indiquée pour l'implantologie. **(210)**

#### \* Les hydroxyapatites macroporeuses résorbables

L'architecture poreuse de ces biomatériaux est facilement colonisable par l'os. Des études récentes expérimentent la vitesse d'ostéoconduction en fonction de la taille des pores et de leurs formes. **(44)**

Il existe plusieurs noms de spécialité, citons CERAPATITE<sup>®</sup> (associé à Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) et DURAPATITE<sup>®</sup>.

Plus récemment des produits plus complexes comme BIOAPATITE<sup>®</sup>, et BHOSTITE<sup>®</sup> (avec du collagène pour favoriser la croissance cellulaire et des glycosaminoglycanes (GAG) pour piéger des facteurs de croissance) sont devenus des substituts résorbables, grâce à une manipulation cristallographique (traitement thermique). En effet la granulométrie est plus petite que pour les hydroxyapatites denses et cela améliore la résorbabilité.

Les propriétés de ce biomatériau sont l'absence de contamination, matériau semi-résorbable (plus on le tasse, plus il s'émiette et plus il devient résorbable) et amélioration de ces qualités par l'adjonction de collagène ou de GAG. **(19)**

#### β) Les hydroxyapatites d'origine biologique (hémisynthétiques)

Les hydroxyapatites d'origine biologique peuvent avoir différentes origines. nous distinguons celles qui proviennent :

- De xéno greffes osseuses comme BIO-OSS<sup>®</sup>
- Du corail comme BONE SOURCE<sup>®</sup>
- De la nacre, citons BIONACRE<sup>®</sup>
- Des algues comme ALGIPORE-HYDROXYAPATITE<sup>®</sup>

Parmi ces hydroxyapatites poreuses, les porosités sont variables selon les dérivés d'origine naturelle comme le corail ou l'os bovin déspecifié. La porosité moyenne est d'environ 75 %.

A partir de squelettes d'animaux marins, par exemple un corail madréporaire de type porite, ce carbonate de calcium donne après conversion chimique et hydrothermique une hydroxyapatite poreuse granulaire.

\* A partir du corail

Les substituts obtenus à partir de corail (structures biologiques phosphocalciques poreuses préexistantes) sont fabriqués selon un processus thermique : calcination (<900°C) la poudre est alors compactée sous pression puis chauffée (1100 à 1500°C) (Frittage). Ce traitement thermique détruit les éléments organiques et provoque la céramisation de la trame phosphocalcique. Nous pouvons citer à ce titre le substitut BONE SOURCE<sup>®</sup> (26) de la société Stryker Leibinger<sup>®</sup>, bien qu'il puisse être aussi considéré comme un ciment phosphocalcique.

Le BONESOURCE<sup>®</sup> Classic est un ciment de Phosphate de Calcium (hydroxyapatite dérivée du corail) dédié au comblement des trous de trépan en neurochirurgie, utilisé dans les craniotomies, et autres défauts osseux. Il est également employé pour la restauration du contour du squelette en chirurgie maxillo-faciale.

#### \* A partir d'algues

Il s'agit d'un matériau obtenu à partir d'algues marines (algue rouge *Coralina Officinalis*). Les propriétés de ce type de substitut osseux sont proches de l'hydroxyapatite corallienne et DE VERNEJOUL le définit en 1995 comme étant résorbable et ostéoconducteur.

Après un traitement pyrolytique à 700°C, on obtient un composé constitué à 98 % d'hydroxyapatite. La stérilisation est effectuée par irradiation et le stockage se fait dans des flacons de verre sous emballage stérile.

#### \* A partir de la nacre

Le carbonate de calcium provient du squelette d'un mollusque bivalve (*Pinctada maxima*) qui est nettoyé, mis en quarantaine puis traité par pyrolyse à haute température et qui subit ensuite une stérilisation par irradiation. Le stockage se fait de façon classique dans des flacons en verre sous atmosphère stérile. Son usage est confidentiel.

#### \* A partir d'os bovin

Bien que d'origine animale, l'os subit un traitement thermique qui aboutit à sa céramisation. Il est défini par les fabricants comme un os minéral déprotéinisé.

La sélection des bovins est soumise à une réglementation européenne qui a pour but d'assurer le contrôle de l'origine géographique et du lieu d'abattage.

Le traitement comporte des étapes de chauffage à 700°C puis à très haute température (1200°C) afin d'obtenir la céramisation de la trame phosphocalcique.

La stérilisation est effectuée par irradiation et la conservation se fait sous sachet stérile.

Le biomatériau obtenu est macroporeux, résorbable et ostéoconducteur. Sa résorption est lente et la résistance mécanique est faible.

Nous pouvons présenter le BIO-OSS<sup>®</sup>, comme la greffe d'hydroxyapatite biologique de référence. Le site internet de la société Geistlich Biomaterials<sup>®</sup> (87) nous livre quelques informations sur les caractéristiques « uniques de ce matériau qui sont dues au départ à son origine naturelle : la structure minérale du BIO-OSS<sup>®</sup> trouve son origine dans des os de bétail sélectionné avec précaution. Le matériau est traité à haute température et avec des produits chimiques spécifiques pendant plusieurs heures dans un environnement strict et sécurisé. Ces étapes de fabrication permettent la conservation de la structure naturelle de l'os et assure la stérilité du produit. »

#### γ) Les phosphates tricalciques

Ils sont ostéoconducteurs, obtenus par frittage, et présentent des porosités irrégulières. Les céramiques à base de phosphate de calcium présentent un rapport calcium/phosphate de 1,5,

identique à celui de l'HA de l'os, et donc leur confère une résorbabilité totale.

Le processus d'intégration et de dégradation du TCP est progressif. La première phase de la maturation du site est l'encapsulation par un réseau fibreux dense de maturation. La régénération osseuse survient secondairement à ce phénomène. Le matériau présente une action de promotion de la formation osseuse, et est activement résorbé avant le début de celle-ci.

De composition chimique très voisine de celle de l'hydroxyapatite, le phosphate tricalcique de formule chimique  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , bien qu'absent des systèmes vivants, est parfaitement biocompatible. Il disparaît des lieux d'implantation par deux processus : biodégradation de la céramique par dissolution des joints de grains du solide et biorésorption des grains de la céramique par phagocytose et dissolution intracellulaire. Il peut ainsi aider la régénération naturelle de l'os et les céramiques macroporeuses peuvent faciliter la croissance des tissus mous et de l'os. L'emploi de phosphate tricalcique permet d'obtenir, en 2 semaines, le remplissage des pores interconnectés par du tissu conjonctif, qui est graduellement remplacé par de l'os tandis que commence la résorption de la céramique. Au bout d'environ 6 semaines, tous les pores occupés au début par du tissu conjonctif sont remplis par du tissu osseux.

La résorption de la céramique ne se réalise pas seulement par dissolution, mais aussi par dégradation (fragmentation). Les ostéoblastes et ostéoclastes, les fibroblastes et les cellules géantes sont impliqués dans ce dernier processus. Quelques mois (au moins 6) après l'implantation, la céramique de phosphate tricalcique est totalement remplacée par du tissu osseux lamellaire mature.

En raison de sa résorbabilité, le phosphate tricalcique n'est pas indiqué comme matériau d'implant durable. En revanche, en association, il est volontiers utilisé avec l'hydroxyapatite pour améliorer les propriétés de dissolution de cette dernière (matériau de comblement pour pertes de substance osseuse en clinique). **(49)**

Nous pouvons donner le nom de spécialité de deux produits de ce type : CALCIRESORB<sup>®</sup> **(43)** et SYNTHOGRAFT<sup>®</sup>.

#### δ) Les céramiques biphasés BCP (semi-résorbables)

Matériaux biphasiques, mélange d'hydroxyapatite (HA) et de phosphates tricalciques (TCP), partiellement résorbables, ostéoconducteurs et biocompatibles. **(20)**

Les premiers chercheurs à lancer des études sur les biphasés étaient nantais nous pouvons trouver beaucoup de publications de l'unité INSERM EMI 99-03. **(54)**

PASSUTI et DACULSI (1989) présentent une céramique de synthèse biphasée (HA + TCP) macroporeuse en phosphate de calcium élaborée dans les laboratoires de l'INSERM EMI 99-03 de Nantes, puis commercialisée sous les marques : MBCP<sup>®</sup>, TRIOSITE<sup>®</sup>, TRIBONE 80<sup>®</sup>.

D'autres biomatériaux biphasés sont développés sous les noms suivants : BIOSEL<sup>®</sup>, TCH<sup>®</sup>, CALCIRESORB35<sup>®</sup>, CERAPATITE 65<sup>®</sup>, EURO CER 200<sup>®</sup> et 400<sup>®</sup>, BCP<sup>®</sup>, CERAFORM<sup>®</sup>, BICALFOSS<sup>®</sup> ...

Pour mémoire, le MBCP<sup>®</sup> permet d'associer la stabilité de l'hydroxyapatite (support d'adhésion pour les ostéoblastes) et la résorption du  $\beta$ -TCP (libération d'ions).

Le MBCP<sup>®</sup> présente une porosité globale de 70 % dont 50 à 55 % de macroporosité et 30 à 35 % de microporosité, avec 60 % d'HA et 40 % de TCP. **(25)**

Les produits biphasés les plus nombreux sur le marché se caractérisent par un rapport HA/ $\beta$ -TCP variable. Il s'agit pour un mélange : de 55 % de HA et 45 % de  $\beta$ -TCP de l'EURO CER 400<sup>®</sup>, de 60 % de HA et de 40 % de  $\beta$ -TCP de la TRIOSITE<sup>®</sup> et du MBCP<sup>®</sup>, de 65 % de HA et 35 % de  $\beta$ -TCP

du CERAFORM<sup>®</sup>, du CALCIRESORB 35<sup>®</sup>, de la CERAPATITE 65<sup>®</sup> et de l'EUROCER 200<sup>®</sup>, de 75 % de HA et 25 % de  $\beta$ -TCP du BIOCER-BIOSEL<sup>®</sup> et du TCH<sup>®</sup>.

La microporosité (pore < 10 $\mu$ m) permet la diffusion des fluides biologiques.

Les phénomènes de dissolution des cristaux (essentiellement le TCP) provoquent la libération d'ions dans les fluides biologiques. Cette saturation en ions conduit à une précipitation cristalline (produite en présence des propres protéines du patient) constituée de cristaux d'apatites biologiques identiques aux cristaux d'os.

Cette précipitation à court terme permet d'augmenter les propriétés mécaniques initiales et constitue désormais la nouvelle interface avec les cellules et les tissus, et non plus une surface synthétique "étrangère".

Les macropores (300 à 600  $\mu$ m) servent à guider les cellules en profondeur de l'implant (ostéoconduction), lesquelles pourront résorber le matériau et former à la place un tissu osseux différencié.

L'os néoformé subit rapidement un remodelage osseux. Un turn-over résorption et apposition comme dans l'os classique se produit.

Le volume osseux augmente progressivement aux dépens du biomatériau.

La rapide réhabilitation du biomatériau grâce à l'importance de sa porosité permet d'augmenter ses propriétés mécaniques au cours de la transformation osseuse et va acquérir celles de l'os spongieux ou cortical selon son site d'implantation. Il est important de contrôler le processus de résorption et substitution osseuse, nécessaire à un véritable substitut osseux.

L'association de phosphate tricalcique sous forme ( $\beta$ -TCP) et d'hydroxyapatite dans un rapport massique 40/60 constitue des céramiques phosphocalciques biphasées. Elles sont macroporeuses (pores de 400-600  $\mu$ m, avec 50 % de macroporosité) et donc aisément colonisables par les cellules osseuses. **(86)**

À la différence des allogreffes, les blocs de céramiques phosphocalciques subissent des phénomènes concomitants de résorption et substitution osseuse, et agissent comme une charpente disponible, sans résorption préalable, pour l'apposition osseuse.

Ce mécanisme de dissolution et résorption ne peut intervenir qu'en comblement au sein de l'os. En revanche, lorsque le matériau est utilisé en simple apposition, l'enkystement fibreux semble inévitable.

#### e) Les céramiques à base de sulfate de calcium

Le plâtre de Paris, sulfate de calcium hémihydraté  $\text{CaSO}_4, 1/2 \text{H}_2\text{O}$ , se réhydrate facilement, en suspension aqueuse, pour donner un dihydrate  $\text{CaSO}_4, 2 \text{H}_2\text{O}$  (gypse) au cours du phénomène de la prise, correspondant à la croissance anarchique des cristallites de ce dernier. Il est parfaitement biocompatible et sa biorésorption, bien que très rapide, est assez variable (quelques semaines à quelques mois) ; cette variabilité est probablement due à différents états d'hydratation du solide et à sa microstructure. Il présente de très médiocres qualités mécaniques, mais il est facile à utiliser comme matériau de comblement. C'est d'ailleurs l'un des biomatériaux le plus anciennement employés pour cette application **(69)** dès 1832.

Plusieurs travaux expérimentaux et cliniques ont confirmé ces dernières années l'intérêt du sulfate de calcium comme substitut osseux, mais déjà en 1961, PELTIER l'utilisait dans le comblement osseux.

Le plâtre de Paris n'est pas ostéoinducteur. L'apport massif de calcium au niveau local ne modifie pas les constantes biologiques chez l'homme. Des études expérimentales et cliniques ont montré que certains antibiotiques associés au ciment sont libérés à des taux supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices des germes habituels des infections osseuses pendant plusieurs semaines ce qui laisse entrevoir la possibilité d'une utilisation dans les pertes de substance osseuse infectée. Ce

substitut est disponible sur le marché sous le nom d'OSTEOSET<sup>®</sup>. (134)

### ζ) Les céramiques à base d'aluminate de calcium

(153)

Les céramiques alumineuses sont peu poreuses, presque inertes, et elles sont biocompatibles. De nombreuses céramiques d'aluminate de calcium ont été testées pour des applications en chirurgie orthopédique ou maxillo-faciale. Elles sont désignées par l'acronyme ALCAP : aluminium, calcium, pentoxyde de phosphore.

Cependant, les préoccupations récentes relatives aux effets toxiques de l'aluminium (libéré sous forme d'ions  $Al^{+++}$ ) ont freiné les recherches sur ce type de céramiques.

#### c) Les verres bioactifs

##### α) Les bioverres

La conférence du 7 octobre 2004 organisée par la Société de Parodontologie et d'Implantologie Orale du Val-de-Loire, qui a eu lieu à Nantes, avait comme intervenant Monsieur SAUTIER JM. Il est l'un des chercheurs pionniers dans ce domaine et il nous a présenté les bioverres lors de cette conférence. Ce sont donc des matériaux à base de silice contenant du calcium et du phosphore. Les bioverres, ont une composition pondérale (en %) du type :  $Na_2O$  : 24,5 ;  $CaO$  : 24,5 ;  $SiO_2$  : 45 ;  $P_2O_5$  : 6.

Les réactions chimiques de surface sont dues à des échanges ioniques, des dissolutions et précipitations conduisant à la formation d'une couche superficielle d'apatite carbonatée hydroxylée qui se développe in vivo dans les heures suivant l'implantation. Ces rapides réactions de surface ainsi que le pH de l'environnement local semblent agir sur la prolifération et la différenciation de cellules souches ostéogéniques. Des études in vitro à partir d'ostéoblastes cultivés sur des bioverres ont montré une augmentation du taux d'ADN et de l'activité phosphatase alcaline. (197)

Ces bioverres, (BIOGLASS<sup>®</sup>), font preuve d'une bioactivité importante, permettant leur liaison aussi bien avec les tissus mous qu'avec les tissus durs. L'inconvénient est qu'ils ne peuvent être utilisés dans des conditions impliquant une mise en charge en raison de la faiblesse de leurs propriétés mécaniques. (217)

La réduction du substitut en oxydes alcalins de verres de type BIOGLASS<sup>®</sup> et la précipitation de l'apatite cristalline dans ces verres par un traitement thermique donne une vitrocéramique. Ce biomatériau, dénommé CERAVITAL<sup>®</sup>, possédait une résistance mécanique assez élevée, de l'ordre de 150 MPa au maximum en flexion, mais une bioactivité un peu inférieure au BIOGLASS<sup>®</sup>. Les propriétés mécaniques, là encore, n'étaient pas suffisantes pour l'utilisation dans des conditions de mise en charge.

##### β) Les vitrocéramiques

Dans les années 80, des scientifiques (158) ont préparé un composite similaire par cristallisation d'un verre. Pour cela, la wollastonite ( $CaO-SiO_2$ ), qui possède un squelette silicaté, a été choisie comme phase de renforcement des cristaux d'apatite. Le traitement thermique d'une poudre de verre compacte ayant la composition pondérale suivante (en %) :  $MgO$  : 4,6 ;  $CaO$  : 44,7 ;  $SiO_2$  : 34 ;  $P_2O_5$  : 16,2 ;  $CaF_2$  : 0,5 donnait un composite dense et homogène, dans lequel 38 % d'oxyfluorapatite et 34 % de wollastonite sous forme de particules allongées de 50 à 100 nm étaient dispersées dans une matrice vitreuse  $MgO-CaO-SiO_2$ . La vitrocéramique résultante, appelée A-W, présentait une résistance en flexion d'environ 200 MPa à l'air libre, ce qui est supérieur aux 160 MPa de l'os cortical humain, ainsi qu'une assez bonne résistance à la fatigue mécanique en environnement biologique.

Un autre type de vitrocéramique contenant de l'apatite et de la wollastonite a été préparé en 1989 par BARTELS et coll. par traitement thermique d'un matériau vitreux de composition différente. Il est dénommé ILMAPLANT® et est utilisé dans le domaine maxillo-facial.

Lorsqu'on réalise des implants enfouis de céramique bioactive, on observe une couche de substance homogène fortement basique de quelques micromètres entre la vitrocéramique et l'os lamellaire mature, sans couche de tissu conjonctif. Il n'y a pas de cellules inflammatoires, ni de cellules géantes à corps étranger, autour de l'implant. Après 6 à 7 semaines d'implantation, il existe une liaison directe entre l'os et la céramique, sans couche conjonctive intermédiaire. Après 3 à 4 mois, jusqu'à 70 % de la surface de la céramique se trouve directement recouverte d'os, tandis que le reste de la surface est en contact avec l'os spongieux (espace médullaire et vaisseaux). Des ostéocytes vitaux atteignent aussi bien l'interface que les canaux de Havers. La microscopie électronique montre la résorption de la surface de la vitrocéramique à leur contact.

La liaison directe entre la céramique et l'os sans couche intermédiaire de tissu conjonctif s'observe aussi bien pour des implants mis en charge que pour des implants non mis en charge. La liaison entre l'os et la vitrocéramique s'effectue par deux zones intermédiaires, caractérisables par leur composition chimique : une couche intermédiaire riche en silice et une couche intermédiaire riche en phosphates de calcium. Dans ces couches intermédiaires, s'ancrent les fibrilles de collagène et les mucopolysaccharides de l'os. Après ces deux zones intermédiaires, il existe une liaison chimique directe entre la vitrocéramique et les composants anorganiques ou organiques de l'os : liaisons covalentes avec l'apatite  $\text{SiO-PO}_4$  ; liaisons covalentes avec le collagène  $\text{SiO-NH}_3$  ; liaisons hydrogènes ; liaisons de Van der Waals. Il résulte de ces liaisons chimiques une tenue dans l'os supérieure à celle obtenue par le seul ancrage micromécanique. La résistance en cisaillement de la liaison os-vitrocéramique augmente avec le temps, à la différence de celle du ciment-os. Le comportement bioactif de la vitrocéramique est lié à l'activité ionique ou à la solubilité du matériau. La diffusivité des ions en surface de l'implant détermine la cinétique de croissance, le type et l'épaisseur d'os néoformé. L'équilibre est difficile à trouver entre liaison et non-liaison, activités de surface et dissolution.

Nous pouvons citer le produit PERIOGLAS® qui est une céramique vitreuse alloplastique composée de 45 % de dioxyde de silice ( $\text{SiO}_2$ ), 24,5 % d'oxyde de calcium ( $\text{CaO}$ ), 24,5 % d'oxyde de sodium ( $\text{Na}_2\text{O}$ ) et 6 % d'oxyde phosphorique ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ).

Le site internet de **Novabone® (178)** nous informe sur ses indications, ses propriétés et son utilisation. Le fabricant le présente ainsi : « Matériau de réparation osseuse pour maintenir, recréer un volume ou prévenir une perte de substance ».

## Indications :

- Sites d'extractions
- Reconstructions pré-implantaires
- Résections apicales
- Lésions kystiques
- Lésions traumatiques
- Reconstructions de crête
- Elévations de plancher sinusien
- Lésions parodontales...

## Propriétés et avantages :

- Bioverre, matériau composé d'éléments naturellement présents dans l'organisme (silice, calcium, sodium et phosphate)
- Ostéoconducteur
- Particules bioactives (mélange hétérogène 90 à 710 $\mu$ m)
- Résorbable (respect du renouvellement naturel des cellules osseuses, 9 à 12 mois)
- Hémostatique
- Complément à l'os autogène
- Matériau de synthèse, aucun risque de transmission virale
- Maniable

## Utilisation :

PERIOGLAS<sup>®</sup> se prépare directement dans sa cupule, mélangé à quelques gouttes de sang du site opératoire ou de sérum physiologique.

Le matériau obtenu a une consistance de sable mouillé.

Il est ainsi déposé, sans être foulé à l'aide d'une spatule.



Figure 4. Présentation du produit PERIOGLAS<sup>®</sup> (178)

Cet exemple montre bien qu'un laboratoire n'hésite pas à présenter ses produits comme la solution miracle à tous les problèmes de perte osseuse. Cependant il est bon de rappeler que certains praticiens affirment que les bioverres sont déconseillés (116) dans le cas d'augmentation de crête, alors que cette indication apparaît dans la brochure.

Avec le développement intensif de l'usage des biomatériaux en implantologie, on peut se demander si les bioverres peuvent aboutir à une réparation osseuse péri-implantaire de qualité et statistiquement observable car malgré de nombreuses publications modifiant l'un ou l'autre paramètre de fabrication et malgré la réalisation de couches composites (bioverres-titane-hydroxyapatite...), les utilisations demeurent très limitées dans les domaines suivants: chirurgie maxillo-faciale, plastique reconstructrice (os de petite taille, contraintes mécaniques limitées), implants dentaires, matériaux de comblement.

Il faut savoir que tous les bioverres ou vitrocéramiques ne sont pas forcément bioactifs et que certains ont une composition engendrant la formation de tissu conjonctif intermédiaire. Ainsi, les vitrocéramiques riches en oxyde de bore engendrent la formation de tissu conjonctif fibreux, tandis que les vitrocéramiques riches en fluorure de calcium aboutissent à l'ankylose, avec sporadiquement

formation de tissu conjonctif fibreux

#### γ) Discussions sur les bioverres

**(199)**

Durant la dernière décennie, les bioverres ont été utilisés dans différentes situations cliniques. Sous forme de blocs, ils ont permis un maintien des crêtes alvéolaires après extraction dentaire. Des bioverres particuliers ont été développés pour traiter des lésions osseuses parodontales et les résultats préliminaires ont montré une efficacité plus importante que d'autres matériaux commercialisés. Plus récemment, des implants dentaires recouverts de verre bioactif ont été expérimentés avec succès mais des études à long terme semblent cependant indispensables pour confirmer ces résultats. En conclusion, les verres bioactifs, compte tenu de leurs propriétés biologiques, et de leur capacité de liaison avec le tissu osseux, qui donnent à ce jour d'excellents résultats cliniques, devraient trouver à l'avenir une place de choix en chirurgie odonto-stomatologique. On pourra citer PERIOGLAS<sup>®</sup>, vitro-céramique ayant été de nombreuses fois employé en parodontologie lors de publications et produit utilisé lors d'un cas clinique du Dr. MICHEL JF au chapitre 5-.

On peut penser que les biomatériaux actuels sont d'une efficacité limitée dans le cas de comblement osseux de volumes importants. Ces biomatériaux servent essentiellement de tuteur à la formation osseuse. L'association de ces biomatériaux avec des produits biologiques comme des protéines d'adhésion et des cellules autologues permettrait le développement d'une nouvelle génération de biomatériaux ostéoinducteur, les biomatériaux hybrides. La biocéramique utilisée pour cet usage doit répondre à certains critères morphologique et chimique spécifiques afin d'optimiser les propriétés du matériau pour l'application visée.

Ces biomatériaux n'en sont encore qu'au stade d'expérimentation ; les dernières publications seront présentées dans le chapitre traitant de bioingénierie tissulaire. Ce domaine sera développé dans le sixième chapitre de cet ouvrage.

#### d) Les polymères

Ils se caractérisent par une structure chimique macromoléculaire, enchaînement de monomères. Ces longues chaînes sont liées par des liaisons faibles ou fortes. **(134)**

##### α) Les résines non résorbables

Ces résines sont destinées au comblement et il n'y a pas de substitution osseuse.

Pour mémoire, nous avons utilisé en odontologie le polyméthylméthacrylate (PMMA), sous la forme du HTR<sup>®</sup> (Hard Tissue Replacement), combinaison de PMMA et d'hydroxyéthylméthacrylate (HEMA) et d'hydroxyde de calcium. Ces produits ne sont plus d'actualité car ils engendraient de plus des produits de dégradation toxiques.

Nous pouvons aussi remarquer que les membranes en polytétrafluoroéthylène (PTFE) font partie de cette famille de polymères non résorbables.

##### β) Les résines résorbables

A la base de ces résines, les acides polylactiques et polyglycoliques. Elles sont donc résorbables, et peuvent avoir un intérêt en chirurgie orale. Elles sont utilisées sous forme de suture en chirurgie (VICRYL<sup>®</sup>), de membranes, ou de matériau de comblement osseux résorbable.

Ces polymères sont destinés à interagir avec l'organisme de façon temporaire. Leur intérêt thérapeutique est de participer aux mécanismes de réparation et de disparaître progressivement.

Ces résines sont à l'origine, une fois mises en situation, de produits de dégradation acides à la base de réaction inflammatoire et sont donc employées par de rares praticiens.

Dans cette famille, il existe quelques produits :

- La polyglactine 910, à base d'acide glycolique et d'acide lactique, est utilisé à la fabrication du fils de suture de type VICRYL®. (22)
- Le porimid D est un copolyéther-imide-uréthane, biocompatible et ostéoconducteur.
- Le BOPTM est un copolymère formé de 1vinyl 2 pyolidone et de méthyle méthacrylate, ostéoconducteur mais présentant certains risques quant à la réponse immunitaire des organismes contre les résines non résorbables.
- Le Pep-Gen P-15TM est un composé synthétique organo-minéral constitué d'une séquence de 15 acides aminés (séquence de collagène de type 1) et d'hydroxyapatite. Deux formes de présentation sont disponibles : une poudre, qui doit être mélangée en quantité équivalente à un autre substitut osseux, et un gel à base de gel de cellulose enrichi en PepGen P-15TM, sous forme injectable. (235)

### 2.2.3 Techniques mixtes

Il s'agit essentiellement de l'association de tissu naturel et de matériaux synthétiques.

Les mélanges extemporanés de tissu vivant (os autogène prélevé pendant l'intervention, pendant un forage implantaire par exemple) avec des biomatériaux afin d'augmenter le volume des substituts osseux, deviennent pratique courante en chirurgie orale. L'association à du collagène de type I, le plus employé, serait à l'origine d'une propriété ostéoinductrice.

Certains substituts associent HA ou  $\beta$ -TCP et fibres de collagène. Ces produits, peuvent être sous forme de granulés ou d'éponges, et sont dispersés au sein d'une matrice de fibres de collagène d'origine bovine ou porcine. Les fibres de collagène subissent différents traitements de purification. Tous ces biomatériaux ont obtenu l'agrément de la Commission Nationale de Sécurité Microbiologique. Ils sont en général malléables et n'offrent aucune résistance mécanique. On trouve ainsi : la CERAPATITE-COLLAGÈNE sous forme d'éponge (HA + collagène bovin), le BIOSTITE® sous forme de granules (HA + collagène), le CALCIRESORB-COLLAGÈNE® ( $\beta$ -TCP + collagène bovin), le COLLAPAT® (HA + collagène porcine) et l'OSSATITE COMPOSITE® (HA + collagène porcine + glycérol).

CHAVRIER et ISODORI en 1998 pensaient que ce type d'association n'était plus d'actualité mais en 2004 ces noms de spécialités existent encore.

### 2.2.4 Perspectives sur les biomatériaux

Les biomatériaux céramiques sont maintenant couramment utilisés pour des applications orthopédiques et dentaires comportant une mise en charge et comme matériaux de substitution osseuse. Leurs applications devraient aller encore en s'élargissant avec différentes structures composites et revêtements plus ou moins sophistiqués (multibiomatériaux). Les formes de présentation du matériau de type hydrogel ou injectable sont les plus récentes à avoir été mises sur le marché.

L'une des grandes tendances actuelles est de développer des biomatériaux de synthèse similaires aux tissus à remplacer. Le but étant d'obtenir une surface bioactive pour un ancrage stable au

niveau des tissus durs et mous et des propriétés physiques et mécaniques répondant aux transferts de forces. Dans l'avenir, la régénération des tissus naturels, grâce à l'utilisation de facteurs de croissance, de substances morphogénétiques et de systèmes cellulaires fera de plus en plus appel aux biomatériaux céramiques comme structure support pour des applications spécifiques au niveau osseux. Actuellement, on cherche à développer des substituts composites à matrice polymérique avec des phases de céramiques structurales et des surfaces bioactives pour la liaison avec l'os.

### *3- Le marché actuel des biomatériaux*

#### **3.1 Les biomatériaux du marché**

Maintenant que nous avons vu à travers la classification des biomatériaux les différentes caractéristiques, et le comportement biochimique in vivo de chacun des substituts osseux, il est temps de s'attarder sur le marché actuel des biomatériaux, qui est en perpétuelle évolution avec l'arrivée de nouveaux produits. Ces changements et nouveautés troublent les praticiens. En effet ils peuvent se demander s'ils ont bien choisi leur biomatériau, comme ils ont des doutes à bien choisir leur composite !

Quel produit choisir ? L'Assurance Maladie semble vouloir orienter les praticiens puisqu'elle propose une liste de produits commerciaux remboursés et/ou reconnus.

Quel est le niveau de la sécurité sanitaire ? Quelles sont les réglementations européennes et françaises ?

La liste de questions n'est pas exhaustive, les praticiens, utilisant ces produits, doivent aussi savoir quelles sont leurs obligations.

Tout d'abord, il est capital de noter que dans ce domaine très innovant, l'utilisation des biomatériaux, et plus pratiquement, leurs indications restent parfois floues. En effet, il n'existe pas de « vrais » catalogues pour chirurgiens-dentistes et chirurgiens maxillo-faciaux avec la liste exhaustive des biomatériaux ayant reçu une autorisation d'indication en chirurgie orale. Aucune société ou institution ne met régulièrement à jour une liste et les chirurgiens-dentistes apprennent à la lecture d'une revue scientifique le retrait d'un substitut osseux suite à une affaire judiciaire ou

bien dans une brochure publicitaire la mise sur le marché d'un biomatériau « encore plus performant ! »

La formation initiale des praticiens ne leur permet pas de choisir avec discernement le bon substitut osseux, ce choix se fera alors par conseil avisé de spécialistes.

Quelle est alors la démarche des chirurgiens-dentistes ?

Les premiers praticiens ont d'abord été se servir des biomatériaux utilisés par les chirurgiens orthopédistes, qui restent les détenteurs du monopole des greffes osseuses. Ils sont les seuls à pouvoir aujourd'hui organiser les plus grands congrès traitant exclusivement de biomatériaux. En France la SOFCOT (SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE) est très active grâce à son congrès annuel. (214)



*Figure 5. Affiche de la 79<sup>e</sup> Réunion Annuelle de la SOFCOT (214)*

Une autre source d'informations scientifiques très précieuse et renommée est le catalogue GESTO (association pour l'étude des Greffes Et Substituts Tissulaires Orthopédiques de l'appareil locomoteur). (13)

Les membres de cette association éditent un catalogue très complet où nous pouvons trouver une classification avec les principaux noms de spécialités de biomatériaux appliqués à l'orthopédie ainsi que leurs formules physicochimiques, leurs caractéristiques, leurs formes commerciales, les études cliniques, et quelques photos.

Les experts chargés d'élaborer ce catalogue considèrent qu'il existe quatre grandes catégories de biomatériaux dans la famille des céramiques de phosphate de calcium : les phosphates tricalciques, les hydroxyapatites de synthèse, les hydroxyapatites biologiques et les substituts biphasés. Puis ils mentionnent la famille des xénogreffes et une autre famille regroupant les autres substituts (collagène, corail...).

Nous noterons que le BIO-OSS® est classé parmi les xénogreffes, bien que sa structure soit celle d'hydroxyapatite suite à un traitement thermique de céramisation.

Nous pouvons toutefois signaler que L'EAO (European Association for Osseointegration) a organisé son dernier colloque à Paris, avec le soutien de la société française de parodontologie et d'implantologie orale.

Nous pouvons aussi citer l'European Society of Biomechanics qui est une société composée d'environ 500 membres et qui a pour but de promouvoir la recherche des sciences biomécaniques. (75)

Il aura fallu attendre 1993 puis 1999, pour que MUSTER et coll. fassent paraître dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale une liste des biomatériaux de comblement implantables recensés pour la chirurgie orale. Les recommandations de certains substituts osseux faites par le

ministère de la santé sont aussi récentes, elles datent des années 2000.

Nous avons essayé de faire un grand tableau récapitulatif reprenant les substituts osseux résorbables en mentionnant ceux reconnus par le ministère de la santé, leurs prises en charge par l'Assurance Maladie, et leurs origines. **(2, 3)**

Le tableau ne peut être exhaustif, car de nouveaux biomatériaux arrivent sur le marché et d'autres en sont retirés. Les plus fiables restent et ce sont ceux-la qui doivent retenir notre attention.

*Tableau 2. Tableau récapitulatif des substituts osseux utilisés en chirurgie orale*

NOM DU PRODUIT	COMPOSITION	REMBOURSEMENT	Liste des produits reconnus de substitution osseuse d'origine bovine (1/3)	FABRICANT ET/OU DISTRIBUTEUR	NOM DU PRODUIT	COMPOSITION	Autres substituts sur le marché des biomatériaux (1/7)	FABRICANT ET/OU DISTRIBUTEUR	NOM DU PRODUIT		
HATRIC	HA/TCP			Liste des produits reconnus de substitution osseuse d'origine bovine (1/3)	CERAVER OSTEAL	CALCIRESORB COLLAGENE		TCP + collagène	Autres substituts sur le marché des biomatériaux (1/7)	Ambitec Depuy Bioland	OSTI...
TRIOSITE	HA/TCP				CERAVER OSTEAL	CERAPATITE COLLAGENE		HA + Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> + collagène		Ambitec	OSTI...
MBCP	HA/TCP	152,45 €			DePUY France S.A.	ARTHREASE		Acide hyaluronique		Aria-Dental	BIO...
					DePuy Acromed	HEALOS® II EALOS		HA + collagène		Biomedic	CHON...

TCH	HA/TCP										
				Ed. Geistlich Söhne AG	BIO-OSS	HA bovines céramisées			Biotech	CRO	
BIOCER R	HA/TCP/DCPD										
				Ed. Geistlich Söhne AG	ORTHOSS	HA bovines céramisées			Ceraver	CER	
BIOSEL	HA/TCP										

<b>Les substituts osseux reconnus non biologiques implantables reconnus (2/4)</b>	Depuy Bioland	EUROCER400	HA/TCP		<b>Liste des produits reconnus de substitution osseuse d'origine bovine (2/3)</b>	Ed. Geistlich Söhne AG	BIO-OSS COLLAGEN	Os bovin céramisé + collagène	<b>Autres substituts sur le marché des biomatériaux (2/7)</b>	Cote	CALCID	HA

	Interpore Cross International Inc.	BONEPLAST	Sulfate de calcium								
					MERCK BIOMATERIA L	ENDOBON	HA + os humain		Depuy Bioland Pierre Rolland	ETIK HAP	HA
	Matériels Implants Limousin	CERAMIL cale d'addition	Alumine		ORQUEST	HEALOS	HA + collagène		Depuy Bioland Pierre Rolland	ETIK BONE	Os bovin traité
				OST-DEVELOPPEMENT	LUBBOC	Os bovin		Depuy Bioland	ETIK HAP	HA	

	Medical Calcium Phosphate (MCP)	TRANS-OSSATITE	HA									
	Orthotechnique	OSTEOSET	Sulfate de calcium	De 152,45 à 243,92 €		OST-DEVELOPPEMENT	ISOBONE 2	CaP				

<b>Les substituts osseux reconnus non biologiques implantables reconnus (3/4)</b>	Orthotechnique	OSTEOSET T	Sulfate de calcium + Tobramycine	De 152,45 à 243,92 €	<b>Liste des produits reconnus de substitution osseuse d'origine bovine (3/3)</b>	SCIENCE et MEDECINE	BIOSEM II	Gélatine	<b>Autres substituts sur le marché des biomatériaux (3/7)</b>	Feldmuhle Ceramtec	OSPROVIT	HA
										Geltech	BIOGLASS	Verru bioact
						Tutogen Medical				Tutoplast Compacta	HA d'os compact	Glasing
	Sciences et Bio-matériaux	BIOSORB BIO 1	TCP									
						Tutogen Medical	Tutoplast Spongiosa	HA d'origine spongieuse		Isotis orthobiologics	ORTHOBLAST OSSATURA	HA biologique
	Sciences et Bio-matériaux	SYNATITE/TECMAFIX	HA									



Sciences et  
Bio-matériaux

BICERAM

HA/TCP

**Les  
substituts  
osseux non  
biologiques  
implantabl  
es reconnus  
(4/4)**

Teknimed

CEMENTEK

HA  
(ciment)

De  
152,4  
5 à  
243,9  
2 €

**Autres  
substituts  
sur le  
marché des  
biomatériau  
x (4/7)**

Medical  
MCP

OSSATITE  
(COMPOSITE)  
OU PORE

HA (+ gélatine bovine)

Merck

BIOBON

Ciment de CaP

Novabone

PERIOGLAS

Bioverres

Teknimed

BCP

HA/TCP

						Orthovita Suissor	BIOGRAN	Verre bioactif
	Teknimed	EUROCER 400	HA/TCP			Orthovita	VITOSS	TCP
	Teknimed	CERATITE	HA/TCP					

	Teknimed	CERAFORM	HA/TCP					

<b>Autres substituts sur le marché des biomatériaux (5/7)</b>	Ostéo AG / Striker	COLLAPAT	HA + Collagène	<b>Autres substituts sur le marché des biomatériaux (5/7)</b>
	Ostéo AG	PYROST	Os bovin	

	SBM S.A	BIOSORB	TCP	
	Scient'x	CARTILAGE COSTAL	Cartilage costal	
	Synthes	CHRONOS	TCP	
	<b>FABRICANT ET/OU DISTRIBUTEUR</b>	<b>NOM DU PRODUIT</b>	<b>COMPOSITION</b>	

<b>Autres substituts sur le marché des biomatériaux (6/7)</b>	Transphyto S.A	LADDEC	HA bovine	<b>Autres substituts sur le marché des biomatériaux (6/7)</b>
	Ugln'Dentaire	CALCIGRAFT	vitrocéramique	
	Vébas s.r.l	BIOSTITE	HA + collagène bovin	
	Zimmerdental	MAXILL-HAP	HA + collagène bovin	

	Zimmerdental	BIOBASE	TCP	
	<b>FABRICANT ET/OU DISTRIBUTEUR</b>	<b>NOM DU PRODUIT</b>	<b>COMPOSITION</b>	

<b>Autres substituts sur le marché des biomatériaux (7/7)</b>	Zimmerdental	CALCITITE	HA	<b>Autres substituts sur le marché des biomatériaux (7/7)</b>
---	--------------	-----------	----	---

	Zimmerdental	COLLACOTE COLLAPLUG COLLATAPE	Collagène	
	Zimmerdental	PUROS	Allogreffe stérile	
	Zimmerdental	COLLAGRAFF	HA+ TCP + collagène	

	<b>FABRICANT ET/OU DISTRIBUTEUR</b>	<b>NOM DU PRODUIT</b>	<b>COMPOSITION</b>	
--	---	-----------------------	--------------------	--

En faisant la synthèse de différents documents (EMC, Publicités, listes du Journal Officiel) nous avons trouvé plus de 70 biomatériaux (noms de spécialité différents) actuellement commercialisés pour des indications en chirurgie orale. Mais cette liste est en perpétuelle évolution, certains biomatériaux sont retirés, d'autres les remplacent et chaque pays dispose de ses préférences en fonction des autorisations légales.

L'utilisation des biomatériaux implantables demande un contrôle de qualité, en premier lieu sur leur fabrication. Existe-t-il des normes françaises NF et/ou européennes CE ?

## **3.2 Réglementation sanitaire**

Dans les années 70-80, aucune législation n'existait concernant l'application d'un biomatériau à l'homme. L'utilisation de matériau de substitution osseuse, dépendait de la seule responsabilité du clinicien, tant de sa responsabilité morale que de sa responsabilité pénale, cette dernière étant couverte par de solides assurances.

Depuis ces temps maintenant éloignés, des normes éditées par l'Association Française de Normalisation (AFNOR), puis plus récemment des directives européennes (CE), sont venues baliser les conditions requises pour l'utilisation de biomatériaux chez l'homme.

### **3.2.1 Processus de fabrication**

Le procédé de fabrication doit être parfaitement connu. S'agit-il d'une fabrication propre ou stérile, à quel niveau se fait-elle, le produit fini est-il en état d'équilibre ? La fabrication du biomatériau a-t-elle nécessité l'utilisation de monomères catalyseurs, antioxydants ou plastifiants ? Quelle est l'importance des impuretés sur le plan quantitatif et qualitatif ? Toutes ces considérations sont importantes à connaître par exemple pour les patients présentant un risque allergique à certains produits. En effet, secondairement à la mise en place du substitut, lors de son usure et de la destruction du produit, des impuretés, des monomères, peuvent se retrouver dans l'organisme et avoir une toxicité propre. Les types de manipulation du produit qui peuvent entraîner des destructions chimiques ou mécaniques doivent être connus.

La stérilisation est un élément capital à connaître :

- Elle doit être active bactériologiquement, ce qui peut être difficile à affirmer en cas de matériaux poreux,
- Elle ne doit pas dégrader le matériau, ce qui est le cas de la chaleur pour les matériaux plastiques (thermoplastiques) et des rayonnements qui peuvent modifier les caractéristiques mécaniques des plastiques,
- Le produit stérilisant ne doit pas être capté par le matériau (cas du dioxyde d'éthylène) et risquer ainsi d'être remis en circuit secondairement. Il doit pouvoir être enlevé totalement, surtout pour les matériaux poreux, ce mécanisme s'appelle la désorption.

Cette première série de tests de caractérisation physicochimique doit être réalisée sur le produit fini, mais aussi après essai sur machine de simulation et en milieu biologique avec ou sans essai de simulation. (156)

### **3.2.2 Biocompatibilité et biofonctionnalité**

(4, 156)

La deuxième série de tests d'évaluation comprend un certain nombre d'étapes. En première ligne, on trouve en général les cultures de cellules ou de tissus, puis viennent les examens anatomopathologiques après implantation chez l'animal. Ces derniers permettent d'apprécier les réactions locales, locorégionales et générales consécutives à l'implantation du biomatériau.

Ces tests sont complétés, le cas échéant, par :

- Des études isotopiques qui permettent de suivre le ou les modes et degrés de dégradation, ainsi que les voies d'excrétion et de dégradation,
- Des tests immunologiques, recherchant des phénomènes allergiques immédiats ou retardés,
- Des tests bactériologiques,
- Des tests de carcinogénèse, mutagenèse et de tératogénèse.

Une fois les tests précliniques de toxicité réalisés, il est temps de passer aux essais en fonction chez l'animal, qui permettent de tester plus précisément la biocompatibilité de l'implant en situation de fonction, c'est-à-dire en situation réelle.

Cet avant-dernier niveau d'évaluation utilise les mêmes batteries de tests de toxicité, ainsi que les caractérisations physicochimiques et mécaniques du matériau et du site receveur, après sacrifice de l'animal. Ici, le choix de l'animal revêt une importance particulière : il faut en effet qu'il y ait une similitude des structures et des fonctions que l'implant est amené à remplacer.

Les essais cliniques représentent la dernière étape avant la mise sur le marché.

L'évaluation clinique doit reposer sur une méthodologie stricte : sélection des patients, dossiers informatiques sécurisés, logiciels d'analyse et de reconvoication, documentation complète des critères histologiques et mécaniques des échecs après ablation de l'implant.

L'AFSSAPS est l'autorité compétente responsable des essais cliniques portant sur les produits mentionnés à l'article L.5311-1 du code de la santé publique, notamment pour :

- Les médicaments,
- Les produits dits de thérapie génique ou de thérapie cellulaire,
- Les organes et tissus,
- Les produits sanguins labiles,
- Les dispositifs médicaux, y compris les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro,
- Les produits cosmétiques.

### 3.2.3 Les risques biologiques

Les prélèvements osseux, quel que soit leur mode de conservation, obéissent à des critères de sélection strict (exclusion des patients ayant présenté une infection bactérienne, parasitaire ou virale, une néoplasie, une maladie de système comme la polyarthrite rhumatoïde, une affection hématologique...). Des examens doivent être systématiquement effectués visant à dépister, notamment, hépatite, sida et syphilis. La chaîne de stérilité ne doit donc pas être interrompue entre le prélèvement et l'utilisation. L'avantage de ces stocks osseux de banque, conservés par le froid, est représenté par la facilité d'approvisionnement. Il faut tenir compte, cependant, des coûts de la conservation et de ceux des examens biologiques systématiques, souvent très élevés. (157)

Les principaux problèmes concernant les matériaux d'origine biologique concernent les réponses antigéniques à bas bruit et à long terme, la pureté et la sécurité microbiologique du produit, l'altération de ses propriétés mécaniques dans le temps.

Depuis 1996, les dispositifs médicaux, qui comportent des produits d'origine bovine, ne peuvent être importés, mis sur le marché, mis en service ou utilisés dans le cadre d'investigations cliniques,

que s'ils figurent sur une liste établie par le Ministre chargé de la Santé. Cette liste est périodiquement actualisée (A ce jour, la dernière édition date du 1<sup>er</sup> décembre 2003). (2)

Elle comporte : dénomination commerciale, fabricant et/ou distributeur, composant(s) d'origine bovine. Les critères d'évaluation concernent l'origine des animaux, les modalités d'élevage et d'alimentation, l'infectivité du tissu quant au risque d'ESB (encéphalopathie spongiforme bovine), la validation du procédé d'inactivation et/ou d'élimination des virus et agents transmissibles non conventionnels. Le principe de précaution se justifie face aux risques potentiels encourus lors de xénogreffes.

En sus de la réglementation européenne applicable aux dispositifs médicaux, obligatoire depuis le 14 juin 1998, les implants issus de l'animal (boeuf, porc ou corail) sont actuellement soumis au respect de procédures particulières afin de minimiser les risques de transmission virale ou des agents transmissibles non conventionnels (A.T.N.C). Ces dispositions relatives à la sécurité microbiologique spécifiques à la France restent obligatoires après la mise en vigueur de la législation européenne. (134)

Une directive européenne classe les différents tissus selon leur infectivité potentielle. L'os appartient à la catégorie 4, c'est-à-dire à celle présentant le plus faible risque d'infectivité.

Les prélèvements qui doivent faire l'objet d'une parfaite traçabilité se font sur des animaux provenant de régions d'élevage indemnes d'E.S.B. Les animaux subissent un contrôle vétérinaire rigoureux car ils sont également destinés à la consommation.

Les prions correspondent à une nouvelle classe d'agents infectieux qui pour l'instant restent mal connus et dont on sait cependant la remarquable résistance aux agents physiques et chimiques. Il faut donc avant de choisir un substitut osseux d'origine bovine prendre connaissance du ou des traitement(s) dont ce substitut a bénéficié.

Nous pouvons considérer que l'ensemble des précautions prises actuellement (sélection des animaux et inactivation de l'agent infectieux) limite considérablement le risque de contamination qui reste plus théorique que réel. Cependant il appartient, aux laboratoires exploitant ces produits de définir des règles de sécurité, et aux chirurgiens de vérifier que l'ensemble des précautions recommandées par les données actuelles de la science et de la législation a été respecté. Il est fort probable que dans les mois et les années à venir la connaissance sur les A.T.N.C. progressera et que la législation s'adaptera aux progrès scientifiques.

Signalons, pour terminer, la parution en 1997 du rapport ANAES/ANDEM sur les substituts osseux qui traite des risques liés aux greffes osseuses d'origine humaine. (5)

### **3.2.3.1 Risques immunologiques**

Chez l'homme, le rôle de l'immunisation HLA dans le succès d'une allogreffe est encore mal déterminé. Avec les méthodes de typage HLA classique, il n'est pas démontré que la compatibilité puisse jouer un rôle majeur dans les résultats cliniques des allogreffes. En revanche, il est reconnu qu'une allogreffe puisse être à l'origine d'une immunisation Rhésus chez la femme enceinte. Une attention particulière doit être portée vis-à-vis des receveurs de sexe féminin en âge de procréer.

### **3.2.3.2 Risques infectieux**

Deux approches sont possibles pour l'évaluation du risque infectieux des **allogreffes** dans le cadre de leur utilisation de comblements des pertes osseuses. Dans le premier cas, il s'agit d'analyser les séries de cas publiés dans la littérature ou des cas déclarés par les organismes de la matériovigilance. Dans le deuxième cas, il s'agit d'évaluer le potentiel infectieux des greffons

disponibles dans les banques osseuses.

Qu'il soit par contamination ou par transmission, le risque infectieux représente selon certaines séries de 6,8 % à 9,5 % et parfois jusqu'à 15 %. Tout d'abord, les taux d'infection annoncés ne peuvent différencier la contamination de la transmission. Ensuite, ce taux dépend de la définition utilisée par les auteurs, des méthodes de stérilisation et de conservation des allogreffes. Enfin, il s'agit le plus souvent de greffes osseuses massives, indications classiques de l'allogreffe. Or, le risque infectieux varie en fonction des indications chirurgicales et dans notre pratique stomatologique, les quantités sont généralement très faibles.

En ce qui concerne le risque de transmission virale, 2 cas de VIH et 3 cas d'hépatites ont été rapportés. Ces chiffres sont faibles mais fallait-il prendre ces risques par rapport aux bénéfices apportés par la greffe ?

En revanche, l'analyse du potentiel infectieux des donneurs repose sur l'analyse des données de la sélection effectuée avant le prélèvement. La gestion des risques de transmission des maladies aux receveurs repose sur la mise en œuvre des protocoles de sélection des donneurs et le respect des méthodes de préparation des greffons osseux.

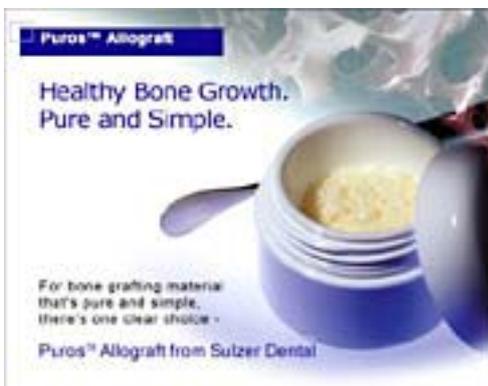
Pour le risque lié aux **xénogreffes**, WENZ analyse, en 2001, les risques de transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) par les greffes osseuses d'origine bovine, et confirme la sécurité du matériau notamment par l'absence de protéines dans le BIO-OSS® et par le pouvoir d'inactivation des prions éventuels lors du traitement alcalin.

En ce qui concerne les **allogreffes**, il pourrait exister un risque potentiel de contamination même si, à ce jour, aucune preuve (51) de transmission virale n'a été signalée en dépit d'une large utilisation de cette famille de matériau. À l'heure actuelle, le risque de transmission d'agents non conventionnels (Creutzfeldt-Jakob) ne peut pas être totalement écarté (7).

### 3.2.3.3 Les solutions

Une société (**Centerpulse**©) présente sur son site internet le procédé de fabrication de son biomatériau. Il s'agit du procédé TUTOPLAST®, qui est employé pour le PUROS®, matériau osseux minéralisé de type allogreffe. Le procédé Tutoplast® le rend d'après les informations de la brochure commerciale parfaitement pur, stérile et sans risque. (42)

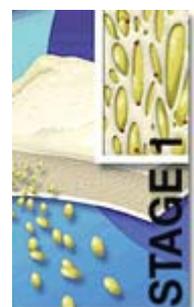
Nous voyons ainsi à travers ces informations que certains laboratoires font des efforts en matière de transparence sur leurs procédés de fabrication, ce qui devrait rassurer les utilisateurs encore frileux, face aux risques biologiques potentiels.



#### The Tutoplast® Process Stage 1

#### Extraction des lipides

les greffons sont baignés dans de l'acétone et agités par ultra-sons.



- Le gras est éliminé
- Les virus sont inactivés
- Les tissus sont préparés

#### **The Tutoplast® Process Stage 2**

##### **Traitement de contraste osmotique**

Cette étape est spécifique du processus Tutoplast, elle permet d'éliminer plus de facteurs d'antigénicité. Les greffons reçoivent alternativement des bains d'eau distillée et saline. Les différences de pression osmotique que subissent les cellules entraînent leur destruction.

- Destruction des bactéries
- Elimination des cellules indésirables
- Elimination du maximum d'antigénicité
- Réduction de la charge virale



#### **The Tutoplast® Process Stage 3**

##### **Traitement d'oxydation grâce à un bain de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).**

- Destruction des protéines non collagéniques
- Elimination de toute antigénicité
- Inactivation des virus
- Minimise le potentiel de rejet



#### **The Tutoplast® Process Stage 4**

##### **Déshydratation par solvant**

##### **Série de 7 bains successifs d'acétone.**

- Elimination de toute l'eau des tissus, rendant le greffon stockable



à température ambiante pendant 5 ans.

- Assurance de l'inactivation de tout prion ou agent viral
- Conservation de la structure fibreuse collagénique (force du tissu)

#### The Tutoplast® Process Stage 5

#### Irradiation gamma à dose limité

Les greffons reçoivent une faible dose gamma (17.8 kGy) dans un système étroit de stérilisation en rotation.

- Minimisation de l'irradiation pour assurer l'intégrité biomécanique du greffon.
- Garantie de stérilité après le coupage et le packaging
- Inactivation de tous les virus



Avantages du procédé Tutoplast :

La sélection des donneurs par des scientifiques assure un risqué initial minimum et une grande qualité des tissus prélevées.

#### Interrogatoire des donneurs

Afin d'obtenir les informations nécessaires, un questionnaire poussé est rempli par les donneurs concernant leur histoire médical, social et démographique.

#### CLIA-lab donor testing

Les tests de sérums des donneurs sont effectués selon le protocole CLIA-lab.

#### Procédé personnel

Les matériaux prélevés sur un donneur ne sont jamais mis en contact avec ceux d'un autre donneur afin d'éviter tout risque potentiel de contamination croisée.

#### Contrôle du procédé

Tous les lots sont tracés, et archivés pendant 15 ans, pour une possible ré-examination.

#### Traitement unique par contraste osmotique

Destruction de toutes sources de contamination sans sacrifier la qualité du matériau.

Figure 6. Illustrations de la brochure publicitaire PUROS® Centerpulsedental© du procédé Tutoplast® (42)

Pour tous les biomatériaux d'origine biologique, il faut souligner la difficulté de s'assurer en pratique courante qu'ils ont satisfait à tous les critères de sélection et avec quelle sécurité la conformité à ces critères a été établie.

Quelles sont les normes des fabricants et les obligations des praticiens en matière de réglementation ?

## 3.2.4 Les normes

L'Etat a jugé bon de rédiger des règles de bonnes pratiques de fabrication (**224**) en ce qui concerne les greffes osseuses :

La directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003, établit les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments et les médicaments expérimentaux à usage humain. Elle remplace la directive 91/356/CEE.

Ces règles consistent en la description d'un ensemble de méthodes à mettre en oeuvre concernant le personnel, les locaux, le matériel, les procédés, la documentation. Elles garantissent que les tissus soient préparés, contrôlés, conservés selon les normes de qualité adaptées à leur emploi. Elles s'appliquent tout au long de la chaîne allant de la réception des prélèvements à la distribution et au transport des tissus. (4)

Mais pour aller encore plus loin, des normes d'abord françaises puis européennes ont vu le jour afin de s'assurer d'une qualité maximale de ces produits de santé.

### 3.2.4.1 Les normes ISO

L'organisme qui fixe les normes ISO est l'Organisation Internationale de Standardisation. Les normes européennes sont souvent des reprises des normes ISO.

### 3.2.4.2 Réglementation européenne

Depuis 1993, la Communauté Européenne s'est dotée d'un texte réglementant la mise sur le marché des dispositifs médicaux dans le but d'assurer la santé et la sécurité des patients, des utilisateurs et des tiers mais aussi afin d'en assurer la libre circulation à l'intérieur de l'espace communautaire. La conformité des dispositifs médicaux à ces exigences réglementaires se traduit par l'apposition de la marque « CE ».

La Directive Européenne EN 93/42 du 14/06/1995 définit les dispositifs médicaux et les règles permettant leur mise sur le marché communautaire.

La directive 93/42/CEE nous intéresse puisque les biomatériaux substitutifs de l'os sont des dispositifs implantables définitifs appartenant à la **classe II b**).

Le schéma suivant résume les différentes procédures possibles :

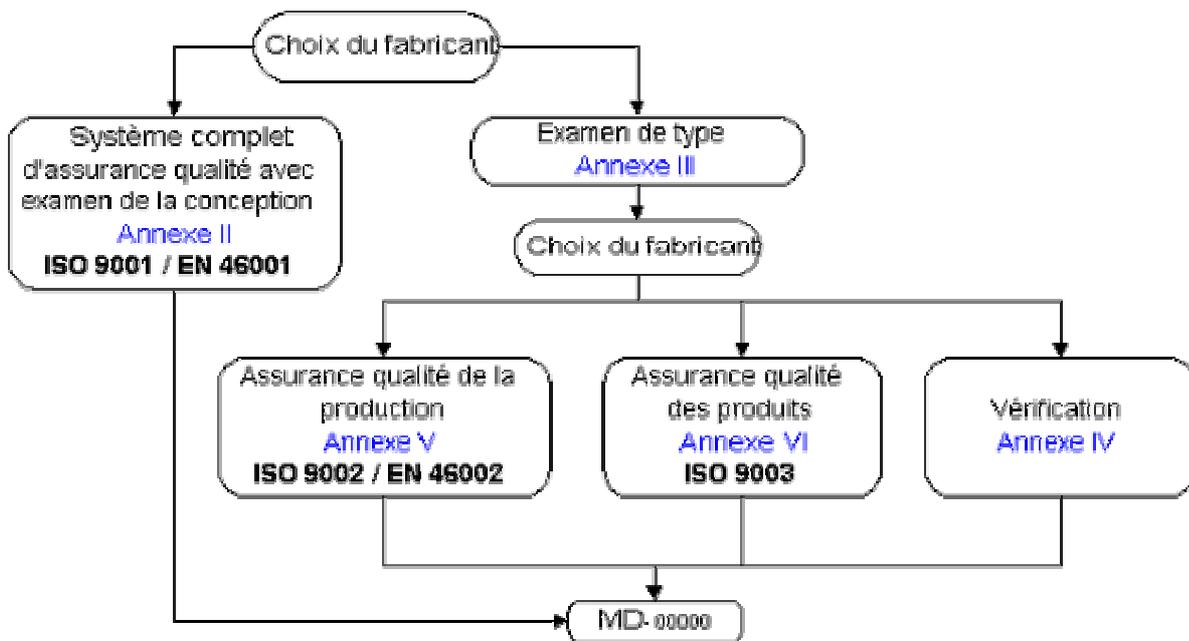


Fig 7. Procédure à suivre pour l'évaluation de la conformité d'un dispositif médical (MD) de classe IIb. (232)

Donnons un exemple, dans un document commercial, la société **Eurocer**® présente un produit nommé EURO CER 200® (74), indiqué en chirurgie orale pour les comblements de tumeurs bénignes, comme répondant aux normes ISO 9001 et EN 46001 ; c'est-à-dire, qu'il a été élaboré avec un système complet d'assurance qualité avec examen de la conception.

Aujourd'hui le marquage "CE" obligatoire doit assurer un niveau de sécurité élevé. Ce niveau de qualité est attesté par « l'assurance qualité totale » (EN ISO 9001) ou « l'assurance qualité fabrication » (EN ISO 9002).

Ces assurances de qualité sont délivrées par le COmité FRANçais d'ACcréditation (COFRAC) et le G-MED, le Groupement d'Evaluation des Dispositifs Médicaux.

La procédure obligatoire de l'homologation (procédure nationale française) est remplacée depuis le 1er janvier 1995 par la procédure européenne, également obligatoire, du marquage "CE" (Communauté Européenne). Les conditions de ce label concernent la conception, la fabrication et le contrôle final des dispositifs médicaux. (97)

### 3.2.4.3 Réglementation française

Pour la France, c'est l'Association Française de NORmalisation (AFNOR) qui a pour mission d'animer et de coordonner le processus d'élaboration des normes et de promouvoir leur application. C'est le seul organisme habilité à homologuer une norme française (NF).

Les normes Afnor se rapportant, par exemple, aux essais cliniques portent les numéros : NF S 90-700, -701, -703 et NF S 91-142, -143, -144, -145, -146.

En France, la loi du 1er juillet 1998 renforce la veille sanitaire et le contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Le régime d'autorisation des procédés (loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998) : les procédés de préparation, de conservation, de transformation des tissus et cellules qui ne sont pas destinés à des thérapies cellulaires ou géniques, mis en oeuvre, en vue d'un usage thérapeutique de ces tissus ou cellules, par les établissements ou organismes autorisés, sont soumis à autorisation préalable de l'AFSSAPS dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.

L'Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) participe à

l'application de la réglementation relative à l'importation, aux essais, à la fabrication, la préparation, l'exportation, la distribution en gros, le conditionnement, la conservation, l'exploitation, la mise sur le marché, la publicité, la mise en service ou l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle. Sont concernés : sang, greffes, thérapies géniques ou cellulaires, médicaments, biomatériaux et dispositifs médicaux, cosmétiques. Cette agence se substitue à l'Agence du médicament.

La norme qui nous intéresse plus particulièrement est la norme NF S 91-155 de novembre 1995 qui concerne les matériaux implantables de reconstruction osseuse (comblement, apposition et recouvrement) en chirurgie dentaire et maxillo-faciale (état de l'art, répertoire des matériaux, méthodologie d'évaluation).

## 3.2.5 Principes de réglementation en chirurgie orale

### 3.2.5.1 Obligations juridiques

Selon DAVID en 1996, les dispositifs médicaux présentent, un double niveau de responsabilité :

- Celle du fabricant par le marquage CE.
- Celle de l'utilisateur dans le cadre d'un exercice déontologique et en fonction du code de la Santé.

### 3.2.5.2 Obligations professionnelles

(12)

L'exercice de l'implantologie ou de la mise en place de greffons au niveau intra-buccal, s'inscrit dans le cadre plus général de la chirurgie dentaire.

Il n'existe actuellement en France ni spécialité, en dehors de l'orthopédie dento-faciale, ni compétence. La responsabilité civile professionnelle est donc la même que pour l'omnipraticien mais avec quelques aménagements particuliers.

En France, une loi fleuve a bouleversé les mentalités et les règles en matière de santé, il s'agit de la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 (parue au J.O du 5/03/02) relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (dite loi de solidarité nationale) du code de la santé publique.

En effet, cette loi revoit le principe d'indemnisation, insiste sur le principe de dignité, de non discrimination, de secret des informations du patient.

La responsabilité délictuelle ou quasi délictuelle est la responsabilité classique du droit commun. Sa prescription est de 10 ans. Cette responsabilité concerne les dommages qui peuvent être causés à autrui par la faute du praticien. Elle est délictuelle si la faute est intentionnelle, et quasi-délictuelle si le dommage résulte d'une négligence.

La responsabilité contractuelle dans l'exercice professionnel du chirurgien-dentiste est basée sur l'arrêt Mercier de la cour de cassation du 20 mai 1936 : « Il se forme entre le médecin et son client un véritable contrat, comportant pour le praticien l'engagement, sinon de guérir le malade, du moins de lui donner des soins non pas quelconques, mais consciencieux, attentifs et, réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la Science ». La loi du 4 mars 2002 revoit les derniers termes : « Art. L. 1110-5. - Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire **au regard des connaissances médicales avérées.** »

Il s'agit d'un véritable contrat synallagmatique ou bilatéral. Le praticien s'engage à soigner le patient. Le patient accepte de se faire soigner. Il s'engage par là-même à suivre les consignes, les

prescriptions, les visites de contrôle nécessaires, ce qui prend toute son importance en chirurgie orale.

Les enfants mineurs et les adultes sous tutelle ou curatelle ne peuvent pas contracter directement. Il faut donc être extrêmement prudent avant d'entreprendre des soins chez un enfant mineur. L'accord des parents est indispensable.

Enfin, pour pouvoir contracter, le patient doit au préalable être informé. Ce point très important est matérialisé par le consentement éclairé.

Dans le cadre de l'exercice médical, le praticien est soumis, sauf à de rares exceptions, c'est-à-dire les indications de chirurgie à visée esthétique, à une obligation de moyens et non pas à une obligation de résultat.

Les obligations de moyens :

La consultation préopératoire, qui définira les besoins et les souhaits du patient.

Le bilan de santé confidentiel que le patient remet directement au praticien doit être signé.

Rappelons que le droit français est fondé sur le débat contradictoire et qu'un document écrit et signé par le patient est un élément favorable dans un dossier.

L'imagerie classique constitue le deuxième volet fondamental de l'obligation de moyens. C'est un élément de sécurité déterminant. Le scanner n'est pas obligatoire. Il paraît indispensable néanmoins dans les zones postérieures.

Le praticien doit informer son patient sur les différents traitements possible de façon claire, en termes compréhensibles et de façon loyale en analysant pour chaque type de traitement les avantages, les inconvénients, les risques et les coûts respectifs.

« Art. L. 1111-3. [...] Les professionnels de santé d'exercice libéral doivent, avant l'exécution d'un acte, informer le patient de son coût et des conditions de son remboursement par les régimes obligatoires d'assurance maladie. »

Les documents écrits sont indispensables.

Depuis l'arrêt de la cour de Cassation de février 1997, c'est maintenant au praticien d'apporter la preuve qu'il a bien donné les informations nécessaires au patient.

Il faut pour cela montrer le devis et le plan de traitement ainsi que le consentement éclairé, signés par les deux parties. « Art. L. 1111-4. Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. »

Le chirurgien-dentiste est responsable du produit de substitution osseuse qu'il utilise, et doit connaître :

- L'origine du greffon,
- Son mode d'inactivation virale,
- Ses qualités mécaniques,
- Sa biocompatibilité,
- Son numéro d'agrément ou d'autorisation de mise sur le marché,
- Ses certifications européennes et françaises.

Il doit conserver le numéro du lot du produit utilisé pour permettre la traçabilité.

### 3.2.6 Traçabilité

Sur le sujet de la traçabilité, l'Arrêté du 9 octobre 1995 définit les modalités de traçabilité des tissus depuis le prélèvement jusqu'à l'implantation et régit notamment :

- Les informations devant figurer sur l'étiquetage (Art. 2) ;
- Les modalités de présentation des résultats des examens sérologiques pratiqués chez le donneur et de ses antécédents cliniques (Art. 3) ;
- L'archivage des informations correspondant au receveur (Art. 4) ;
- L'obligation faite au chirurgien d'informer le receveur (Art. 5).

Ces dispositions ont pour objectif d'éviter l'implantation de greffons dont l'origine et la conservation étaient inconnues du chirurgien.

L'étiquetage et les documents de traçabilité doivent comporter les informations relatives :

- Au produit (n° d'identification, nature, description, caractéristiques),
- Au prélèvement (date et lieu),
- À l'organisme de conservation (nom, coordonnées et n° FINESS),
- Au destinataire dans l'établissement de santé (chirurgien ou pharmacien).

### 3.2.7 Matériovigilance

Concernant la matériovigilance, elle repose sur les signalements d'incidents ou risques d'incidents. Il s'agit d'enregistrer pour chaque patient et pour chaque site implanté, les numéros de série ou de lot des biomatériaux, pour pouvoir assurer une traçabilité ascendante et descendante. Toutes ces informations permettront d'établir un répertoire national signalant toutes les alertes relatives à chaque biomatériau.

« Art. L. 1413-14. - Tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté ou suspecté la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène, d'une infection nosocomiale ou d'un événement indésirable associé à un produit de santé doit en faire la déclaration à l'autorité administrative compétente. » Loi du 4 mars 2002.

## **3.3 Produits reconnus par le ministère de la santé**

### 3.3.1 Les substituts osseux d'origine bovine reconnus

Cette liste **(2)**, mise à jour le 1er décembre 2003, regroupe les dispositifs médicaux, dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine bovine, ovine ou caprine, ayant reçu un avis favorable quant à la sécurité virale et présents sur le marché français. Ces substituts osseux sont repris dans le tableau 2.

### 3.3.2 Les substituts osseux non biologiques reconnus

La liste exhaustive **(3)** des noms de spécialités, classés par famille, reconnus et pris en charge par l'assurance maladie a été éditée selon l'avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations du 26 mars 2003.

Le tableau 2. reprend les substituts synthétiques de l'os actuellement pris en charge et leur composition.

En ce qui concerne les bioverres, les polymères, il n'y pas de produit actuellement pris en charge. Les ciments utilisés en comblement sont à l'étude pour une prise en charge.

## **3.4 Réglementation de l'Assurance Maladie**

(3)

La prise en charge est assurée dans les cas de comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.

L'arrêté du 31 octobre 2003 fixe le prix de vente public toute taxes comprises des substituts osseux d'origine synthétique et des cales d'interpositions inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

Le tableau, paru au Journal Officiel du 18 novembre 2003, mentionne le remboursement en fonction du volume du substitut :

<b>CODE TIPS</b>	<b>N O M E N C L A T U R E</b>	<b>PRIX LIMITE de vente au public (TTC en euro)</b>
	Substituts osseux (Forme)	
3104556	Implant osseux, géométrique, volume < ou = 5 cm <sup>3</sup> . Implant osseux de forme géométrique pour un volume inférieur ou égal à 5 cm <sup>3</sup> .	152,45
3164140	Implant osseux, géométrique, > 5 cm <sup>3</sup> et < ou = 15 cm <sup>3</sup> . Implant osseux de forme géométrique pour un volume supérieur à 5 cm <sup>3</sup> et inférieur ou égal à 15 cm <sup>3</sup> .	167,69

3159072	Implant osseux, géométrique, > 15 cm <sup>3</sup> . Implant osseux de forme géométrique pour un volume supérieur à 15 cm <sup>3</sup> .	243,92
3193519	Implant osseux, anatomique, chirurgie non orthopédique. Implant osseux de forme anatomique utilisé en chirurgie autre qu'orthopédique (maxillo-facial, ORL ou neurochirurgie notamment).	152,45

Tableau 3. Remboursement des substituts osseux par l'Assurance Maladie, d'après le JO du 18/11/03.

Trois notions sont à retenir :

- Code TIPS ou Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (colonne de gauche),
- Formes (colonne du milieu),
- Prix TTC (colonne de droite).

-

## *4- Indications et contre-indications des biomatériaux de substitution osseuse*

### **4.1 Historique et contexte actuel**

Avant d'utiliser des matériaux synthétiques, les premières tentatives de greffes osseuses ont été publiées par OLLIER en 1858. Peu après, la première allogreffe osseuse chez l'homme est rapportée par MACEWEN 1881 et la première allogreffe articulaire totale par LEXER en 1908. Après ces débuts les allogreffes sont longtemps restées occasionnelles et leurs résultats difficiles à analyser en dépit de l'existence d'observations ponctuelles spectaculaires. En 1925, LEXER rapporte pourtant 50 % de bons résultats à propos de 34 allogreffes articulaires fraîches partielles ou totales mais ce n'est qu'après les travaux d'INCLAN en 1942 puis ceux de BUSH et de WILSON en 1947 que l'utilisation des allogreffes prend son essor grâce à la création des premières banques d'os. Quelques années plus tard les premières séries importantes de greffes de petite taille montrent de bons résultats en particulier pour les comblements de cavités osseuses. Cela confirmera l'intérêt des allogreffes malgré un nombre plus important de complications au premier rang desquelles figurent les infections. (126)

D'après un glossaire de termes odontologiques (6), nous pouvons définir la greffe osseuse comme « une pièce de tissu vivant mise au contact d'un tissu dégradé pour réparer un défaut ou suppléer à une déficience ». Mais c'est aussi l'intervention chirurgicale consistant à remplacer une portion d'un os par celle d'un autre os.

Aujourd'hui le nombre de greffes osseuses de tous types effectuées en France, Europe et dans le monde est très difficile à évaluer. En Odontologie, la greffe osseuse est souvent un corollaire à l'implantologie. Il se posait en effet en France avant l'année 2.000 entre 50.000 et 60.000 implants

dentaires par an pour une population de 60 millions d'habitants. Pour information, à la même époque 120.000 implants étaient posés en Allemagne et 80.000 en Italie et en Suisse. En 2003, la France reste à la traîne avec 110.000 implants posés ; tandis que tous les pays de l'Europe restent sur une même progression d'environ 15 % par an. **(79, 218)**

Une filiale de la société **Bioland**© (actuellement en faillite **(112)** suite à des affaires de produits contaminés), qui élabore le substitut osseux KASIOS TCP® ou TCH®, présente des chiffres dans un communiqué publicitaire :

Il y aurait 1,4 millions d'interventions de greffes de substitution osseuse dans tous les domaines de la médecine pour les Etats-Unis, l'Europe et le Japon. Mais la part prise par les biomatériaux de substitution osseuse ne représenterait que 200.000 procédures. La majorité des interventions étant encore l'autogreffe.

Maintenant que nous avons planté le décor (les maxillaires), les acteurs (les grandes familles de biomatériaux), les règles (sécurité sanitaire), il est temps de présenter les différentes indications à la greffe de biomatériaux.

## **4.2 Indications des biomatériaux de substitution osseuse**

Dans un article paru en 2001, DACULSI rappelle que l'utilisation d'autogreffe présente des inconvénients liés à l'ouverture d'un second site opératoire souvent douloureux par la suite et présentant des risques de morbidité. Les quantités disponibles sont limitées, alors il se pose la question : « Existe-t-il une alternative à l'autogreffe ? » et l'on pourrait ajouter : « assez efficace et cliniquement valable. »

Il affirme que « Oui, certains substituts osseux synthétiques ont prouvé une réelle efficacité, comparable à l'autogreffe dans certaines indications. » Mais la réussite de la greffe est conditionnée par les propriétés du site à combler.

### **4.2.1 Introduction et généralités**

Nous pouvons citer quelques exemples d'indication de substitution osseuse bien que d'après les articles scientifiques toute extraction devrait être suivie d'une technique régénératrice osseuse :

- Avulsion motivée par une fracture radiculaire longitudinale,
- Avulsion traumatique pour l'os cortical vestibulaire (alvéolectomie),
- Exposition de la racine proximale après extraction,
- Racine proéminente du côté vestibulaire,
- Corticale osseuse mince,
- Impératifs esthétiques.

Les classifications servent à normaliser les pertes osseuses mais elles ont aussi un but thérapeutique.

La classification osseuse de LEKHOLM et ZARB évaluant la qualité de l'os pré-implantaire, indique la nécessité de la greffe osseuse pour les **Type III** (une mince couche d'os cortical entoure un noyau d'os trabéculaire dense présentant une résistance favorable) et **Type IV** (une mince couche d'os cortical entoure un noyau d'os trabéculaire de faible densité).

La classification de MISCH (1987-1989), reste la référence en implantologie et donc en cas de nécessité de greffe osseuse. Les deux dernières divisions sont des situations cliniques qui demandent la mise en place de substituts osseux :

**Division C** : site édenté ne permettant pas l'implantation par largeur (C-w), hauteur (C-h) ou longueur (c-l) insuffisantes,

**Division D** : site édenté avec résorption osseuse majeure intéressant l'os basal.

Une autre classification de MISCH (1987-1989) permet d'évaluer la hauteur résiduelle (SA) disponible sous la cavité sinusienne dans les zones postérieures du maxillaire :

SA 3 :  $8 \text{ mm} > H > 5 \text{ mm}$

SA 4 :  $H < 5 \text{ mm}$

SA 3 et SA 4 nécessitent un comblement sinusien, mais en SA 3 on pourra obtenir une stabilité primaire immédiate.

Pour les insuffisances de crêtes, l'autogreffe reste le « gold standard », mais de plus en plus les praticiens utilisent des substituts pour la cohésion des pièces osseuses greffées.

En ce qui concerne l'usage de substituts osseux, PAYEMENT et coll. (1995) distinguent deux types d'indication :

D'une part, les pertes de substance partielles non interromptrices qui font largement appel aux biomatériaux en apposition puisque les contraintes mécaniques exercées sur le segment osseux reconstruit sont très faibles, voire nulles.

D'autre part les tumeurs bénignes et pseudo-tumeurs des maxillaires. Il s'agit essentiellement de tumeurs odontogènes (améloblastome) et de certains kystes (kyste épidermoïde) doués d'un pouvoir récidivant identique à celui de l'améloblastome.

En pratique, il est important de faire un diagnostic très précis de la lésion osseuse ou de la zone osseuse atrophiée. Pour cela la classification GESTO rend compte des pertes de substance du tissu osseux, à l'exclusion des lésions périprothétiques. Elle repose sur trois items : le type de la perte de substance (0, I, II et III), la nature de l'os qui borde la cavité et qui sera au contact du futur substitut, la dimension de la perte de substance.

Le **type** caractérise la situation pathologique pour laquelle est indiqué le substitut :

- Type 0 (T0) : apposition parasquelettique du substitut considéré comme extra anatomique,
- Type I (TI) : perte de substance osseuse où persiste une continuité osseuse,
- Type II (TII) : perte de la continuité osseuse mais persistance d'un contact osseux ou médullaire donc d'une continuité biologique,
- Type III (TIII) : perte de la continuité osseuse et de tout contact osseux ou médullaire.

La **nature de l'os** caractérise le type d'os qui borde la cavité et sera en contact avec le substitut [C : os cortical, S : os spongieux, CS : os corticospongieux].

La **dimension** : caractérise le plus grand éloignement entre un point du comblement et l'os receveur environnant. D- : si la distance est inférieure à 10 mm, D+ : si la distance est supérieure ou égale à 10 mm.

Après avoir dressé le bilan du déficit osseux, le praticien jugera du meilleur matériau à employer, en fonction des critères de forme, de taille, de situation anatomique et de l'indication.

## 4.2.2 L'implantologie

### 4.2.1.1 Généralités

C'est bien évidemment la première indication de greffe osseuse des maxillaires. L'absence de dent unitaire ou d'un secteur complet doit faire penser à la solution implantaire.

Lorsqu'il existe chez ces patients un problème d'absence de relief osseux incontournable, la prothèse adjointe est compromise, l'instabilité est constante, l'indication de comblement osseux peut alors être posée, avec ou non adjonction d'une technique de régénération osseuse.

ZITZMANN et MARINELLO (1999) présentent les indications de régénération osseuse dans un tableau où les objectifs apparaissent en fonction du temps opératoire implantaire.

Disposition de la ROG	Indications	Objectifs
Avant la mise en place de l'implant	Préservation tissulaire lors de l'extraction (comblement d'alvéole)	Prévenir l'alvéolyse postextractionnelle
	Augmentation de crête horizontale, verticale, mixte	Autoriser la mise en place de l'implant Augmenter la longueur de l'implant Eviter les larges déhiscences
	Elévation sinusale (antrotomie en 2 temps) Comblement de larges défauts osseux	Autoriser la mise en place de l'implant Prévenir l'apparition de défauts osseux
Lors de la mise en place de l'implant	Déhiscences ou fenestrations	Fonction/stabilité implantaire Esthétique
	Elévation sinusale (antrotomie en 1 temps)	Biocompatibilité Augmenter la longueur de l'implant
Après la mise en place de l'implant	Perte osseuse (par exemple, péri-implantite)	Maintenir l'ostéointégration

*Tableau 4. Indications de la ROG d'après ZITZMANN et MARINELLO, 1999.*

Pendant la mise en place de l'implant, certains cas nécessitent une adjonction d'une très faible quantité de biomatériaux en vestibulaire sous le lambeau parfois associé à une membrane pour protéger les spires coronaires.

Pour les implants juxta-sinusiens (5mm < hauteur crestale > 10 mm), la technique d'impaction avec les instruments de SUMMERS est associée à la greffe de biomatériaux en apical de l'implant. Il nous semble important de faire le point sur cette technique.

### 4.2.1.2 Technique de Summers

(45)

La formation et l'information des praticiens, la pression des médias en quête de nouveautés et l'attente des patients génèrent une demande croissante qui force les praticiens à développer de nouvelles techniques et multiplier les indications. Dans ce contexte, la mise en place d'implants au maxillaire supérieur trouvait fréquemment une limitation anatomique par la présence du sinus maxillaire. De plus, la zone molaire maxillaire se caractérise dans de nombreux cas par une hauteur osseuse faible, un volume sinusien important et un tissu osseux de faible densité, éléments défavorables auxquels s'ajoutent des contraintes occlusales importantes.

La technique de SUMMERS (1994), modifiée par LAZZARA en 1996, est une autre procédure conservatrice du plancher sinusien. Cette technique est indiquée quand la hauteur crestale est supérieure à 5 millimètres et elle est particulièrement recommandée pour les os de type 3 et 4 avec des implants non enfouis combinés à une greffe osseuse.

Un cas clinique des Dr CHARBIT et HITZIG (44) permet de mieux visualiser la technique de comblement associée à l'implantologie sous-sinusienne.

Voici le déroulement de l'intervention :

- Après repérage du site de forage, la corticale est perforée à l'aide de trois fraises boules de diamètre croissant.
- Le foret de diamètre 2,2 mm est alors utilisé dans l'axe précis choisi par l'opérateur en ménageant une épaisseur d'un millimètre d'os sous la cavité sinusienne. Une radiographie per-opératoire permet d'objectiver la partie apicale du puits de forage.
- Le puits de forage est ensuite rempli de matériau osseux substitutif et/ ou d'os prélevé dans la zone d'implantation, imbibé de sérum physiologique.



Figure 8. Mise en place du biomatériau avec un fouloir à amalgame d'après CHARBIT et HITZIG (44)

*L'ostéotome de Summer N°2 est mis en place dans la cavité osseuse préparée.*



*Figures 9. et 10. Ostéotomes et utilisation juxta-sinusienne d'après CHARBIT et HITZIG (44)*

- L'instrument est enfoncé à l'aide d'un maillet chirurgical par des coups légers et répétés de façon à repousser la portion osseuse sous sinusienne ainsi que la membrane de Schneider. L'opération est renouvelée en remplissant trois fois le puits de forage. Il est nécessaire de vérifier ensuite si la membrane n'est pas perforée en faisant expirer le patient par un pincement des narines.
- La même procédure est répétée avec le foret de diamètre 2,8 mm et l'ostéotome de Summers N°3, puis avec le foret de diamètre 3,5 mm et l'ostéotome de Summers N°4.
- Finalement le taraudage est réalisé manuellement et l'implant mis en place.
- Les lambeaux sont ensuite suturés de façon hermétique.

### **4.2.1.3 Indications Pré-implantaires**

#### **A/ Comblement alvéolaire et augmentation de crêtes**

A la suite de pertes dentaires, le déficit osseux se caractérise par des déhiscences, des fenestrations, des manques de hauteur ou de largeur de la crête osseuse.

Dans un esprit conservateur et régénérateur, l'application de biomatériaux immédiatement après une extraction permet d'accélérer la cicatrisation osseuse et d'éviter l'alvéolyse et donc de conserver le capital osseux, afin de favoriser la pose de futurs implants.

Des études vont nous permettre de déterminer quel biomatériau est le plus adapté à ces complements pré-implantaires.

#### **a) Les allogreffes**

Nous pouvons retenir que BECKER et coll. en 1994 ont démontré un retard des allogreffes, par rapport à l'autogreffe, de l'ostéogénèse dans des alvéoles après extraction chez l'Homme. Ils émettent aussi des doutes, communs à NISHIBORI et coll. (1994), quant à la résistance mécanique de cet os pour une future implantation.

#### **b) Les hydroxyapatites synthétiques**

Une étude française menée par BRUNEL en 2001 expose les résultats, après des extractions, de la mise en place d'HA dans des alvéoles sous une membrane collagène chez 14 patients. Le biomatériau est laissé 8 mois en place avant d'implanter. Les résultats montrent que la densité osseuse et la résorption des particules étaient assez variables entre les patients. Cependant, cela n'a pas d'influence sur le taux de réussite des implants (86 % à 7 ans).

L'HA n'est donc pas un biomatériau prévisible en terme de régénération osseuse mais cela n'est pas un facteur négatif à l'implantation.

#### c) Les hydroxyapatites biologiques

Prenons maintenant le cas clinique suivant **(57)** : celui d'une résorption vestibulaire antérieure sur une incisive centrale à extraire. C'est une indication pré-implantaire à visée fonctionnelle (bonne ostéointégration et pérennisation de l'implant) et esthétique (protection des spires et augmentation de volume vestibulaire).

La reconstruction de la crête alvéolaire est envisagée avec un lambeau mixte de pleine épaisseur et épaisseur partielle associé à un matériau de comblement (BIO-OSS<sup>®</sup>) et une membrane BIO-GIDE<sup>®</sup> (collagène). Le résultat esthétique est amélioré grâce à une greffe de tissu conjonctif. Le collagène améliore l'ostéoconductivité à travers le biomatériau en place et la prothèse scellée permet de temporiser (ostéointégration de la greffe et régénération osseuse) avant la pose d'un implant dans le site de comblement.

Le biomatériau utilisé est bien supporté et satisfait les auteurs : il s'agit du BIO-OSS<sup>®</sup>.

Autre source traitant de l'utilisation du BIO-OSS<sup>®</sup> : 59 sites de comblements d'alvéoles et augmentation de volumes de crêtes (BIO-OSS<sup>®</sup> sous membranes résorbables ou non) ont été suivis. Les 13 biopsies pratiquées à 12 mois montrent que les particules de BIO-OSS<sup>®</sup> ne représentent que 0,13 % du volume des biopsies. La régénération osseuse est évidente dans tous les échantillons. **(83)**

Ces résultats montrent que l'on peut implanter avec succès dans de l'os régénéré après greffe de biomatériaux de substitution osseuse de type HA biologique (BIO-OSS<sup>®</sup>).

#### d) Les bioverres

Nous verrons avec le biomatériau suivant (PERIOGLAS<sup>®</sup>) que les résultats sont parfois difficilement exploitables. La conclusion reste que ce type de biomatériau n'est pas prédictible pour augmenter localement le volume en largeur des crêtes avant implantation.

Il s'agit donc dans cette étude **(116)** d'une greffe de PERIOGLAS<sup>®</sup> avec une membrane PTFE-e renforcée au titane sur 12 patients.

La surface de l'os cortical est perforée en plusieurs points avec une petite fraise pour faciliter le saignement de l'os spongieux et l'implantation entre 24 et 29 semaines après.

Les auteurs ont assisté à une fermeture primaire chez les 12 patients et une exposition prématurée de la membrane chez 6 patients.

La variation de largeur des crêtes va d'une perte de 1 mm à un gain de 4,5 mm, avec un gain moyen de 1,1 mm (statistiquement significatif). La moyenne est de 2 mm sur les cas de membrane non exposée.

Pour les défauts crestaux, pas de différence d'épaisseur de crête entre maxillaire et mandibule ; avec un gain moyen de 1,1 mm. Mais la variation de hauteur de crête varie de -2 mm à 0,5 avec une diminution moyenne de 0,3 mm.

Les biopsies montrent des résultats très divers, le pourcentage osseux varie de 0 % à 79 % avec une moyenne de 21,6%. Et sur 6 des 10 biopsies, on a moins de 10 % d'os.

Les auteurs concluent à une grande influence négative de l'exposition de membrane.

En conclusion, nous observons une grande variabilité entre les patients. La plupart des particules résiduelles du greffon étant encapsulées dans du tissu conjonctif, Les bioverres sont déconseillés pour augmenter localement le volume (en largeur) des crêtes avant implantation.

#### e) Les polymères

SERINO et coll. (2003) traite de l'utilisation chez 36 patients d'une éponge « bioabsorbable polylactide-polyglycolide », de type polymère résorbable. Les résultats montrent que la résorption

alvéolaire post-extractionnelle peut être évitée ou réduite par ce biomatériau. La qualité de l'os formé semble être optimale pour l'implantation.

#### f) Etudes comparatives

Une étude de PERRIN et coll. (1995) compare les résultats histologiques de 7 matériaux de comblement sur un modèle animal (porc de race Land-Race) sur une période de 5 mois.

Les matériaux utilisés pour combler les fausses alvéoles forées sur des sites extractionnelles sont : 3 hétéogreffes osseuses d'origine animale d'os cortical ou spongieux, 2 TCP synthétiques avec et sans collagène, 1 HA synthétique associée à du collagène et 1 corail naturel.

Les résultats montrent que les matériaux d'origine bovine induisent une ostéogénèse précoce avec disparition progressive du greffon qui débute à J + 90.

Les phosphates tricalciques  $\beta$  et l'hydroxyapatite synthétique montrent à J + 150 une réaction inflammatoire avec prédominance de fibrose mais peu d'ostéogénèse.

Le corail donne le meilleur résultat avec une ostéogénèse diffuse et précoce.

Il est intéressant de noter les différences très nettes dans l'ostéoconduction de ces matériaux.

B/ Indications de comblement sinusien

#### a) Généralités

### **(59,180)**

La technique de comblement sinusien a été décrite par BOYNE et JAMES en 1980. A l'époque, les auteurs conseillaient l'utilisation de greffon autogène iliaque.

Il s'agit de réaliser, après lambeau vestibulaire à doubles contre-incisions, une ostéotomie de la corticale vestibulaire en volet à charnière supérieure. Le volet étant ensuite rabattu vers le haut après décollement et repoussement de la membrane sinusienne. On pratique de manière générale cette technique quand le volume osseux sous-sinusien est inférieure à 5 mm.

Dans la littérature internationale nous avons retrouvé cette technique chirurgicale de pointe sous le nom de sinus lift, ce terme pourra être employé dans cette thèse par souci de concision.

La vacuité offerte par le sinus-lift est créée à volonté, elle dépend du volume désiré, du nombre d'implants souhaités, sa grande qualité est d'être modulable à souhait. Sa limite est celle du méat qu'il est interdit de boucher. Cette vacuité est remplie avec l'os ou le biomatériau de son choix. Selon les auteurs on observe une grande variété de nature de ces comblements. Selon les auteurs, la mise en place de l'implant peut également être réalisée dans ce même temps opératoire ou en temps différés.

Conditions anatomiques et technique opératoire :

Ce n'est que dans le dernier temps opératoire du comblement qu'un petit saignement contrôlé est favorable, il est secondaire au grattage osseux du bas fond sinusien et non secondaire à une lésion de la muqueuse.

L'intérêt de la technique en un temps est d'être plus économe en besoin osseux à prélever. En effet le volume de l'implant n'est pas à prélever sur le site donneur, ce qui soulage la logistique de comblement et permet une anesthésie locale.

L'inconvénient est la nécessité de la maîtrise en un temps d'une part, de l'angulation, situation de l'implant par rapport à l'arcade et la dent antagoniste et d'autre part, de la maîtrise de l'acte chirurgical. Une bonne coordination d'équipe chirurgien et prothésiste est alors nécessaire pour un résultat parfait.

La fermeture du site se fait de manière conventionnelle, en repositionnant le lambeau muqueux d'épaisseur totale, après avoir vérifié l'absence de perforation de la membrane sinusienne. Une perforation n'est pas une situation dramatique qui obligerait à éliminer le matériau inséré. Elle

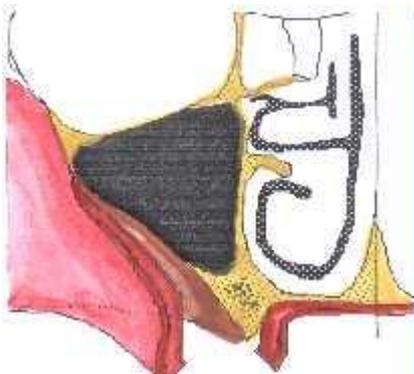
dépend de son ampleur et peut être tolérée, si le compactage est stable et bien imbibé. Mais le respect de l'intégrité de la muqueuse de Schneider et le respect du méat moyen sont essentiels pour une bonne ventilation étanche du sinus.

Dans les élévations sinusales, on utilise des matériaux biorésorbables, car les sites sont destinés à réaliser une implantation endo-osseuse. Il est toujours préférable que le remaniement du comblement soit total et que celui-ci laisse place à du tissu osseux au terme de sa transformation. Les matériaux non résorbables sont de ce fait proscrits.

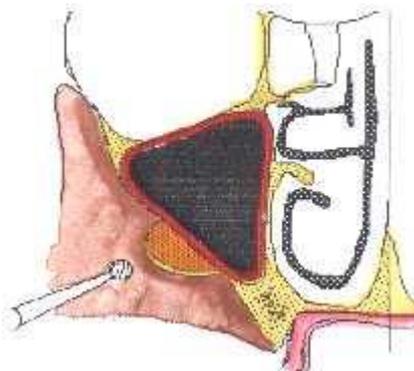
La stabilité du résultat radiologique et la résistance du matériau lors du forage, sont des éléments suffisants pour justifier une appellation de "**densification néo-osseuse stable**" ou "**néo-habitation osseuse**".

Fig.11 Schémas d'une procédure de comblement sinusien d'après PERISSE et coll. (180)

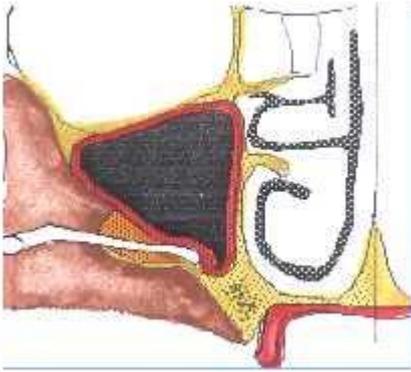
(Ci-dessous)



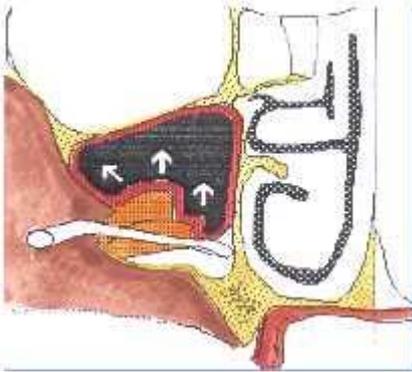
Anatomie du sinus maxillaire, en vue schématique. Incision muco-périostée vestibulaire par rapport à la crête



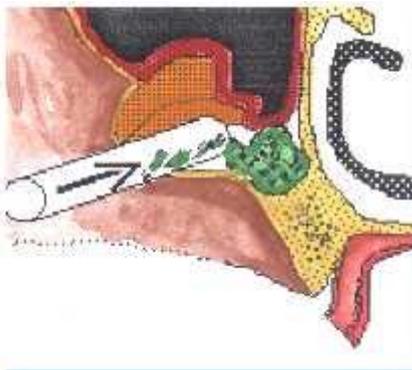
Trépanation osseuse sinusienne à la fraise boule, respectant la muqueuse sinusienne



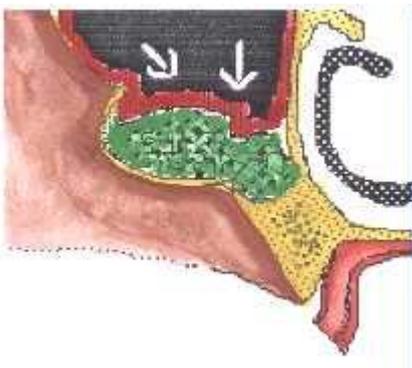
Décollement de la muqueuse sinusienne au décolleur mousse



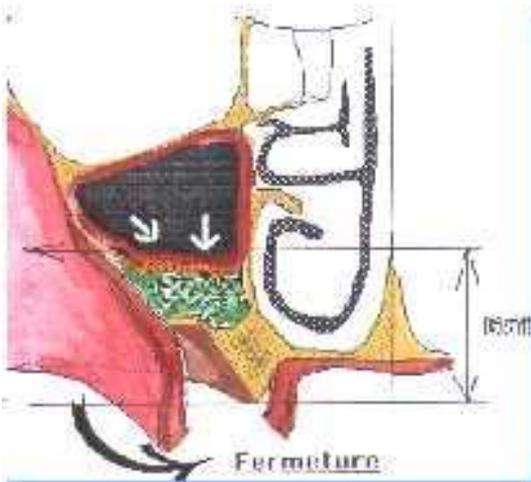
Décollement de la muqueuse sinusienne vers les voies aériennes



Comblement sinusien avec du biomatériau



Comblement sinusien avec le biomatériau. La muqueuse sinusienne repose sur le site



Fermeture du site et gain de hauteur qui peut être de l'ordre de 20 mm mais ne doit pas dépasser le méat

En conclusion nous pouvons considérer que le sinus-lift est une méthode de chirurgie reconstructrice qui est devenue indispensable à la pratique quotidienne de l'implantologie et que son indication est de plus en plus croissante pour éviter de trop fréquents cantilevers ou de bridge de longue portée.

A l'origine le matériau de choix était l'autogreffe mais aujourd'hui, les pionniers reconnaissent certains avantages aux biomatériaux et les résultats tant histologiques que cliniques sont encourageants.

Nous allons donc nous servir des études récentes pour déterminer les résultats obtenus avec des biomatériaux.

#### b) Les hydroxyapatites biologiques

De 1991 à 1997, 58 patients non fumeurs ont été traités par ABENSUR et VALENTIN (1998) pour un sinus-lift selon deux protocoles en fonction de la hauteur osseuse sous le plancher (en un temps ou en deux temps). Le biomatériau employé et conseillé par ces auteurs est composé à parts égales d'os bovin déprotéinisé (BIO-OSS<sup>®</sup>) et d'os humain lyophilisé déminéralisé de type DFDBA (DEMBONE<sup>®</sup> de la **Pacific Coast Tissue Bank**<sup>®</sup>).

Les données et résultats obtenus pour la technique en un temps sont les suivants : 17 patients, 24 sinus greffés, 44 implants implantés dont 4 de perdus. Le taux de succès de la greffe atteint 95,8 % et le taux de survie des implants est de 88,6 %.

Les données et résultats obtenus pour la technique en deux temps sont les suivants (6 mois après la greffe) : 41 patients, 55 sinus greffés, 119 implants implantés dont 1 de perdu et 2 infections sinusiennes. Le taux de succès de la greffe est de 98,2 % et le taux de survie des implants est de 98,2 %.

Les hydroxyapatites d'origine biologique sont une option thérapeutique fiable offrant des résultats prévisibles dans les sinus lift à visée implantaire. Le taux de réussite est supérieur dans le cas d'une chirurgie en deux temps.

Une étude de HALLMAN et coll. (2002) sur la greffe de biomatériaux, porte sur 90 sites, dont 31 sites de comblements sous-sinusiens (BIO-OSS<sup>®</sup>). Les 13 biopsies pratiquées à 12 mois montrent que les particules de BIO-OSS<sup>®</sup> ne représentent que 0,13 % du volume des biopsies. La régénération osseuse est évidente dans tous les échantillons.

Nous avons vu qu'avec ces hydroxyapatites, nous nous assurons d'un bon résultat, et que l'os se régénère mais nous nous devons de comparer les résultats à d'autres groupes de contrôle.

L'étude suivante (**83**) compare trois techniques dont celle de référence, c'est-à-dire la greffe autogène. 21 patients ont subi 36 sinus-lift avec trois méthodes :

- Greffe autogène (1)
- Hydroxyapatite d'origine bovine (BIO-OSS<sup>®</sup>) + membrane (2)
- 80 % HA + 20 % d'os autogène (3)

Les implantations de micro-implants et d'implants standard sont réalisées entre 6 et 9 mois après la greffe. 6 mois plus tard, on dépose les micro-implants pour analyse histologique. L'analyse des implants standard se fait 1 an après la mise en charge.

Les résultats montrent que le contact os-implant est respectivement de : 34,6 % +/- 10 %(1), 31,6 % +/- 19 %(2), 54,3 % +/- 33 %(3). Ces valeurs sont néanmoins difficile à exploiter car, lors d'une implantation dans un os sain, le contact os-implant est variable selon la densité de l'os et selon le type de surface de l'implant.

Quelques implants ont été perdus [6 (1), 2 (2), 2 (3)]

Pour ces deux paramètres, il n'y a pas de différence statistique à court terme. Ce qui laisse sous-entendre que l'on obtiendrait des résultats équivalents avec des biomatériaux de type HA d'origine biologique et une greffe autogène.

#### c) Hydroxyapatites biologiques ou synthétiques ?

Les auteurs ARTZI Z. et coll. (2001) utilisent deux HA différentes : naturelle [deproteinized, bovine hydroxyapatite (B-HA)] et synthétique [non-ceramic resorbable hydroxyapatite (NC-HA)] dans le but d'une augmentation de sinus bilatérale (20 sites) chez 10 patients. La formation osseuse est évidente dans les deux groupes.

Après 12 mois, des résultats significatifs sont tirés : nous observons une plus grande fraction osseuse chez les patients greffés avec du B-HA que dans le groupe NC-HA (42,1% contre 32,3%).

Les HA naturelles ou biologiques sont, dans cette étude, plus performantes que les HA synthétiques.

#### d) Le « plâtre de Paris »

D'un point de vue anecdotique, nous pouvons citer les résultats d'une étude sur le plâtre de Paris, utilisé en tant que biomatériau de comblement sinusien.

Le biomatériau dont il s'agit dans cette unique étude (**95**) est de l'hémi-hydrate de sulfate de calcium prédurci (plâtre de Paris), qui a servi dans une élévation de sinus, afin de placer 3 implants 8 mois plus tard. Lors de cette étape implantaire, on procède à une biopsie osseuse. Les résultats montrent la résorption complète du biomatériau et la présence à sa place d'un os de nature essentiellement lamellaire. Les trabécules sont de plus en plus visibles radiographiquement après 5 mois et 8 mois.

Ces résultats sont l'illustration que nous pouvons obtenir dans un cas précis une ostéointégration correcte des implants avec ce biomatériau.

#### e) Les phosphates tricalciques

Une étude (**250**) portant sur 9 élévations sinusiennes compare l'utilisation du CERASORB<sup>®</sup>, biomatériau fait à partir de TCP, face à l'autogreffe.

Les résultats histologiques, suite à des biopsies et des comparaisons à l'autogreffe, montrent que ce substitut osseux est acceptable dans cette indication.

Les phosphates tricalciques peuvent être employés dans les comblements sinusiens bien que leur résorption soit rapide. Dans 45 augmentations de crêtes sous-sinusiennes, 22 sites ont été traités avec du  $\beta$ -TCP + PRP, et 23 sites avec seulement du  $\beta$ -TCP, chez 39 patients en tout.

Six mois après la greffe, la formation osseuse était augmentée de 8-10 % pour le groupe avec le PRP, sans toutefois augmenter la vitesse de résorption du  $\beta$ -TCP.

Le PRP accroît donc la vitesse de néoformation osseuse dans cette technique. **(244)**

#### f) Les bioverres

L'utilisation de particules de verres bioactifs à haute concentration (80 % de BIOGRAN<sup>®</sup> et 0-20 % d'os autogène) est comparée **(221)** à la greffe d'os autogène dans le traitement de sinus lift chez trois femmes avec des insuffisances crestales.

Les résultats montrent qu'une proportion 80-90 % de BIOGRAN<sup>®</sup> serait idéale pour une vitesse de résorption permettant une régénération osseuse en 6 mois tandis que 100% de BIOGRAN<sup>®</sup> demande 1 an.

Une autre étude **(220)** compare deux groupes parmi 10 patients subissant un double sinus lift:

- (1) Bioverres (300-350 microns) 50 % + os autogène (os iliaque) 50 %
- (2) Os autogène pur.

Des biopsies sont réalisées de 3 à 6 mois après (et une biopsie à 16 mois). Les particules de bioverre ont été remplacées par du tissu osseux à 16 mois. Ces résultats sont concluants au moins après 6 mois post- chirurgical pour les deux groupes.

Cette technique pourrait être employée, si d'autres résultats les confirment, comme solution au manque de matériau en cas de greffe autogène insuffisante.

#### g) Les substituts biphasés

Nous n'avons pas trouvé d'articles traitant de ce biomatériau dans cette indication chez l'Homme.

#### h) Les allogreffes

SUMMERS a utilisé dès 1994 des substituts de type DFDBA lors des études cliniques de soulèvement de membrane sinusienne. Ses résultats étaient encourageants.

Une étude **(119)** compare les résultats obtenus pour un comblement sinusien avec des autogreffes ou des allogreffes. Le gain de hauteur était supérieur avec l'autogreffe mais les contrôles radiographiques et l'ostéointégration des implants dans les deux biomatériaux sont équivalents. De plus la douleur post-opératoire était moins importante pour les greffons de DFDBA.

A l'heure actuelle, le comblement par allogreffe donne de bons résultats cliniques.

### 4.2.1.5 Per-implantaire

La complication plus ou moins prévisible, qui peut aboutir à un échec implantaire, est la déhiscence, c'est-à-dire l'exposition d'une ou plusieurs spires de l'implant, du fait d'un manque de volume osseux.

#### A/ Les hydroxyapatites biologiques

DE BOEVER (2003) présentent le risque de déhiscences suite à la mise en place d'implants dans des crêtes alvéolaires étroites. Ils décrivent plusieurs cas de déhiscences aux niveaux d'implants ITI<sup>®</sup> enfouis placés en un temps et qui ont été recouverts de BIO-OSS<sup>®</sup> et d'une membrane non résorbable en PTFE-e. Les résultats sont assez concluants en faveur de cette technique de

« sauvetage » car 4 implants sur 7 n'ont plus de déhiscence, 2 sur 7 présentent un recouvrement partiel de leur déhiscence et un implant ne s'est pas ostéointégré.

Le suivi est favorable à 4 ans avec un sondage parodontal normal. Cette technique a l'avantage de réduire le nombre d'interventions et de réduire le temps de traitement.

Cette autre étude (188) porte sur un biomatériau de substitution osseuse (BIOSTITE<sup>®</sup>) utilisé pour combler les défauts péri-implantaires lors des implantations immédiates. Le BIOSTITE<sup>®</sup> (Vebas<sup>®</sup>) est composé d'une éponge en collagène (9,5 %) de type I d'origine bovine, de chondroïtine 4-sulfate (2,5 %) et de granules d'HA (88 %) à résorption lente. [% exprimés en poids]

Sur les 96 cas de défauts péri-implantaires, un groupe A a été traité par une technique de greffe de BIOSTITE<sup>®</sup> sans membrane. Le groupe B a été traité par une technique de membrane. Après 6 mois le groupe A a un taux de recouvrement par un tissu osseux néoformé de 67 % tandis que le groupe B n'atteint que 34 % de recouvrement.

L'histologie conforte ces résultats en faveur d'une greffe de biomatériaux (HA) et de l'utilisation de membrane.

Cette étude montre aussi qu'il est possible d'obtenir un taux de réussite satisfaisant sans l'utilisation de membrane et que le facteur de réussite semble être la non-exposition de la vis de cicatrisation.

L'HA d'origine bovine, associée ou non à d'autres substances, protégée par une membrane, permet un bon recouvrement et pérennise l'implant dans son site d'ostéointégration.

## B/ Les allogreffes

GELB (1993) a traité des défauts adjacents aux implants placés dans des alvéoles fraîchement déshabitées en association avec une allogreffe d'os déminéralisé lyophilisé (DFDBA), des membranes en PTFE-e, ou les deux. Les défauts les moins favorables (zéro paroi) nécessitent l'utilisation d'un matériau mainteneur d'espace, protégé et retenu par une membrane.

Le traitement le plus difficile est celui des défauts supra-osseux qui sont caractérisés par l'absence complète de support osseux autour d'implants placés intentionnellement quelques millimètres au-dessus de la crête alvéolaire.

GHER et coll. (1994) ont constaté une amélioration de la régénération osseuse avec l'application d'os lyophilisé (FDBA) lors de l'implantation immédiate.

Un article de WANG et coll. de 2004 révèle une technique novatrice qui pourrait se révéler être très performante dans la régénération osseuse péri-implantaire, si d'autres études confirment de premiers résultats encourageants. Cette nouvelle technique (SBA = sandwich bone augmentation) d'augmentation de crêtes alvéolaires atrophiées et/ou de correction des défauts osseux péri-implantaires a été proposée par une équipe dont MISCH C. fait partie. L'étude porte sur 5 cas pilotes de déhiscences implantaires de 10 mm en moyenne.

Les auteurs partent du principe que l'autogreffe est le matériau idéal de la greffe osseuse car elle possède des propriétés ostéogéniques, ostéoinductrices et ostéoconductrices (première couche du greffon). Cet os peut provenir des sites de forage.

Le DFDBA, encore constitué de collagène, libère des BMP ce qui augmente la prolifération des cellules ostéogéniques autour de l'implant.

L'HA d'origine bovine sert à maintenir l'espace nécessaire à l'augmentation de volume osseux (l'HA est déposé sur 2 ou 3 mm).

Une membrane permet de stabiliser les biomatériaux sur le site.

La réentrée est faite à 6 mois post-opératoire. Les premiers résultats montrent que l'association d'autogreffe, de DFDBA, d'hydroxyapatite et d'une membrane en collagène améliore la régénération osseuse en tirant profit des propriétés positives de chaque matériau utilisé.

## 4.2.1.6 Post-implantaire

Une fois l'implant mis en place, le praticien peut voir tout de suite que certaines spires sont exposées ou bien ce phénomène ne viendra qu'après une nécrose de l'os crestale ou une récession gingivale de cause inflammatoire par exemple comme la péri-implantite.

Le praticien se doit de posséder une classification afin de normaliser ces défauts ou déhiscences et d'adapter sa technique de greffe osseuse.

La nouvelle classification morphologique proposée **(237)** range les défauts osseux adjacents aux implants en deux groupes principaux selon les parois osseuses périphériques :

- Défauts fermés : défauts entourés de parois osseuses entièrement préservées, favorables aux processus de régénération. La morphologie de ces défauts en forme de bol ou de petit cratère permet la stabilité du caillot sanguin et la rétention des particules d'os ou de biomatériau.

- Défauts ouverts : défauts auxquels il manque une ou plusieurs parois osseuses. Le caillot est ici moins bien protégé, les particules d'os greffé sont sujettes aux déplacements et une membrane placée pour recouvrir le défaut peut facilement s'affaisser car elle n'est pas suffisamment soutenue par les parois osseuses.

La complication plus ou moins prévisible, qui peut aboutir à un échec implantaire, est la déhiscence, c'est-à-dire l'exposition d'une ou plusieurs spires de l'implant, du fait d'un manque de volume osseux.

Une étude **(100)** menée sur 10 patients, (3 femmes et 7 hommes) ayant subi des implantations et présentant des déhiscences, présente l'utilisation de BIO-OSS<sup>®</sup> associée à une technique ROG grâce à une membrane BIO-GIDE<sup>®</sup>.

D'après ces résultats les biomatériaux résorbables (BIO-OSS<sup>®</sup>) associés à une ROG au niveau d'implants peuvent conduire à une régénération osseuse des défauts péri-implantaires.

## 4.2.3 La parodontologie

### 4.2.2.1 Généralités

En parodontologie, les praticiens utilisent les biomatériaux de substitution osseuse pour les lésions angulaires (poches parodontales), les lyses interradiculaires (LIR), et les pertes de volume antérieures, en y associant différents types de membrane résorbables ou non afin de maintenir les biomatériaux sur le site, favoriser la prolifération osseuse et éviter la prolifération du tissu conjonctif et épithélial.

Des substituts osseux ont également été utilisés pour régénérer l'os. A ce jour et de façon contrôlée, seules les greffes autogènes ont un effet sur la régénération du système d'attache. Les greffons autologues sont ostéoinducteurs en induisant la différenciation des cellules indifférenciées de l'hôte en cellules ostéogéniques.

Les biomatériaux ont des propriétés biologiques attrayantes mais aucun auteur n'a pu montrer une influence sur la fibrillogenèse et sur la cémentogenèse. Ces biomatériaux induisent la formation d'un long épithélium de jonction et sont ostéoconducteurs (support aux ostéoblastes).

Les techniques régénératrices ne s'adressent qu'aux lésions intra-osseuses angulaires ou circonférentielles égales ou supérieures à 3 mm. Indépendamment de la profondeur et de la largeur de la lésion, le nombre de parois osseuses résiduelles ainsi que leur morphologie et leur situation vont être déterminantes pour l'application de ces techniques. **(110)**

WANG et AL-SHAMMARI (2002) proposent une classification à vocation thérapeutique en défauts horizontaux (H), verticaux (V) et combinés (C) et évoquent l'étiologie et le traitement des défauts crestaux.

Les causes des défauts sont pour eux : anomalies de développement-fentes, agénésies, traumatismes, kystes, tumeurs odontogènes, extractions dentaires (les plus fréquentes dans cette étude : 91%), déhiscences ou fenestrations et la maladie parodontale avancée.

D'abord défauts en largeur, puis en raison du processus de résorption, en hauteur. Ces derniers ne sont pas des indications de ROG.

En parodontologie, la classification des défauts infra ou intra-osseux en fonction des parois restantes reste la plus facile à utiliser : une paroi, deux parois ou trois parois.

- À trois parois : les corticales vestibulaires et linguales ou palatines sont préservées. Le manque osseux n'existe qu'au niveau crestal. Le caillot sanguin est emprisonné. La membrane s'appuyant sur le rebord de la cavité, aucune technique d'espacement n'est à utiliser.

- À deux parois : une paroi de l'alvéole est manquante.

- À une paroi : essentiellement défaut vertical, les déhiscences (perte d'os au niveau crestal) apparaissent sur des crêtes fines et fenestrations (perte d'os en « fenêtre » au niveau apical).

Les lésions intra-osseuses à une, deux ou trois parois ainsi que les lésions interradiculaires pourront être traitées par comblement de biomatériaux en sachant que la prévisibilité des résultats est fonction des caractéristiques de la lésion. Un défaut intra-osseux étroit, profond à trois parois (ou combiné deux-trois parois) offre un pronostic plus favorable. De plus, il est nécessaire de corrélérer ces données à d'autres facteurs tels que le rapport couronne-racine, l'état pulpaire (en présence d'une lésion endoparodontale, il faut réaliser préalablement le traitement endodontique), l'environnement osseux des dents adjacentes ou encore la situation stratégique de cette dent si la lésion est peu favorable à l'application d'une technique régénératrice.

Pour les lésions interradiculaires, ce sont essentiellement les classes I et II mandibulaires qui offrent un pronostic raisonnable de régénération. **(128)**

Nous pouvons rappeler la classification de MILLER à propos des atteintes de la furcation des pluriradiculés :

Classe I : début de la pathologie, l'affection ne s'étend pas sur plus du 1/3 de la largeur interradiculaire.

Classe II : profondeur comprise entre 1/3 et 2/3 de la largeur, sans que l'on puisse à l'aide d'une sonde traverser totalement.

Classe III : l'atteinte est totale, la sonde passe entièrement entre les racines.

En parallèle du développement de ces nombreux biomatériaux, les chercheurs ont su proposer de multiples innovations dans le domaine de la régénération osseuse guidée (ROG), afin d'augmenter le taux de réussite des techniques de greffe.

#### **4.2.2.2 Indications de régénération osseuse guidée (ROG)**

La Régénération Osseuse Guidée a été utilisée les premières fois au début des années 80 et elle

bénéficie à ce jour d'un grand recul clinique. L'obtention d'une nouvelle attache est réalisée en isolant la lésion parodontale des tissus gingivaux à l'aide d'une membrane. La membrane maintient un espace cicatriciel favorable au caillot et permet une colonisation sélective de la surface radiculaire par les cellules pluripotentiels desmodontales.

Des études cliniques et histologiques ont montré qu'une régénération parodontale était patente au niveau de lésions intra-osseuses et interradiculaires (essentiellement les classes II mandibulaires). Pour cela, la membrane doit respecter plusieurs impératifs. Parmi ceux-ci, le maintien d'un espace sous la membrane et la protection du caillot constitué dans cet espace de cicatrisation sont déterminants.

La ROG se base sur quatre grands principes (114) :

- Exclusion des tissus et cellules (non désirés),
- Création d'un espace qui doit être maintenu,
- Protection du caillot de sang sous-jacent,
- Stabilisation de la blessure.

Dans un manuel d'implantologie clinique (59), DAVARPANAH présente les indications à la ROG : les déhiscences et les fenestrations péri-implantaires, les défauts résiduels intra-osseux péri-implantaires, l'extraction, l'implantation immédiate (120) et l'augmentation localisée de la crête alvéolaire.

### 4.2.2.3 Membrane et greffe osseuse

Les membranes peuvent se classer en deux grandes catégories : non résorbables et résorbables.

- Les membranes non résorbables : elles sont constituées de polytétrafluoroéthylène expansé (PTFE-e) et commercialisées par la firme **Gore**®. Elles présentent une partie occlusive aux cellules (mais pas aux fluides) qui se termine, dans leur portion coronaire, par un étroit bandeau semi-perméable. Ces membranes présentent différentes formes adaptées à plusieurs types de lésions en fonction des dents concernées. Le GORE-TEX® est laissé en place pendant 4 à 6 semaines. Pour éviter leur affaissement dans l'espace cicatriciel, ces membranes peuvent aussi être armées de lamelles en titane. L'inconvénient de ces membranes est la nécessité d'une deuxième intervention afin de les déposer (28 jours).

- Les membranes résorbables sont constituées principalement de copolymères d'acide polylactique et d'acide polyglycolique (VICRYL®, RESOLUT®) ou de collagène d'origine bovine ou porcine (BIO-GIDE®). Ces membranes se résorbent lentement (cycle de Kreps : de 15 à 120 jours) avec plus ou moins de signes inflammatoires.

La technique chirurgicale comprend des incisions intrasulculaires et de décharges qui permettent l'élévation de lambeaux mucopériostés, donnant un large accès à la lésion afin que la membrane la recouvre largement (3-4 mm). Après débridement soigneux de la lésion, des pertuis sont aménagés dans les parois du défaut si celui-ci est corticalisé de façon à favoriser la formation d'un caillot.

La membrane la mieux adaptée est ajustée puis suturée autour de la dent par un point suspendu pour assurer sa tenue et la meilleure sertissure possible autour du collet de la dent. Le lambeau est ensuite repositionné sur le site de façon à recouvrir de façon parfaite la membrane, il est souvent positionné coronairement de façon à recouvrir parfaitement la membrane, ce qui limite les risques d'exposition donc de contamination bactérienne génératrice de mauvais résultats.

La prescription d'antibiotiques par voie systémique et d'antiseptiques locaux à la chlorhexidine (0,12 %) est de rigueur. Les sutures sont déposées à 10-12 jours puis un nettoyage professionnel hebdomadaire est instauré pendant 4 à 6 semaines date à laquelle une deuxième intervention est

programmée si une membrane non résorbable a été choisie.

Le nombre de parois osseuses délimitant la lésion semble être un facteur déterminant dans la prévisibilité du comblement osseux et du gain d'attache bien que les résultats ne semblent pas forcément liés à ces critères. En ce qui concerne les lésions interradiculaires, la ROG apparaît prédictible pour les lésions de classe II mandibulaires si la « cellularité » des lésions (composante verticale, présence d'os interproximal, hauteur du tronc radicaire) permet la bonne mise en place de la membrane et le maintien d'un espace de cicatrisation. C'est cependant une technique difficile dans laquelle l'indication et la rigueur opératoire sont de mise.

Les résultats en termes de régénération sont semblables, que les membranes soient résorbables ou non.

L'association d'une membrane et de biomatériaux a pour but d'empêcher l'effondrement de la membrane dans la lésion, elle contribue donc au maintien d'un espace cicatriciel conséquent. De plus, selon les propriétés du matériau mis en place, la néoformation osseuse pourrait être améliorée. Les auteurs rapportent des résultats variables. Ainsi, NEVINS et coll. (2003) assurent que la prédictibilité des traitements des lésions intra-osseuses profondes s'en trouve améliorée alors que pour LUEPKE et coll. (1997), cette association n'améliore pas les résultats de l'une des deux techniques utilisée seule. SATO (2002) limite cette technique aux lésions pour lesquelles l'espace sous la membrane ne peut être maintenu du fait de la morphologie de la lésion.

#### **4.2.2.4 Le type de biomatériau employé en parodontologie**

Selon ZITZMANN et MARINELLO (1999) de nombreux biomatériaux peuvent être utilisés dans la ROG. Ils citent dans un tableau quelques noms de spécialités ainsi que leurs propriétés et origine.

[Cadre1]

Tableau 5. Matériaux de substitution osseuse pour la ROG et l'augmentation osseuse d'après ZITZMANN et MARINELLO.

##### ***4.2.2.4.1 Régénération parodontale***

Il est prouvé cliniquement que nous pouvons « sauver » des dents perdues, mobiles en utilisant une technique de greffe de biomatériaux associée à une membrane après surfaçage. Mais ces techniques restent marginales et anecdotiques.

Voici deux cas cliniques qui en font la démonstration :

Le premier cas (**186**) que nous allons présenter discute de la réimplantation intentionnelle d'une dent « condamnée » atteinte d'une parodontite sévère expulsée lors d'un traumatisme. On utilise du BIO-OSS<sup>®</sup> avec une membrane en GORE-TEX<sup>®</sup> et après élimination du tissu de granulation. Après 2 ans de suivi, la situation est stable.

GINESTE et coll. (1998) ont utilisé des HA d'origine bovine, associé ou non à un peptide, et leurs résultats montrent une réussite relative (1 seul cas clinique) alors que la situation semblait perdue d'avance. Les membranes permettent de sauver temporairement des dents condamnées mêmes mobiles.

Une raison expliquerait ce phénomène de régénération ; après comblement de lésions infra-osseuses par des biomatériaux, la mobilité dentaire ne semble pas avoir d'action néfaste sur la cicatrisation. De plus, la cicatrisation qui s'opère entraîne une diminution de la mobilité.

B/ Traitement des poches parodontales

a) La référence

**(28, 68, 128)**

Les autogreffes intra-orales seraient, à ce jour, les matériaux de choix pour le traitement des lésions intra-osseuses. Elles seraient à l'origine d'une véritable régénération du parodonte, avec néoformation osseuse et présence d'une nouvelle attache.

b) Les allogreffes

A propos des allogreffes, ces matériaux seraient, selon MELLONIG en 1996, biocompatibles et résorbables. Pour BOWERS et coll. (1989), l'emploi du DFDBA permet une régénération importante des lésions de par ses propriétés ostéoinductrices, pour BECKER et coll. (1996), le pouvoir ostéoinducteur de ces matériaux est faible. Il est probable que la variabilité des résultats peut être expliquée par la nature de l'allogreffe utilisée **(165, 205)**.

**Dans les allogreffes, on distingue celles qui sont décalcifiées et celles qui ne le sont pas. Y-a-t-il une différence de résultats ?**

Une étude **(193)** compare l'utilisation d'EMD combiné à du DFDBA (10 patients) ou du FDBA (12 patients) en association à une membrane poly-(DL-lactide) afin de traiter des lésions osseuses péri-dentaires.

Les racines dentaires sont préalablement traitées à l'acide citrique. Les auteurs insistent sur un suivi post-opératoire rigoureux et rappellent les patients pour une évaluation 6 mois après.

On observe une légère meilleure amélioration du gain d'attache avec le FDBA par rapport au DFDBA mais l'amélioration de la profondeur de poche est de même valeur avec les deux groupes, donc pas de conclusions significatives entre ces deux biomatériaux dans cette indication.

c) Les xénogreffes

Dans cette étude **(206)** des xénogreffes ont été utilisées pour le traitement de défauts osseux chez 28 patients par une combinaison de BDX et d'une membrane résorbable en collagène bovin (groupe test), le groupe témoin étant traité par un surfaçage sous lambeau.

Les auteurs n'observent pas de différence dans les paramètres observés au début de l'expérimentation mais après un an, le groupe test présentait une réduction plus importante de la profondeur de poche.

Ces conclusions seraient en faveur de l'application de BDX associé à une membrane et d'une remise en question de l'indication de surfaçage seule.

d) Les hydroxyapatites biologiques

Dans le traitement des poches parodontales, les hydroxyapatites biologiques sont largement employées. Prenons l'exemple du BIO-OSS<sup>®</sup> qui est commercialisé sous trois formes : cortical, spongieux et spongieux associé à du collagène. Ces matériaux sont très proches de l'os spongieux humain. Ils possèdent une excellente conductivité et se résorbent lentement **(39)**. Ces matériaux peuvent être utilisés en remplacement des allogreffes et/ou pour pallier le manque de disponibilité d'os autogène intra-oral. Les résultats cliniques sont encourageants et les études histologiques chez l'homme **(141, 159)** ont montré un certain degré de régénération sur des lésions intra-osseuses.

Il n'existe pas, d'après SCABBIA et TROMBELLI (2004) de différence statistique (profondeur de poche, gain d'attache) entre HA d'origine biologique associé à du collagène et du chondroïtine

sulfate avec du BIO-OSS<sup>®</sup> seul pour le traitement des défauts intra-osseux.

Ces résultats tentent de confirmer qu'il n'existe pas encore de vrai consensus pour le traitement parodontal. Les techniques étant plus ou moins comparables en terme de résultats.

#### e) Le corail

Les coraux présentent une bonne biocompatibilité et sont ostéoconducteurs. Cliniquement, une réduction significative des profondeurs de poches, un gain d'attache clinique et un maintien de ces résultats ont été montrés (**151, 247**) mais l'histologie n'a jamais pu démontrer de réelle régénération avec ces matériaux à la différence des études faites avec de l'os autogène.

Un biomatériau en carbonate de calcium de type corail (BIOCORAL<sup>®</sup>) a été évalué pour le traitement de défauts infra-osseux parodontaux. (**248**)

Le lambeau a permis d'effectuer un surfaçage et un conditionnement par de la tétracycline en pâte. Les auteurs observent un gain d'attache et une réduction de la profondeur de poche. Les résultats sont favorables à long terme (5 ans) et suggèrent que ce biomatériau soit indiqué pour les lésions infra-osseuses.

Nous pouvons présenter (**24**) le biomatériau BIOCORAL<sup>®</sup>, « Substitut de greffe osseuse issu du corail naturel ».

#### Indications :

BIOCORAL<sup>®</sup> 450 (granules de 300 à 450µm) pour la chirurgie parodontale, implantaire, endodontique apicale.

BIOCORAL<sup>®</sup> 1000 (granules de 630 à 1000µm) pour les sites d'extraction, la chirurgie pré-implantaire, la chirurgie pré-prothétique et buccale.

Produit biocompatible, bioactif, substituable.

BIOCORAL<sup>®</sup> est un carbonate de calcium qui favorise la minéralisation de l'os nouvellement formé en libérant sur place ses éléments minéraux constitutifs au fur et à mesure de sa résorption. Sa porosité est comparable à celle de l'os spongieux.

#### f) Les bioverres

Une étude (**144**) compare les résultats obtenus avec des bioverres d'une part et des membranes d'autre part dans le cas de traitements de défauts osseux.

Les auteurs concluent sur l'amélioration notable des paramètres parodontologiques (profondeur de poche, niveau d'attache, augmentation de volume osseux) avec les deux méthodes après 12 mois.

LOVELACE et coll. (1998) comparent dans une étude les résultats obtenus entre des bioverres et du DFDBA dans le cas de traitement de défauts osseux.

Il n'existe pas de différence statistique pour toutes les mesures effectuées entre ces deux biomatériaux. Cependant les auteurs pensent qu'un plus large panel de patients aurait montré de vraies différences. Ils suggèrent donc pour le moment que les bioverres sont capables des mêmes résultats à court terme (6 mois) que le DFDBA dans les indications de défauts osseux parodontaux moyens à profonds.

#### g) Les sulfates de calcium

Au delà du comblement parodontal, certains auteurs cherchent l'esthétique par le recouvrement radiculaire.

Cette étude (**9**) parodontale réalisée sur 3 cas compare les résultats obtenus pour des recouvrements radiculaires par deux techniques : celle utilisant le sulfate de calcium en association avec un

lambeau repositionné coronairement et celle, classique, employant l'usage d'une greffe de conjonctif sur des secteurs d'arcades adjacents.

Cette étude-pilote montre des résultats postopératoires comparables en ce qui concerne la forme, la couleur, et le contour des tissus. L'étendue du recouvrement radiculaire est aussi identique avec les deux techniques.

Ces trois cas cliniques sont très prometteurs car l'utilisation de biomatériaux dans des indications de recouvrement radiculaire simplifierait la technique en évitant le prélèvement de conjonctif et des sutures plus compliquées.

#### h) Les phosphates tricalciques

Cette large étude (**167**) avec le matériau CERASORB<sup>®</sup> sur 267 patients et 1000 défauts osseux montre que le  $\beta$ -TCP est très efficace du fait de sa résorption simultanément à la néoformation osseuse en 6-12 mois.

#### i) Les études comparatives

Les études qui nous intéressent plus particulièrement sont celles qui réalisent une expérience dans des conditions comparables avec des biomatériaux différents.

PARASHIS et coll. (2004) ont mené une étude sur 39 patients (un défaut traité par patient) et les 3 méthodes de traitement utilisées pour des défauts intra-osseux à 2 ou 3 parois sont :

- 1) Allogreffe DFDBA (12 patients)
- 2) ROG avec une membrane résorbable en acide polylactique ramolli dans un ester d'acide citrique (12 patients)
- 3) Gel de protéines dérivées de la matrice extracellulaire de l'émail (EMD<sup>®</sup>) (15 patients)

Aucune différence statistique n'est trouvée entre les trois groupes à 12 mois. Mais la diminution de profondeur intra-osseuse est plus importante dans les groupes ROG et EMD<sup>®</sup> que DFDBA, ainsi que la cicatrisation radiographique.

Dans une autre étude (**215**) effectuée sur 60 patients les auteurs n'ont pas réussi à démontrer l'effet supérieur de l'implantation de BIO-OSS<sup>®</sup> en combinaison avec la ROG dans le traitement de défauts intra-osseux face à la ROG seule. L'utilisation d'une membrane semble donc indispensable à la réussite du traitement de poches parodontales.

On pourra aussi noter que l'application locale de gentamicine tend à améliorer (mais non significativement) les résultats.

Une autre étude (**208**) faite sur 42 patients traités (pour des défauts intra-osseux) chacun par une seule de ces techniques : EMD<sup>®</sup> seul, ROG seule, EMD<sup>®</sup> + ROG, et aussi débridement seul.

Les résultats à 5 ans ne montrent pas de différence statistique entre ces méthodes.

Cela aurait tendance à montrer qu'à long terme les résultats sont comparables, et qu'un surfaçage seul deviendrait « compétitif » qu'au bout de plusieurs années.

#### j) Les protéines dérivées de la matrice de l'émail

**Un nouveau produit a fait son apparition sur le marché et de nombreuses publications présentent des études où il est comparé à d'autres substituts. Mais qu'en est-il des résultats cliniques ?**

Il est commercialisé sous le nom d'EMDOGAIN<sup>®</sup> (Protéines dérivées de la matrice de l'émail).

La technique comporte une chirurgie d'accès conventionnelle. Les incisions intrasulculaires respectent les papilles pour favoriser la coaptation intime des berges lors de la fermeture de la plaie. Un lambeau de pleine épaisseur est décollé des surfaces vestibulaire et palatine (ou linguale) des dents concernées. Les incisions de décharge se font à distance du site. La lésion est soigneusement débridée puis les racines sont mordancées avec un gel neutre d'éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) pendant 2 minutes. Après rinçage abondant, EMDOGAIN<sup>®</sup> peut être appliqué à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille mousse sur les racines concernées et dans la lésion. Les lambeaux sont ensuite suturés soigneusement

Les études cliniques et histologiques ont montré que le traitement des lésions intra-osseuses par amélogénines donnait des résultats superposables à ceux obtenus par ROG, cependant, cette régénération demande de longs mois et peut être entravée par l'affaissement du lambeau dans des lésions peu favorables à une et à deux parois. **(128)**

**Nous savons que le traitement par des biomatériaux d'origine bovine montre de bons résultats en parodontologie régénérative. Comparons les alors à l'EMDOGAIN<sup>®</sup>.**

Le but de cette étude **(183)** est d'évaluer deux différentes techniques pour le traitement de défauts parodontaux chez 24 patients présentant une parodontite avancée. Dans le premier groupe, les auteurs utilisent une HA d'origine biologique (BIO-OSS<sup>®</sup>) combinée à une membrane résorbable (BIO-GIDE<sup>®</sup>) tandis que le deuxième groupe est traité avec seulement de l'EMD (EMDOGAIN<sup>®</sup>). Après un an, les deux groupes montrent une amélioration, et les auteurs n'observent aucune différence significative.

Nous pouvons en conclure que seul le praticien choisira sa technique en fonction de sa maîtrise et de ses connaissances mais que le résultat sera théoriquement le même dans les deux techniques.

**L'EMD a-t-il un intérêt en association avec des HA biologiques ?**

Dans une étude **(207)** portant sur 24 patients, le traitement de défauts intra-osseux profonds par une combinaison d'EMDOGAIN<sup>®</sup> et de BIO-OSS<sup>®</sup> est comparé avec le traitement par HA biologiques seules. Les auteurs observent dans les deux traitements des améliorations significatives des profondeurs de poche et du gain d'attache clinique. Le comblement de tous les défauts par des tissus durs est observé radiographiquement. Mais aucune différence statistiquement significative des paramètres étudiés n'est observée entre les deux groupes.

L'application d'EMD n'est donc pas conseillée si la mise en place de greffons d'HA biologiques est prévue.

**Conclusions sur l'EMD (à 3 ans)**

L'EMD<sup>®</sup> fait diminuer la profondeur de poche, les récessions ont augmenté, et le niveau d'attache a diminué. Les radiographies n'ont pas montré d'augmentation notable du volume osseux, mais seulement une minéralisation osseuse plus importante. **(170)**

**Jusqu'où la technique ira-t-elle ?**

Le sujet de cette étude **(122)** est de comparer expérimentalement un biomatériau de type « enamel matrix proteins » (EMP), associé à un biomatériau poreux d'origine bovine, et une membrane résorbable (ROG) dans le traitement de défauts osseux intra-osseux, comparables les uns aux autres, avec une technique de surfaçage sous lambeau (« Open Flap Debridement » ou OFD).

18 paires de défauts sont évaluées 6 mois après la chirurgie. La meilleure réduction de poche est retrouvée dans le groupe expérimental, (5mm en moyenne contre 3 mm) comme pour le gain d'attache (3,8 mm contre 1,5 mm) et le comblement (4,8 mm contre 1,7 mm).

Les résultats montrent que les nouvelles techniques et matériaux améliorent les résultats et ces associations sont bénéfiques au patient, et dans l'actuel connaissance de notre pratique, le surfaçage classique devrait être abandonné au profit de ces nouvelles techniques plus performantes.

Nous avons vu que la technique ROG avait une vraie efficacité dans le traitement parodontale des lésions intra-osseuses. CAMARGO et coll. (2002) comparent la ROG à une technique plus moderne faisant appel à un biomatériau de 3<sup>e</sup> génération.

Les deux groupes de 18 patients au total sont donc :

- (1) PRP + HA bovine + ROG
- (2) ROG (membrane en acide polylactique)

Les deux groupes présentent 6 mois après une baisse de la profondeur de poche et un gain d'attache significatifs. Mais il existe une différence significative pour ces deux valeurs en faveur du groupe (1) dans le cas de défauts intra-osseux chez des patients atteints d'une parodontite.

Ces résultats sont prometteurs, car la ROG apporte de très bons résultats, et de nouvelles techniques arrivent donc à la concurrence.

En présence d'une lésion intra-osseuse, diverses techniques permettent l'obtention d'une régénération plus ou moins significative. Pour les lésions angulaires sur les monoradiculées, le pronostic dépend avant tout de la morphologie des lésions et de l'appréciation de leur potentiel de cicatrisation. Pour les lésions interradiculaires, qui sont moins favorables, les techniques de ROG semblent plus prédictibles. **(128)**

#### C/ Traitement des lyses Interradiculaires

##### a) Sulfate de calcium, doxycycline et DFDBA

Le premier biomatériau étudié pour cette indication est du sulfate de calcium, associé ou non à un antibiotique ou un autre biomatériau.

Une étude **(135)** regroupe 36 défauts pour 17 patients avec 3 méthodes :

- Sulfate de calcium pur (greffon/membrane)
- Sulfate de calcium plus doxycycline
- Sulfate de calcium plus allogreffe d'os déminéralisé lyophilisé (DFDBA) dans un rapport volumétrique 2 : 1.

Les auteurs observent statistiquement pour les trois groupes un comblement osseux significatif. L'addition de doxycycline ou de DFDBA au sulfate de calcium donne un résultat significativement meilleur que le sulfate de calcium seul. Une meilleure efficacité du DFDBA est constatée face à la doxycycline dans le traitement des lésions interradiculaires de Classe II de molaires mandibulaires.

Le sulfate de calcium se résorbe complètement en 4 à 10 semaines selon la vascularisation du site greffé. L'application de tétracycline améliore l'adhésion de la fibronectine à la surface radicaire, ce qui facilite l'attache et la croissance des fibroblastes. C'est-à-dire que l'antibiotique favorise l'incorporation du greffon à l'os.

##### b) Hydroxyapatites biologiques et PRP face à un surfaçage seul

#### **(121)**

Une combinaison de platelet-rich plasma (PRP), d'os bovin poreux, et de la technique de ROG a été utilisée pour traiter des défauts parodontaux intra-osseux, de type LIR II sur des molaires. Deux

groupes : un groupe expérimental traité par la combinaison sur 26 sites, un groupe témoin (surfaçage seule).

Le groupe expérimental montre une meilleure réduction de poche (4,07 mm contre 2,49 mm).

L'utilisation de biomatériaux doit donc être encouragée face au surfaçage seul.

#### c) Surfaçage, membrane et hydroxyapatites synthétiques

TOBON et coll. présentent dans un article de 2002 les cas de 28 patients (30 sites) qui ont été répartis en 3 groupes pour le traitement de régénération osseuse péri-radriculaire :

(A) technique conventionnelle > 4 succès/9

(B) technique conventionnelle + membrane GORETEX<sup>®</sup> > 6 succès/9

(C) technique conventionnelle + membrane GORETEX<sup>®</sup> placée au dessus d'HA de synthèse (OSTEOGEN<sup>®</sup>). > 8 succès/8

La technique conventionnelle est moins prédictible dans sa réponse pendant les 12 mois de l'étude. L'utilisation de biomatériaux tels que des membranes non résorbables ou d'HA améliorent la prédictibilité.

Comparons encore l'utilisation du BIO-OSS<sup>®</sup> (18 cas) et d'une membrane BIO-GIDE<sup>®</sup> (collagène) avec une technique de surfaçage (13 cas) sous lambeau dans le traitement de LIR molaires mandibulaires de Classe II avec 31 sites chez 21 patients. **(104)**

Il existe une différence significative de résultats entre ces deux méthodes. La profondeur de poche est diminuée de 2 mm avec le BIO-OSS<sup>®</sup> et BIO-GIDE<sup>®</sup> tandis que la technique conventionnelle de surfaçage ne diminuait cette valeur que de 0,2-0,3 mm.

La régénération atteint 82 % pour le premier groupe contre 42 % avec le deuxième groupe.

#### d) Méta-analyse

REYNOLDS et coll. (2003) ont réalisé une méta-analyse sur des études cliniques comparant les résultats obtenus avec des allogreffes et des surfaçages seuls, depuis 30 ans dans les traitements de défauts osseux.

Ils tirent les conclusions suivantes :

1) Les greffons osseux augmentent le niveau osseux, réduisent les pertes osseuses crestales, améliorent le niveau clinique d'attache, et réduisent la profondeur de poche par rapport au surfaçage sous lambeau.

2) Il n'existe pas de différences cliniques de résultats entre les différentes allogreffes et les phosphates de calcium (greffons céramiques)

3) La combinaison de greffons osseux à une membrane améliore le niveau d'attache et réduit la profondeur des poches par rapport à l'utilisation d'un greffon seul.

4) Les greffons allogéniques entraînent plutôt une réparation qu'une régénération.

Il est prouvé à ce jour d'après ces publications que le surfaçage seul ne suffit plus aux exigences que se fixe un chirurgien-dentiste du XXI<sup>e</sup> siècle dans le cas de traitements de lyses interradiculaires.

#### D/ Traitement Orthodontique

Expérimentalement et de manière anecdotique **(186)**, du BIO-OSS<sup>®</sup> a été utilisé en association à de l'os autogène pour une élévation sinusienne après extraction de deux dents surnuméraires. Les dents adjacentes (deuxième prémolaire et première molaire) ont été déplacées orthodontiquement pendant 2 ans dans le site greffé après 4 mois de cicatrisation. Les résultats cliniques et esthétiques sont satisfaisants.

Le cas présenté dans une autre étude (187) est celui d'un patient adulte souffrant de maladie parodontale avec égression des incisives maxillaires et un défaut osseux en palatin de ces dents. On procède à un comblement des défauts avec un mélange d'os minéral poreux d'origine bovine (BIO-OSS®) et fermeture du site par un système de scellement-collage à base de fibrine-fibronectine (TISSUCOL®).

A dix jours post-opératoires, le traitement orthodontique actif est commencé, qui va provoquer l'ingression et l'alignement des dents. Une attelle collée est posée après six mois de traitement. La profondeur des poches et les récessions gingivales ont diminué.

A un an de l'intervention chirurgicale, il existe un comblement complet des défauts par un tissu dur pseudo-osseux, par substitution du biomatériau. Le résultat esthétique est bon et le parodonte est sain.

Ceci démontre que la solution orthodontique et régénérative peut résoudre des cas cliniques complexes. (163)

### 4.2.3 La chirurgie pro-prothétique

En prothèse, Nous pouvons nous servir des biomatériaux afin de redonner du volume à la crête alvéolaire pour la prothèse scellée (sous la travée d'un bridge), et pour la prothèse adjointe ou totale (épaississement de crêtes trop fines).

#### 4.2.3.1 Classification

Nous pouvons citer la classification de SEIBERT (1983), qui détermine trois types de pertes osseuses des crêtes :

Classe I : perte vestibulo-linguale (épaisseur) de tissu avec hauteur normale dans le sens vertical.

Classe II : perte verticale (hauteur) de tissu avec largeur normale de la crête dans le sens vestibulo-lingual.

Classe III : perte conjuguée de la crête en hauteur et en largeur.

Les classes I peuvent être traitées par ROG tandis que les classes II et III, plus sévères nécessitent des greffons d'os autologues pour une meilleure chance de succès.

Dans cette indication prothétique, les biomatériaux redonnent du volume pour augmenter la réussite et l'esthétique de la future réalisation prothétique. Ce sont des techniques pro-prothétiques (réalisées pour améliorer la réussite de la future prothèse).

#### 4.2.3.2 Les hydroxyapatites synthétiques non résorbables

(185)

Depuis le développement de l'implantologie, le recours à la chirurgie pré-prothétique se fait moins courant mais il ne faut pas sous-estimer ses avantages.

Un procédé usuel consiste à réaliser un tunnel sous-périosté, crestal, en cas d'utilisation d'un biomatériau. Le biomatériau le plus utilisé est l'hydroxyapatite, qui peut être utilisée en particules ou blocs et retrouvée sous forme poudreuse ou non poudreuse.

À la mandibule, la technique opératoire est la suivante :

La voie d'abord est faite par deux incisions situées de part et d'autre de la ligne médiane, immédiatement en avant des orifices d'émergence des nerfs mentonniers. Les incisions verticales,

partant de la face linguale de ce qui reste de la crête alvéolaire, vont descendre jusqu'au fond du vestibule.

L'incision s'étend jusqu'au plan osseux en sectionnant le périoste après s'être assuré, par une dissection légère, que les branches terminales des nerfs mentonniers ne risquent pas d'être lésées.

Le périoste est ensuite décollé d'avant en arrière, depuis l'incision jusqu'au trigone rétromolaire.

Après avoir réalisé deux tunnels latéraux, on les réunit en avant pour former un tunnel médian.

Des fils d'attente sont passés dans les berges des incisions : ils permettent de les écarter lors du comblement et de les suturer immédiatement après.

Au maxillaire, la réalisation technique est plus difficile.

L'utilisation d'un tube résorbable (VICRYLT<sup>®</sup>) rempli de particules d'hydroxyapatite et positionné sur la crête a été aussi proposée. Le tube va être résorbé et l'hydroxyapatite va rester en place.

L'utilisation de biomatériaux (presque) non résorbables n'a pas d'intérêt dans le cadre de l'ostéointégration. C'est pour cela qu'ils ont été de plus en plus abandonnés. À l'heure actuelle, l'orientation de la recherche se fait vers un biomatériau ostéoconducteur, mais à la fois ostéoinducteur.

L'hydroxyapatite sous forme de particules a été utilisée essentiellement en chirurgie orale pour la réhabilitation alvéolaire et parodontale. La grande faiblesse de la méthode résidait dans l'éparpillement des granules hors du site d'insertion, sans qu'il y ait jamais incorporation osseuse (problème qui n'est pas à redouter lorsque le matériau est enfoui dans une alvéole déshabité). Ce sont les raisons pour lesquelles ce matériau a été abandonné en apposition crestale ou vestibulaire, des travaux expérimentaux ultérieurs ayant constaté une encapsulation fibreuse des granules. En outre, la mise en charge par une prothèse amovible était susceptible d'entraîner une extériorisation des blocs, conduisant à la dépose du matériau.

Nous pouvons aussi retenir que l'utilisation de biomatériaux non résorbables est indiqué seulement dans les cas d'augmentation de volume à visée prothétique non-implantaire, ce qui est de moins en moins courant.

### 4.2.3.3 Les hydroxyapatites biologiques

Une étude (203) basée sur 70 patients suivis entre 1986 et 1994, traite de l'implantation de greffon de BIO-OSS<sup>®</sup>. Les résultats montrent que ce biomatériau de substitution est approprié pour le comblement des défauts osseux et pour les techniques d'augmentation de crête dans les zones édentées.

### 4.2.3.4 Les allogreffes

En ce qui concerne l'utilisation d'allogreffes d'os spongieux, c'est une alternative qui permet d'éviter les complications sur les sites donneurs. LYFORD et coll. (2002) présentent une étude qui porte sur 5 crêtes atrophiées chez 3 patients. Les greffes ont été maintenues sur site par des membranes résorbables et le gain obtenu en épaisseur est de 2 à 4 mm, ce qui est comparable aux résultats obtenus avec de l'os autogène en ROG.

Voici le déroulement d'une procédure :

Incisions, préparation du site opératoire ;

Placement du greffon-bloc et maintien par une vis à os de 1,2 mm x 8 mm (OsteoMed<sup>®</sup>) ;

Mise en place de particules de greffon lyophilisé (LifeNet<sup>®</sup>) entre le greffon et l'os receveur ;

Utilisation d'une membrane résorbable en collagène de bovin (BioMend Extend<sup>®</sup>, CALCITEK<sup>®</sup>) ou non résorbable (Gore Tex Augmentation Material<sup>®</sup>, 3i/WL Gore<sup>®</sup>). La membrane non résorbable est d'abord imbibée dans du sérum physiologique pendant une minute avant d'être

placée et stabilisée sur le bord vestibulaire avec deux tenons en titane (**IMZ Interpore Dental**<sup>®</sup>) ;  
Fermeture du site et sutures.

L'utilisation de membrane non résorbable nécessite une ré-intervention, plutôt défavorable du fait du risque infectieux couru lors de la cicatrisation des tissus.

#### 4.2.4 La chirurgie maxillo-faciale

Après l'exérèse de kystes ou de tumeur bénigne, il est indiqué de combler le volume par des biomatériaux afin de favoriser la régénération de l'os. Dans la chirurgie de Lefort et de redressement de plan d'occlusion incliné, les chirurgiens se servent de certains biomatériaux (plutôt orthopédiques) pour faire le lien entre les différentes pièces osseuses déplacées.

En chirurgie orale, l'exérèse de tumeurs bénignes peut être complétée par un comblement du défaut osseux obtenu après curetage. (175)

Une étude (91) réalisée à partir de 23 patients avec des lésions osseuses bénignes, montre leurs comblements par du sulfate de calcium et avec ou non une matrice osseuse déminéralisée. A 1 an post-opératoire, 21 patients présentent des taux de 76 % à 100 % de régénération osseuse. Cela semble être une alternative aux greffes autogènes.

Lors de pertes osseuses conséquentes empêchant la réalisation d'une prothèse d'emblée, certains auteurs (35, 93) recommandent la technique dite « d'ostéotomie en sandwich » avec l'interposition du greffon allogénique entre l'os basal et la partie osseuse mobilisée. Cette intervention est faite sous anesthésie générale.

#### 4.2.5 L'endodontie chirurgicale

Pour traiter certaines lésions kystiques péri-apicales, les substituts osseux peuvent être employés à la suite du traitement endodontique canalair, assurant le succès de la technique et la conservation de la dent. Le kyste radiculo-dentaire fait en effet suite au développement d'un granulome apical non traité. Le kyste peut donc être éliminé par un curetage de la région concernée, et c'est cette lacune osseuse obtenue qui est comblée.

Des cas existent, mais ils sont anecdotiques et l'emploi de biomatériaux dans ces indications n'a pas fait l'objet, à ce jour, d'études cliniques valables.

#### 4.2.6 Tableau récapitulatif

Seules les principales indications et les principales familles de biomatériaux listées dans les articles ont été intégrées dans ce tableau.

Tableau 6. Principales indications de différents biomatériaux.

Bio mat éria ux	Indication Implantaire				Indication parodontale	
	Comble ment sinusien	Comble ment cristal/alv éolaire	Per- impla ntaire	Post- implantaire	LIR	Lésions intra- osseuses
<u>Allo greff es</u>	Résultats encourag eants mais < autogreff e	Faible résistance mécanique	Résult ats correct s en associ ation à une memb rane	Non justifié	Non justifié	Variabil ité des résultats mais FDBA> DFDBA pour l'attache
<u>HA synt hétiques</u>	Résultats < HA biologiqu es	Résultats non prédictible s	Non justifié	Non justifié	Résultat s > Surfaça ge	Efficacité comparab le à l'EMD
<u>HA biol ogique s</u>	Résultats satisfais ants mais < autogreff e	Bonne régénérati on osseuse	Résult ats favora bles	Résultats favorables	Résultat s > Surfaça ge	
Bio mat éria ux	Indication Implantaire				Indication parodontale	
	Comble ment sinusien	Comble ment cristal/alv éolaire	Per- impla ntaire	Post- implantaire	LIR	Lésions intra- osseuses

<u>TCP</u>	Résorption rapide mais ostéogénèse satisfaisante	Résorption rapide et légère réaction inflammatoire	Non justifié	Non justifié	Non justifié	Satisfaisant
<u>Bioverres</u>	En association à de l'os autogène	Déconseillé pour l'augmentation de volume des crêtes	Non justifié	Non justifié	Non justifié	Amélioration notable comparable au DFDBA
<u>Corail</u>	Non justifié	Bonne ostéointégration	Non justifié	Favorable	Non justifié	Non justifié
<u>EMD</u>	Non indiqué	En développement	Non justifié	Préférer la ROG	Préférer la ROG	Résultats > DFDBA mais comparables à ROG EMD = A utiliser seul

## **4.3 Les contre-indications à la chirurgie orale**

### 4.3.1 Contre-indications absolues

(180,192)

Les contre-indications de la chirurgie orale de greffe osseuse sont identiques à celles de toute chirurgie buccale ne présentant pas un caractère urgent. Il n'est pas question dans cette présentation de développer chaque pathologie, mais simplement de rappeler les principales contre-indications :

#### **Cardiopathies valvulaires (Risque Oslérien),**

Un geste ou une situation bucco-dentaire peut être qualifié à risque oslérien si ce geste ou cette situation génère une bactériémie (conséquence/intense) associant des souches mises en cause dans l'endocardite infectieuse.

Selon cette approche, en chirurgie buccale non seulement les procédures qui causent un saignement de la gencive, des muqueuses ou du tissu osseux (avulsion simple ou complexe, unitaire ou multiple), lambeau, drainage, biopsie, réimplantation et auto-transplantation dentaire, implantologie, **greffe osseuse** (site donneur ou receveur) mais aussi la dépose de sutures par exemple ou la réalisation de biopsie sont alors à retenir. En parodontologie, toutes les procédures parodontales : sondage, détartrage, **surfaçage et chirurgie** sont à retenir

**Insuffisance coronarienne** (angine de poitrine sévère et infarctus du myocarde récent de moins de 6 mois),

**HTA sévère non traitée, insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique chronique** (cirrhose), **pathologie pulmonaire évolutive, pathologie psychiatrique moyenne et sévère, leucémies aiguës, SIDA, traitement immunodépresseur, diabète mal équilibré, hyperparathyroïdie, maladies systémiques** (collagénoses),

**Maladies osseuses** (ostéogenèse imparfaite, ostéoporose, ostéomalacie, maladie de Paget),

**Cancers évolutifs,**

### 4.3.2 Contre-indications relatives

A côté de ces contre-indications définitives, il existe des contre-indications transitoires qui peuvent être d'ordre général ou local telles que :

**Irradiation thérapeutique oro-pharyngée**, en effet des praticiens (240) pratiquent des greffes osseuses sur des zones ayant subi une irradiation et une exérèse des tissus malins, mais les cas cliniques sont rares et menés par des équipes spécialisées,

**Candidose** (aiguë ou chronique),

**Lésions parodontales non stabilisées, lésions carieuses des dents bordant l'édentement,**

**Pathologies osseuses locales** (racines résiduelles, inclusions uniques ou multiples, kystes résiduels), **pathologies sinusiennes, hygiène insuffisante.**

Après l'interrogatoire médical, un bilan sanguin pré-opératoire est souvent recommandé. Les patients sous anticoagulants ou présentant des anomalies de la crase sanguine seront traités avec les mesures de prévention habituelles.

## 4.4 Les facteurs de risque

(59)

Les principes de base appliqués en implantologie peuvent être extrapolés à ceux de la greffe de biomatériaux de substitution osseuse.

Voici les facteurs de risque primordiaux à repérer lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique afin de faire une évaluation des chances de succès :

- Tabac,
- Alcoolisme,
- Facteurs locaux (environnement muqueux et osseux),
- Etat de la muqueuse,
- Quantité et qualité du site receveur osseux,
- L'âge.

Comme pour toute intervention de chirurgie buccale, la prévention des complications commence par un interrogatoire méticuleux et un examen clinique minutieux permettant d'évaluer si le patient est « à risques » (c'est à dire présentant un état général tel, que l'intervention serait vouée à l'échec, ou chez lequel cette intervention entraînerait une aggravation de son état général).

L'âge avancé est un facteur de risque. La population vieillit, nos patients aussi ! Les techniques de comblement osseux ou de greffes osseuses sont plus souvent nécessaires chez des personnes d'un certain âge, ce qui demande une approche particulière afin de garantir le succès.

#### 4.4.1 Problèmes liés à la sénescence

(8)

La chirurgie buccale de la personne âgée présente davantage de problèmes que celle de l'adulte jeune. Ils sont dus à des polyopathologies ainsi qu'aux fréquents handicaps rencontrés à cet âge. La présence de maladies systémiques (cardiopathies, affections pulmonaires et rhumatologiques, troubles endocriniens), d'autres conséquences physiologiques du vieillissement et le traitement polymédicamenteux, souvent de longue durée, font que le patient âgé doit être considéré comme un cas unique nécessitant des précautions adaptées à chaque pathologie.

Pour ce faire, il est essentiel qu'un interrogatoire médical précis, ainsi qu'un examen clinique attentif soient réalisés et que certains examens biologiques soient prescrits au patient.

Les maladies ou affections liées à la sénescence pouvant entraîner des problèmes spécifiques en relation avec la chirurgie buccale, sont, essentiellement, les cardiopathies, les affections pulmonaires, endocriniennes (diabète) et rhumatologiques.

Chez la personne âgée, la résorption progressive des crêtes alvéolaires édentées conduit à une sévère atrophie osseuse qui aboutit à l'instabilité des prothèses. La solution à ce problème passe par une augmentation du volume des tissus mous ou des tissus osseux et le choix thérapeutique dépend du degré de résorption alvéolaire ainsi que de l'étendue de la crête édentée (partielle/totale).

Trois possibilités chirurgicales existent :

- Augmentation de la crête par greffe gingivale de surface ou par conjonctif enfoui,
- Augmentation par greffe osseuse ou substitut de greffes osseuses,
- Augmentation par des techniques de régénération osseuse guidée (crête en particulier partiellement édentée).

Seuls les 2 dernières techniques concernent notre sujet.

Chez les patients édentés complets avec résorption osseuse crestale excessive, on peut avoir recours à des greffes osseuses (d'os autogène, substitut de greffes osseuses). Mais ces procédures sont réservées aux personnes en bonne santé et le milieu hospitalier est privilégié pour les personnes âgées.

Le manque de précision, de maniabilité de la brosse à dents ou une moins bonne observance des prescriptions (retrouvée toutefois à tout âge) pourra être causes d'un contrôle de plaque insuffisant mettant en péril la greffe par une mauvaise cicatrisation (inflammatoire).

Les dysfonctions temporomandibulaires chez les personnes âgées sont aussi fréquentes que chez les adultes jeunes. Cependant les limitations de l'amplitude des mouvements mandibulaires sont souvent une gêne à la pratique de la chirurgie orale, du fait d'une moindre résistance physique des personnes âgées.

### **4.5 Avantages et inconvénients des greffes osseuses**

#### 4.5.1 Avantages des greffes osseuses

Les principaux avantages de l'utilisation de cette technique sont qu'elle :

- Permet de placer des implants plus longs et plus larges,
- Améliore le profil de la crête, et limite la résorption osseuse post-extractionnelle,
- Réduit les profondeurs des poches parodontales,
- Améliore l'esthétique gingivale,
- Améliore le contrôle de plaque.

La greffe de biomatériaux de synthèse apporte les avantages d'être en quantité importante et sans deuxième site opératoire donc accessible en cabinet dentaire sous anesthésie locale. Les autogreffes et les allogreffes ont cependant des inconvénients non négligeables.

## 4.5.2 Inconvénients des greffes

(5)

### 4.5.2.1 Risques liés aux autogreffes

En chirurgie orthopédique, de nombreux sites de prélèvement peuvent être utilisés. Dans la majorité des cas, il s'agit d'un greffon d'origine iliaque. En revanche, en chirurgie maxillo-faciale, les sites de prélèvement sont l'os pariétal, la symphyse maxillaire, certaines régions tubérositaires ou la branche montante de la mandibule (ramus). Les risques des autogreffes sont décrits dans la suite de cet ouvrage.

#### 4.5.2.1.1 La morbidité

Les principaux risques de l'autogreffe sont listés ci-dessous :

- Deuxième site opératoire,
- Risques infectieux,
- Risque de douleurs persistantes musculaires et boiterie pendant plusieurs semaines si l'origine du greffon est iliaque,
- Risque de meralgies [La meralgie paresthésique est une souffrance du nerf fémoro-cutané émergeant entre les vertèbres lombaires L1 et L2.],
- Risque de fracture de la zone donneuse,
- Risque de pneumothorax (site costal),
- Risque d'hématome,
- Augmentation de la durée d'hospitalisation,
- Augmentation du saignement opératoire,
- Problèmes esthétiques secondaires à la perte osseuse sur le site donneur (cicatrice cutanée),
- Augmentation de la durée de l'intervention chirurgicale.

#### 4.5.2.1.2 La disponibilité en greffons

Le choix de l'autogreffe signifie pour le chirurgien une :

- Limitation quantitative,
- Limitation qualitative.

### 4.5.2.2 Risques liés aux substituts biologiques

Les risques sont représentés potentiellement par les agents viraux et les agents transmissibles non conventionnels de type prion. Les procédés d'inactivation n'ont pas pu encore démontrer que les

allogreffes, le collagène ou les facteurs de croissance ne présentaient aucun risque pour l'Homme. (Voir sous-chapitre du 2.2.1)

## **4.6 Complications**

(70)

Les complications rencontrées lors de ces interventions sont de plusieurs ordres :

**Nerveuses** : atteinte d'un nerf pendant une incision ou un forage implantaire,

**Vasculaires** : hémorragies per-opératoires et post-opératoires,

**Muqueuses** : déhiscence de cicatrice de la voie d'abord, ulcération,

**Algiques** : douleurs post-opératoires modérées,

**Infectieuses** : pouvant compromettre la greffe,

**Osseuses** : ostéite du greffon, résorption du greffon, résorption de la base osseuse,

**Sinusiennes** : perforation de la muqueuse sinusienne, sinusite maxillaire, élimination du matériau de comblement sous-sinusal par voie muqueuse ou nasale (par l'ostium),

**Techniques** : instrumentale ou implantaire à proprement dit.

Chacune de ces complications n'est pas irrémédiablement synonyme d'échec, mais leur éventualité même, justifie la sélection soigneuse des « candidats » en pesant leur aptitude à suivre les mesures rigoureuses d'hygiène, à accepter l'échec de la greffe. Des retouches chirurgicales, voire la reprise totale de la procédure doivent être envisagées.

### 4.6.1 Complications per-opératoires

(180)

Les complications per-opératoires sont **vasculaires**, **nerveuses**, liées à un problème de technique chirurgicale, ou **infectieuses**. Elles sont le plus souvent rencontrées quand la greffe osseuse est associée à un forage (ostéosynthèse) ou à de l'implantologie.

#### 4.6.1.1 Complications vasculaires

Les hémorragies per-opératoires sont le plus souvent dues à un angle ou un tracé inappropriés des incisions. En particulier un saignement plus important est fréquent lorsque les incisions sont placées loin dans le vestibule. Les tracés proches de la ligne muco-gingivale sont moins à risque.

Les hémorragies artérielles sont le plus souvent rencontrées lors de la préparation osseuse du site implantaire.

Par contre, des artères plus importantes peuvent être lésées surtout à la mandibule, ce sont les artères :

- Sublinguale, en dedans de la symphyse mentonnière,
- Mylo-hyoïdienne sous la ligne oblique interne,
- Alvéolaire inférieure,
- Incisive,

- Inconstantes (artérioles).

Au maxillaire, ce sont les artères :

- Palatine antérieure au niveau du canal palatin antérieur,
- Dentaires moyennes dans le pilier canin,
- Palatine descendante au niveau de la tubérosité (rarement),
- Inconstantes (artérioles).

La prévention des hémorragies repose sur une bonne connaissance de l'anatomie et sur une technique opératoire appropriée. Une dissection large permet dans les zones dangereuses la visualisation du danger potentiel.

#### **4.6.1.2 Complications nerveuses**

Les risques nerveux sont essentiellement rencontrés à la mandibule. L'atteinte du canal mandibulaire peut être responsable de troubles sensitifs à type d'anesthésie ou d'hypoesthésie et de paresthésies dans le territoire concerné. On peut citer l'anesthésie labio-mentonnaire.

Le risque de lésion du nerf alvéolaire inférieur est un risque constant lors de toute intervention au niveau des secteurs postérieurs. Il est souvent conseillé de maintenir une distance de sécurité de 2 mm lors de la pose d'implants. Le contact avec le nerf dentaire inférieur est généralement douloureux même chez un patient parfaitement anesthésié. Devant un tel signe ou même en cas de simple doute, un contrôle radiographique doit être effectué immédiatement.

Les suites opératoires sont peu douloureuses. Une prise d'antalgique modéré est le plus souvent suffisante.

#### **4.6.1.3 Complications techniques**

Lors de la préparation du site des fractures d'instruments rotatifs, de petite section, peuvent être plus ou moins remarquées par l'opérateur. Le retrait immédiat du fragment est très souhaitable. Pour ce faire, l'utilisation de tréphine osseuse est nécessaire. Néanmoins il en résulte un délabrement osseux excessif rendant la mise en place de l'implant dans la même séance aléatoire ou indiquant la mise en place de biomatériaux de comblement accompagnés ou non d'une membrane.

La déglutition d'un instrument ou de l'implant n'entraîne pas le plus souvent de problèmes majeurs. Un contrôle radiographique devra cependant être réalisé pour s'assurer que l'objet est bien dans le système digestif. Par contre l'inhalation d'un instrument est à considérer comme une urgence médicale, le patient devant être adressé dans un service d'urgence.

En ce qui concerne la pose même des biomatériaux, les praticiens mentionnent la difficulté de maintenir les granules au sein du site, et l'absence d'étanchéité sans membrane si le lambeau ne permet pas de suturer bord à bord.

La mauvaise préparation du biomatériau, ayant alors une consistance inadéquate peut être la cause de ces désagréments.

#### **4.6.1.4 Complications sinusiennes**

Fréquemment, un volume osseux sous-sinusal insuffisant contre-indique l'utilisation des implants

endo-osseux. Cependant, des techniques chirurgicales comme les élévations et les comblements sinusiens ont pour but d'envisager la mise en place d'implants. Ces techniques mal conduites peuvent interférer avec l'intégrité anatomique des sinus et leur physiologie.

Nous pouvons être confrontés à la déchirure de la membrane sinusienne lors de la technique de Summers en utilisant les ostéotomes pour pousser le biomatériau.

Les perforations peuvent être obturées de manière conventionnelle avec du COLLACOTE® (Colla-Tec®), ou des PRP par exemple.

#### 4.6.1.5 Complications muqueuses

Elles sont rares en per-opératoires, elles peuvent se produire pendant les tracés d'incision, ou lors du décollement d'un lambeau avec une muqueuse fragile.

#### 4.6.1.6 Complications infectieuses

(48)

L'analyse des contrôles tomodensitométriques après greffes sinusiennes révèle un aspect lacunaire, inhomogène, qui est considéré comme « normal ». Cependant, la cavité buccale renferme une flore anaérobie très importante. L'hypothèse est donc que la contamination du sinus par les germes anaérobies est obligatoire pendant la greffe et que ce phénomène nuit grandement à la qualité de sa maturation. Pour valider cette théorie, un contrôle scanner est réalisé dans cette étude dès les premiers jours post-opératoires de sinus-lift : les auteurs constatent alors la présence de bulles gazeuses dans le greffon, témoignant d'une activité de germes anaérobies.

### 4.6.2 Complications post-opératoires

De plus en plus de biomatériaux de comblement sont destinés à compenser les déficiences osseuses ou à restaurer des crêtes effondrées mais ces interventions représentent un potentiel infectieux, lié non seulement à l'acte chirurgical réalisé en milieu septique mais aussi à l'utilisation même de ces biomatériaux.

Ces derniers sont, en effet, susceptibles d'être colonisés par les micro-organismes et d'induire secondairement une complication infectieuse.

Les complications infectieuses post-opératoires sont associées aux facteurs suivants :

- Les facteurs locaux (flore bactérienne),
- Les facteurs systémiques (en particulier les déficiences immunitaires),

Des cas (32) d'allergies sont rapportés lié à la greffe de PMMA (résines) dans le crâne, mais nous n'avons pas trouvé de cas recensés avec les céramiques et les autres greffes synthétiques.

- Les facteurs endogènes,
- Les facteurs chirurgicaux,
- Les facteurs liés à l'environnement.

#### 4.6.2.1 Complications infectieuses

Le respect du protocole chirurgical visant à maintenir l'asepsie, tout au long de l'intervention permet de réduire le risque infectieux. La couverture antibiotique systématique rend plus rare toute surinfection chirurgicale. Cependant, la bouche est un milieu septique. Des micro-organismes pathogènes peuvent contaminer le site et le greffon, et être parfois à l'origine d'une infection localisée pouvant compromettre l'ostéointégration.

Cette flore microbienne doit être réduite préalablement par un assainissement parodontal.

L'utilisation de bains de bouche à 0,2 % de chlorhexidine en pré-opératoire réduit de façon importante le nombre des micro-organismes **(101)**.

La survenue de complications infectieuses en post-opératoire nécessite l'élimination de la totalité du produit de comblement et un drainage sinusien après endoscopie. Ces complications sont rares. **(180)**

GALOIS et Coll. (2000) ont fait mention dans une étude de chirurgie orthopédique, ce qui amène à relativiser avec notre spécialité, de quatre infections de type ostéoarthrite chez 18 patients ayant reçu un substitut à base d'hydroxyapatite (soit un taux d'infection de 22 %). L'ablation du matériel et des implants a été nécessaire dans tous les cas. Aucune étiologie précise n'a été trouvée.

#### **4.6.2.2 Intolérance au biomatériau**

**(180)**

Pour les greffes de biomatériaux dans les sinus, il peut exister des rejets du comblement non septiques. Ces complications se présentent comme un retard de cicatrisation à la 3<sup>ème</sup> semaine et sont le fait d'une intolérance du biomatériau. Ces complications ne nécessitent pas forcément l'élimination de l'implant, il faut juger à la réouverture du volume restant et des possibilités raisonnables de maintien des implants.

#### **4.6.2.3 Complications vasculaires**

Les inconvénients les plus fréquents sont les oedèmes faciaux et les érythèmes buccaux. **(180)**

Les autres complications vasculaires sont les rares hémorragies post-opératoires. La symphyse est trop souvent considérée comme une zone ne présentant pas de risque hémorragique mais une perforation de la corticale interne de la symphyse peut entraîner une hémorragie du plancher buccal **(225)** par section de l'artère sublinguale, ou de l'artère sous-mentale. L'hémorragie pouvant être décalée dans le temps par rapport à l'intervention. Cela entraîne des difficultés respiratoires par compression linguale des voies aéro-digestives supérieures, complication extrêmement rare.

#### **4.6.2.4 Complications algiques**

Des douleurs aiguës en post-opératoire doivent faire suspecter :

- Soit un traumatisme osseux excessif lors de la préparation du site et souvent un début d'infection,
- Soit une manipulation traumatique des tissus mous (nécrose tissulaire, désunion de la plaie),
- Soit l'effraction du ligament parodontal soit d'une dent adjacente **(73)**. Le contrôle radiographique confirme ce diagnostic.

#### **4.6.2.5 Complications nerveuses**

L'atteinte partielle ou totale du nerf alvéolaire inférieur entraîne des troubles de la sensibilité loco-

régionale (hypoanesthésie ou anesthésie de la lèvre inférieure ou du menton). Les dysesthésies du nerf dentaire inférieur peuvent être insupportables pour le patient. Le tableau clinique peut être composé de douleurs subaiguës ou chroniques diffuses. Devant un trouble sensitif, une nouvelle analyse radiographique (avec scanner si possible) doit être demandée, surtout si la greffe osseuse était accompagnée d'implants dentaires. Les troubles sensitifs peuvent régresser en quelques mois. (227)

#### **4.6.2.6 Complications sinusiennes**

Il s'agit essentiellement de sinusite, d'hémosinus, d'intrusion dans le sinus partiellement ou totalement des particules de biomatériaux et/ou d'implants dentaires associés, et de fistule ou communication bucco-sinusienne. (189)

#### **4.6.2.7 Complications muqueuses**

L'inflammation post-opératoire est une réaction physiologique. Elle est variable pour chacun selon la nature de l'acte chirurgical. La disparition d'un oedème important ou surtout d'hématomes, peut demander 7 à 20 jours pour disparaître totalement. (231)

Leur prévention passe par une manipulation délicate des tissus mous et surtout l'application pendant le premier jour d'une vessie de glace en regard de la région opérée. Le paragraphe suivant résume l'ensemble de ces mesures améliorant les chances de succès de la greffe.

### **4.7 Facteurs de réussite**

Pendant la consultation pré-opératoire, il est prudent et judicieux de faire les prescriptions pré post-opératoires afin que le patient soit prémédiqué et respecte une meilleure observance tout de suite après l'intervention. De récentes études préconisent aussi l'utilisation d'antibiotiques associés aux substituts osseux.

#### **4.7.1 Mesures Pré-opératoires**

##### **4.7.1.1 La radiographie**

Les différentes techniques employées permettent l'évaluation des volumes osseux, de la situation anatomique par TDM, panoramique et clichés rétroalvéolaires.

##### **4.7.1.2 Protocole pré-opératoire**

(131)

Le protocole pré-opératoire préconisé est le bain de bouche à la chlorhexidine pendant 30 à 60 secondes avec 15 ml de solution.

Le contrôle de la pression sanguine, du rythme des pulsations, électrocardiogramme, la mesure de la saturation du sang en oxygène et de la respiration sont autant d'indicateurs du bon déroulement de l'intervention ou des signes d'alerte. Dans le cas d'une intervention en présence d'un anesthésiste-réanimateur en structure médicalisée, un cathéter intraveineux en plastique permet de faire une perfusion continue de 5 % de dextrose et d'eau et du MIDAZOLAM<sup>®</sup> dilué à la concentration de 1 mg/ml est lentement titré jusqu'à provoquer une sédation consciente. L'anesthésie locale peut être réalisée avec de la lidocaïne 2 % adrénalinée à 1 : 100.000.

L'ATARAX<sup>®</sup> à raison d'1mg/kg, 1heure avant l'intervention, permet une détente du patient anxieux et diminue les réactions allergiques.

Pour les corticoïdes, le SOLUPRED® 20mg à raison de 1 à 2 comprimés (sans dépasser 1mg/kg/jour), le matin pendant 5 jours, pourrait être indiqué dans les cas de risques inflammatoires, tels que la proximité d'un nerf, ou d'un lambeau de large étendue.

## 4.7.2 Le per-opératoire

Comme pour toute intervention, le praticien devra veiller à travailler dans un milieu aseptique strict, au mieux dans un bloc chirurgical climatisé.

### 4.7.2.1 Conditions d'utilisation

De bonnes conditions d'utilisation constituent la clef du succès et de l'efficacité des substituts osseux.

Avant tout, ces biomatériaux doivent être placés dans un environnement favorable. En particulier il faut éviter toute interposition fibreuse et tout contexte local septique, l'idéal étant de les insérer dans un lit spongieux de bonne qualité après avivement et curetage si nécessaire. Il est conseillé de favoriser un contact maximum entre le substitut et l'os. Enfin il faut éviter la mobilité du biomatériau et favoriser un bon encastrement et sa rétention.

Il existe différentes formes de biomatériaux existantes sur le marché et cela influe sur leurs utilisations thérapeutiques.

### 4.7.2.2 Les formes galéniques

A/ Les suspensions injectables

Le Laboratoire INSERM EMI 99-03 de Nantes (107) a inventé un matériau composite injectable prêt à l'emploi (IBS®). Le composite donne des résultats remarquables comme matériau de comblement (sans sollicitation mécanique) et ses propriétés de résorption-substitution osseuse, en font un candidat idéal pour la chirurgie mini-invasive et pour de nouvelles thérapeutiques, en particulier comme vecteur de principes actifs pour une libération in situ.

Ce biomatériau associe une phase minérale de phosphate de calcium à un polymère cellulosique.

Ce projet fait appel à des compétences pluridisciplinaires allant de la chimie des phosphates de calcium jusqu'aux essais précliniques en passant par la biologie cellulaire.

Constitué de 60 % d'HA et de 40 % de TCP, le MBCP™ (25) permet d'associer la stabilité de l'hydroxyapatite (support d'adhésion pour les ostéoblastes) et la résorption du  $\beta$ -TCP.



*Figure 12. Présentation du MBCP®, substitut osseux sous forme injectable. (25)*

Nous pouvons citer un autre biomatériau de ce type, il s'agit du CROSS.BONE® (53), substitut osseux biphasé implantable, constitué à 60 % d'hydroxyapatite et à 40 % de phosphate  $\beta$ -tricalcique.

Une seringue plastique stérile contient le matériau de substitution osseuse et par l'intermédiaire d'un piston, le praticien fait monter quelques gouttes de sang par capillarité à travers un filtre vers le matériau. Après avoir enlevé le filtre distal, l'opérateur peut extraire le matériau imbibé de sang vers la zone opératoire en appuyant sur le piston.

Les autres produits proposés sous cette forme sont le PEP-GEN P15<sup>®</sup> (177) et l'OSTIM<sup>®</sup> (166), hydrogel injectable de nanoparticules d'HA.

#### B/ Les biomatériaux massifs

Ils sont sous forme de granules ou particules qui seront mise en place dans l'alvéole et peuvent être souvent compactés par ajouts, ils sont alors dits compactables. Il existe aussi de petits blocs friables (BIOAPATITE<sup>®</sup>) ou des lamelles. Ce biomatériau sera ainsi placé en bloc dans l'alvéole puis compacter au fouloir pour le pulvériser.

Une préparation initiale est nécessaire. Les particules sont ainsi humectées du sang du patient dans un godet. On peut néanmoins aussi utiliser du sérum physiologique ou un anesthésique.

Cette précaution d'emploi joue un rôle dans la bonne intégration des particules mais aussi dans la manipulation plus aisée à l'aide d'une spatule ou d'un porte-amalgame en plastique.



*Figure 13. Présentation de substituts osseux sous forme de poudres ou de lamelles. (223)*

Les Biomatériaux commercialisés sous forme de poudre sont dits pulvérulants.

#### C/ Les ciments

Ils se présentent sous la forme d'une poudre et d'un liquide, qui doivent être mélangés de façon extemporanée. **Stryker-Leibinger**© commercialise le BONE-SOURCE<sup>®</sup> :



*Figure 14. Présentation du produit BONE-SOURCE<sup>®</sup>. (26)*

Ces ciments à base de phosphate de calcium sont connus de longue date mais ne sont proposés aux cliniciens que de façon récente et leur développement commercial est encore très limité. (134)

Ce sont des produits malléables et potentiellement injectables. Les ciments ioniques (ou ciments hydrauliques) sont constitués d'une poudre, mélange de phosphate de calcium acide et basique, à laquelle l'adjonction d'eau déclenche le durcissement, formant une apatite hydroxylée moyennement cristallisée. (174)

Après une phase de dissolution les ciments se présentent donc sous forme pâteuse. Le phénomène de cristallisation va entraîner un durcissement de la préparation. Le composé final est différent de celui qui était en suspension dans la phase aqueuse (ce comportement est identique à celui du plâtre de Paris).

La formation de cristaux résulte soit d'une réaction acide base entre un sel d'acide phosphorique et un sel basique soit de l'hydrolyse d'un composé comme par exemple le phosphate tricalcique alpha qui donnera un phosphate tricalcique apatitique solide. La réaction est obtenue à température et pression ordinaire. Le temps de prise varie selon les ciments : il est de l'ordre de quelques minutes pour ceux qui ont une vocation clinique. Ces ciments ont l'avantage de part leur nature pâteuse et leur possibilité d'injection de remplir et de combler parfaitement les pertes de substance osseuse. L'ancrage est de nature mécanique par pénétration des anfractuosités de l'os. Ils ont des propriétés d'ostéoconduction en surface seulement car des fissures apparaissent ensuite dans le biomatériau et la progression du tissu osseux est relative. Les propriétés mécaniques restent donc faibles et très dépendantes des conditions de préparation du mélange.

Ils n'entraînent pas de réactions inflammatoires et sont très peu biodégradés et remplacés par l'os néoformé. (133)

Nous pouvons citer deux produits commercialisés et disponibles sur le marché français comme le CEMENTEK<sup>®</sup> et NORIAN SRS<sup>®</sup>. Ce dernier produit est commercialisé par la firme **Synthes**<sup>®</sup>, qui semble dernièrement en difficulté suite à la mise sur le marché du NORIAN XR<sup>®</sup> sans autorisation. (123)

### 4.7.2.3 Les antibiotiques locaux

L'adjonction d'antibiotiques est discutée depuis quelques années, les résultats semblent encourageants en leur faveur. (85)

Des études ont en effet montré que l'incorporation d'antibiotiques au sein des céramiques permettait de maintenir une concentration en antibiotique plus importante que par voie systémique pendant une période prolongée (supérieure à 12 heures). Ces résultats ouvrent une voie de recherche intéressante pour la prévention des infections, mais d'autres études sont nécessaires afin de préciser l'intérêt réel des antibiotiques locaux et leurs modalités d'application en clinique.

L'implantation de biomatériaux nécessite néanmoins des conditions d'asepsie stricte d'autant plus si le terrain est défavorable.

Dans les interventions d'élévation sinusienne, des infections bactériennes peuvent compromettre le comblement.

La solution proposée pour faire baisser le taux d'infections sinusiennes serait d'utiliser du métronidazole à 0,5 % dans les comblements sinusiens. L'étude de CHOUKROUN et coll. (2004) a porté sur 120 patients. Avec l'utilisation de métronidazole, il n'a été relevé aucune complication de type infectieux, majeure ou même mineure. L'aspect tomодensitométrique de tous les cas cliniques étudiés dans cette série est absolument identique : il est totalement homogène. L'utilisation de métronidazole comme adjuvant chirurgical des sinus lifts semble donc une opportunité thérapeutique sérieuse et innovante.

## 4.7.3 Mesures post-opératoires

### 4.7.3.1 Les soins et médicaments

Les soins post-opératoires préconisés en parodontologie comprennent une antibioprophylaxie (6 jours) à 1 g d'amoxicilline par jour et des bains de bouche à la chlorhexidine (0,12 %) pendant plusieurs semaines. Après dépose des sutures, une reprise progressive de l'hygiène est instaurée. Les patients doivent **(209)** venir au cabinet dentaire pour une séance d'hygiène professionnelle 1 fois par semaine pendant les 6 premières semaines puis une fois par mois. La prescription d'une brosse à dents souple de type INAVA<sup>®</sup> 7/100 ou MERIDOL<sup>®</sup> Ultra-souple permet un brossage atraumatique le lendemain de l'intervention.

Dans le cas de traitements de LIR, les prescriptions post-opératoires **(135)** sont les suivantes : Hyclate de doxycycline (SPANOR<sup>®</sup> 100 mg une fois par jour pendant 10 jours), des bains de bouche à la chlorhexidine (deux fois par jour pendant 2 semaines). Les sutures sont retirées à 10 jours. Tous les 3 mois, les patients reçoivent un contrôle professionnel de la plaque dentaire.

Le post-opératoire d'un sinus lift nécessite une surveillance habituelle, le patient prémédiqué au préalable par une antibioprophylaxie et anti-inflammatoires, doit se voir associer à son traitement, des suspensions nasales de pivalate de tixocortol à la néomycine (PIVALONE NEOMYCINE<sup>®</sup>). **(180)**

Ces quelques exemples de prescription montrent qu'il n'y a pas de protocole bien établi. Mais la norme se rapproche d'une antibioprophylaxie au minimum d'1 g /jour et de 2 bains de bouche par jour à la chlorhexidine pendant deux semaines au moins. Les patients doivent être suivis pour assurer une hygiène professionnelle pendant les premières semaines de cicatrisation.

Nous recommandons, vu la demi-vie courte de l'amoxicilline (environ 1 heure), une prescription d'1,5 g par jour en 3 prises et de deux bains de bouche par jour à la chlorhexidine pendant 10 jours.

Les soins post-opératoires permettent de diminuer l'oedème, préserver les muqueuses et éliminent la plaque dentaire autour des sutures, telles sont les préoccupations des premiers jours post-opératoires.

Elles imposent **(128)** :

- Une compression par compresses ou prothèse pour appliquer la muqueuse palatine et vestibulaire supérieure,
- L'application jugale de vessies de glace,
- Des bains de bouche après chaque repas, en évitant les solutions alcoolisées,
- L'interdiction de se moucher, la prise d'anti-oedémateux nasal et antalgiques codéinés après comblement sous-sinusien,
- Le port de la prothèse amovible préopératoire rebasée d'autant plus retardé qu'un greffon est interposé entre la muqueuse et la base osseuse (8 à 10 jours après un comblement sinusien, un mois après un greffon d'apposition).

La surveillance post-opératoire concerne l'état de la muqueuse et l'évolution des greffes osseuses. Une désunion muqueuse est à craindre lorsque la suture est située en regard du greffon. Une ulcération muqueuse peut survenir sous une prothèse posée trop précocement, sur un implant devenu mobile ou une infection du greffon.

### 4.7.3.2 La radiographie

L'appréciation de l'évolution des greffons est radiologique. Les coupes topographiques (scanner) et tomodensitométriques sont plus utiles que les clichés standard. **(180)**

L'examen TDM permet après implantation, une appréciation qualitative de la minéralisation osseuse obtenue et également, un contrôle pour évaluer le gain et le maintien de la structure osseuse apportée.

Par ces examens nous pouvons apprécier également l'intégrité de la muqueuse au dessus du comblement, et l'éventuelle apparition d'une sinusite par la présence d'un épaissement de la muqueuse sus-jacente.

En résumé le succès d'un biomatériau dépend essentiellement des facteurs suivants : l'ensemble des propriétés physiques, chimiques et biologiques de l'implant, l'adéquation biomécanique de sa conception, la qualité technique de sa mise en place chirurgicale, l'état du receveur avant l'intervention, son comportement après celle-ci et, enfin, le suivi post-opératoire à court et à long termes. **(156, 157)**

#### 4.7.4 Les moyens de contention des biomatériaux dans le site

- **Les membranes résorbables et non résorbables, armées ou non par du titane.**

- Le VICRYL® ou le translagène :

Membranes de collagène utilisées comme couverture des sites lorsque les berges ne peuvent être rapprochées.

- Le ciment chirurgical de type COE-PACK® :

Il permet un bon placage du lambeau et rend parfaitement hermétiques les tracés d'incision.

- Les résines photo ou auto polymérisables :

Elles sont transparentes, plus esthétiques, plus facile à manier, plus chères.

- La prothèse provisoire adjointe, voir conjointe :

Après évidement en regard de la zone de chirurgie et application d'une résine molle, elle permet de protéger la muqueuse.

- La gouttière de contention :

Elle doit être gardée 10 jours et peut même servir de prothèse provisoire si on y adjoint des dents correspondant aux édentements.

- Le splint ouvert :

Technique consistant en un cerclage de la crête par de la résine, s'appuyant sur les lignes obliques interne et externe de la mandibule et laissant un espace au niveau de la crête.

- Les ligatures péri-maxillaires :

On obtient une contention parfaite mais cette technique ne semble pas adaptée à une pratique courante de la chirurgie dentaire.

- La grille de Tardieu :

Efficace mais difficile à déposer.

### **4.8 Les alternatives à la greffe osseuse**

L'utilisation de biomatériaux ou de greffon osseux pour pallier un manque de volume osseux est la solution la plus courante, car elle est bien maîtrisée et apporte des résultats prédictibles. Cependant

certain auteurs expérimentent des techniques de pointe qui font penser que d'anciennes techniques sont aujourd'hui obsolètes.

### 4.8.1 Epithèse

En effet, en prothèse fixée, les chirurgiens-dentistes avaient parfois recours à une fausse gencive ou bien à l'élaboration de dents longues dans les cas de pertes osseuses moyennes ou importantes. (21)

### 4.8.2 Techniques d'expansion osseuse

Une alternative aux augmentations de volume de crêtes est l'utilisation des techniques d'expansion qui augmentent l'épaisseur d'os. Nous pouvons citer la distraction osseuse pour l'élargissement de crête édentée et l'élargissement avec le bistouri piézoélectrique. Les techniques d'expansion évitent la morbidité chirurgicale du deuxième site opératoire et les complications associées aux greffes, avec des taux de réussite semblable.

### 4.8.3 Technique SACT

Certains auteurs innovent et inventent des techniques chirurgicales. Très récemment WINTER et coll. (2003) ont décrit la technique de tente sinus/crête alvéolaire qui permet l'implantation dans les secteurs postérieurs des maxillaires atrophés sans greffe osseuse ni membrane.

Pour les hauteurs de crête de 7 mm environ, la technique de Summers semble être suffisante à la pose d'implant. Mais pour les crêtes de 5 mm, la greffe osseuse semble inévitable. Mais cette intervention nécessite un long délai d'attente avant l'implantation. Les auteurs de cette étude ont eu un taux de réussite de 91 % (53/58 implants de 12 mm en moyenne ostéointégrés) dans des crêtes d'épaisseur moyenne de 2,87 mm avec les techniques de Summers et SACT (Sinus Alveolar Crestal Technique).

Nous allons décrire les étapes de l'intervention :

1<sup>ère</sup> étape : lambeau d'épaisseur partielle du palais en vestibulaire, laissant les papilles des dents adjacentes intactes.

2<sup>ème</sup> étape : Tracé d'une fenêtre rectangulaire avec une lame Beaver<sup>®</sup> n°64 (Harel's<sup>®</sup>) au niveau de la crête. Le périoste est retiré, et par petites impulsions sur la lame, les impacts délimitent un rectangle d'os, qui doit être 2 mm de large de moins que l'implant.

3<sup>ème</sup> étape : Libération de la fenêtre en utilisant un ostéotome de même diamètre. Puis soulever la fenêtre osseuse vers le sinus.

4<sup>ème</sup> étape : Placer du COLLACOTE<sup>®</sup> entre l'ostéotome et l'os jusqu'à obtenir la hauteur désirée de la fenêtre osseuse dans le sinus.

5<sup>ème</sup> : placer les implants, remplir de COLLACOTE<sup>®</sup>, la membrane sinusienne sur les cotés est tendue comme une « toile de tente ».

6<sup>ème</sup> : sutures avec cicatrisation de deuxième intention.

### 4.8.4 Moyens Orthodontiques

Les parodontologistes se servent des techniques d'Orthodontie-Dento-Faciale pour tracter des racines et ainsi provoquer une néo-formation osseuse. Cette méthode pourrait-elle être une alternative aux biomatériaux ?

Une technique (162) décrit l'augmentation de volume osseux en directions vestibulaire et coronaire autour d'une dent « condamnée » en utilisant l'éruption forcée et la rotation vestibulaire de la racine avant la mise en place immédiate d'un implant non enfoui.

Le cas clinique porte sur une deuxième prémolaire inférieure gauche (35) et l'éruption forcée est

commencée avec la technique de Hook puis combinée à une rotation vestibulaire 4 semaines plus tard. La dent a égressé de 15 mm et la dent est stabilisée 8 semaines. Après extraction de la dent, le défaut osseux a complètement disparu. Mais on notera que cette technique entraîne une récession gingivale qui devra être traitée par de la chirurgie muco-gingivale.

Les moyens orthodontiques sont peu reproductibles et demandent du temps, ils sont peu utilisés en usage courant car cette technique nécessite la présence d'une dent perdue ou d'une racine.

## **5- Rapport de deux cas cliniques illustrés : greffe de biomatériaux et implantologie du Dr Jean-François Michel**

Présentation du cabinet dentaire :

En centre ville de Rennes, le cabinet a une orientation implantaire et prothétique.

Il y a un fauteuil, une assistante et une secrétaire.

Les patients sont reçus dans une ambiance détendue pour des rendez-vous de 2 heures.

Quelques photos des mesures de stérilité prises permettant la pratique de l'implantologie et de la greffe de biomatériaux au cabinet dentaire :



Des plastiques transparents autocollants sont appliqués par l'assistante avant le début des interventions. Le praticien peut ainsi se saisir du bras du fauteuil, actionner les commandes ou placer le cône tout en gardant ses gants. A la fin de l'intervention, l'assistante se charge d'enlever ces protections très efficaces, et qui lui font gagner du temps en désinfection.

### **Première patiente (Mme R.)**

55 ans

Pas d'antécédents généraux

*Actes réalisés pendant cette séance :*

Le praticien procède d'abord à l'extraction de racine de 47 puis à la pose de 3 implants 3I : 44, 46, 47 (en avant de l'alvéole de 47)

44 : implant conique 4mm de diamètre et 11,5 mm de longueur

46 : implant cylindrique de 4 mm de diamètre et 10 mm de longueur

47 : implant conique de 5 mm de diamètre et 8,5 mm de longueur

Une vis de couverture est vissée sur chaque implant enfoui.

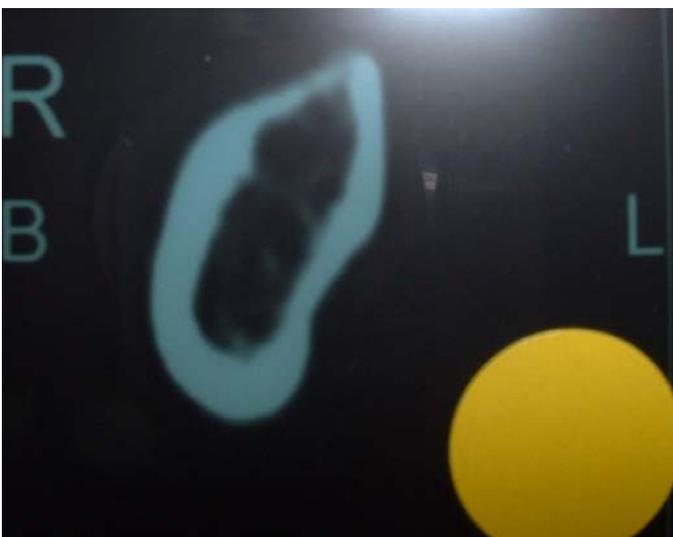
Le comblement de l'alvéole de 47 se fait par du PERIOGLAS<sup>®</sup> et le Dr MICHEL JF s'est efforcé d'obtenir une fermeture étanche du site d'intervention (1er temps chirurgical).  
L'intervention se termine par le rebasage de la provisoire de 45 (séparation de la couronne du bridge) et son rescelllement.

### Etude préimplantaire

Coupe scanner n°45 pour les implants remplaçant 46 et 47 :



Coupe scanner n°36 pour l'implant remplaçant la 44 :

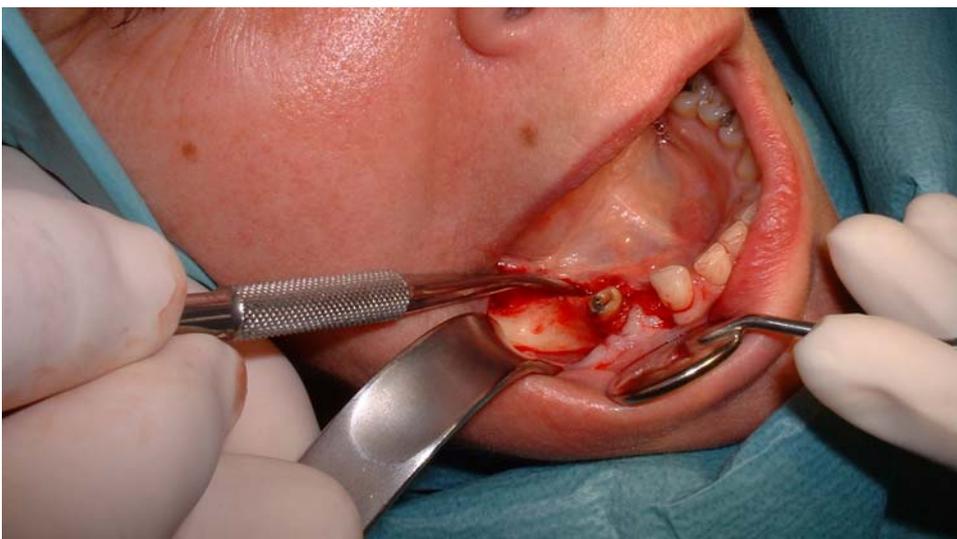


Situation initiale : bridge 44, 45 (pilier), 46, 47 (pilier) en place :



44 CCM (en extension)  
45 CCM (pilier)  
46 Intermédiaire de bridge en métal  
47 Métal (pilier)

Dépose du bridge, lambeau d'accès vestibulaire et légèrement lingual  
Extraction de racine mésiale de 47



Anesthésie locale, extraction atraumatique de la racine non conservable de 47 et lambeau d'accès pour forage en toute sécurité.



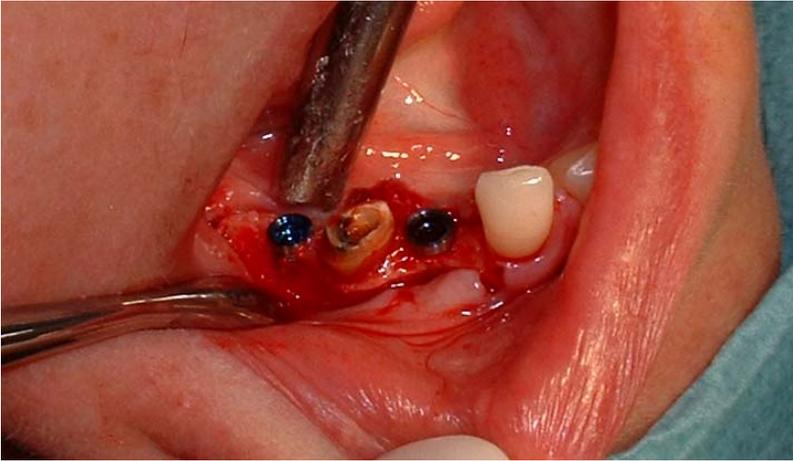
Boite 3I de forets implantaires

Protocole simple avec des couleurs comme repère et des lignes tracées sur la boîte qui indiquent le déroulement des forages.

Etape de forage de 46



Vue des implants remplaçants 44 et 46



Vue des 3 implants avec leurs vis de couverture



Préparation du PERIOGLAS<sup>®</sup>

Dosette de 0,5cc sous forme de poudre



Présentation du PERIOGLAS® dans la cupule



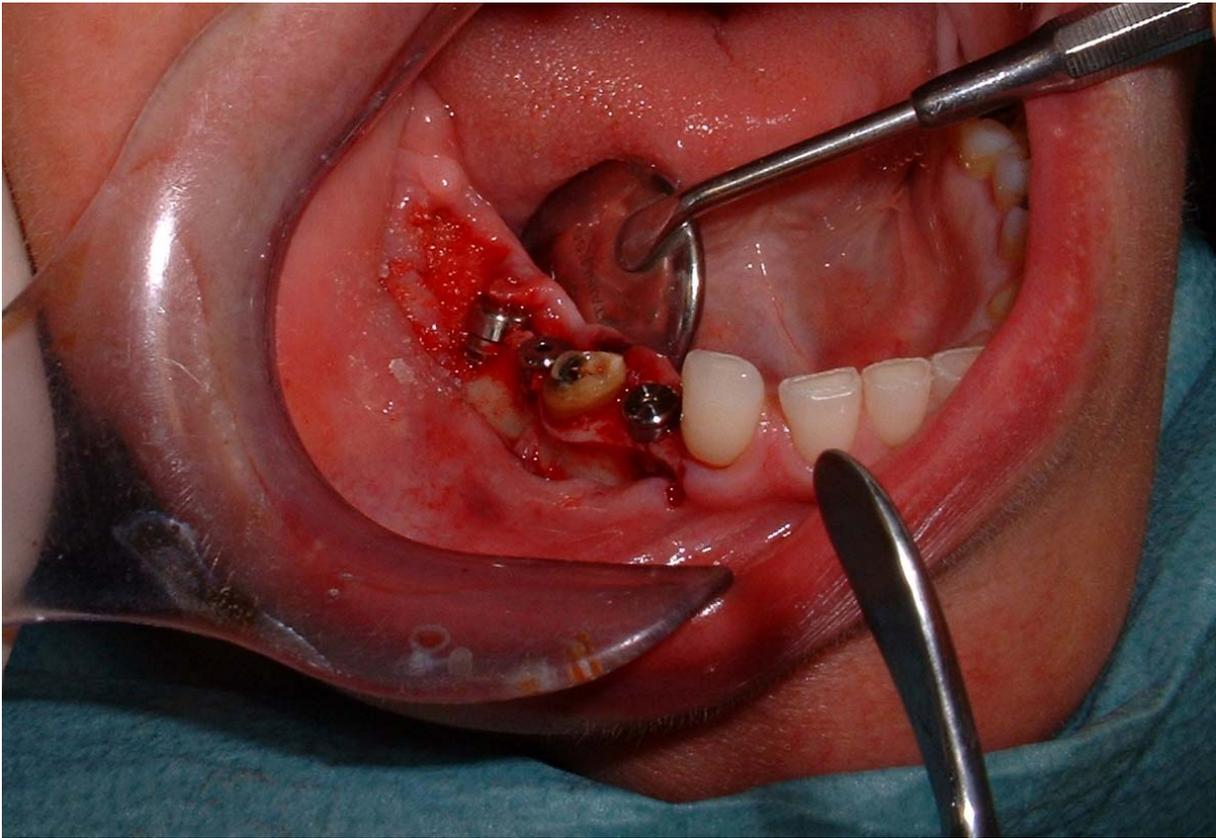
Adjonction au goutte-à-goutte de sérum physiologique



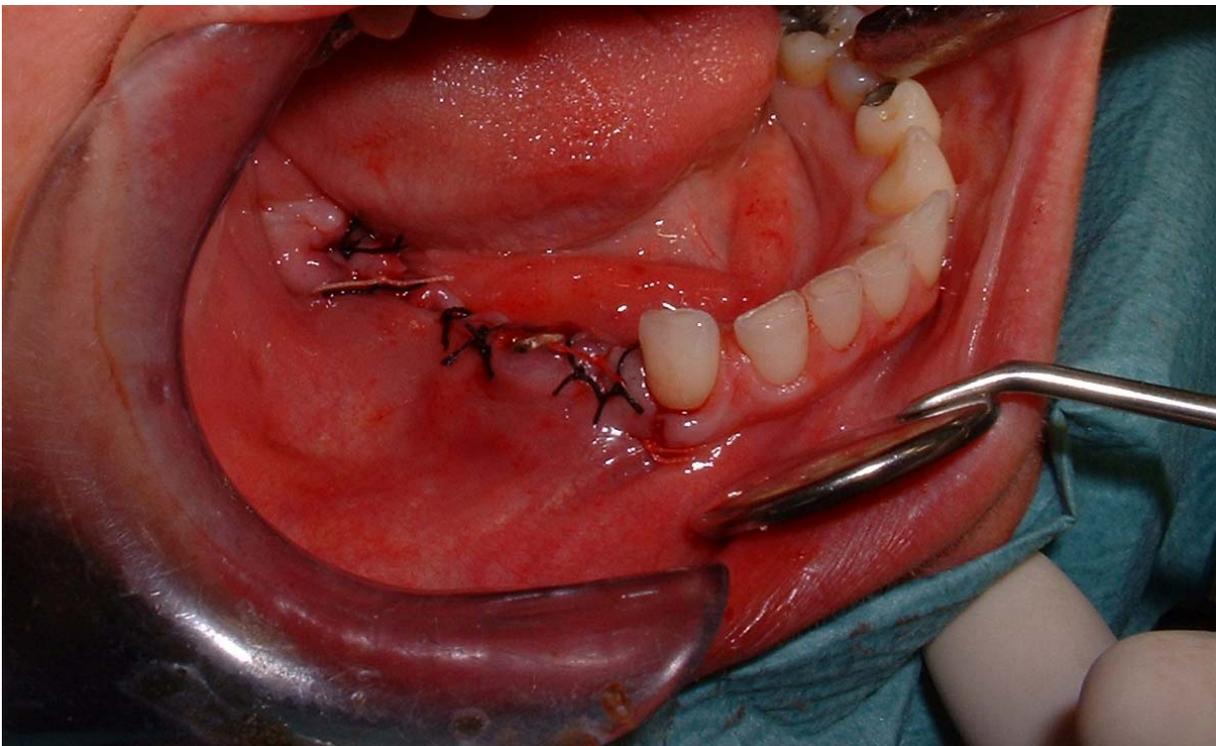
Aspect du mélange prêt pour le comblement



Comblement de l'alvéole de 47 par du PERIOGLAS<sup>®</sup>, grâce à une spatule, le biomatériau est placé par petites doses dans l'alvéole et en vestibulaire de l'implant de 46.



Fermeture étanche du site d'intervention (1<sup>er</sup> temps chirurgical)



Rebasage de la provisoire de 45 (séparation du bridge)

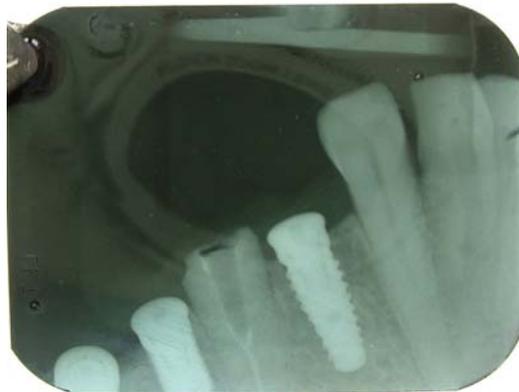


Radiographies post-opératoires

47 46



45



Nous pouvons observer d'après la rétroalvéolaire que le Dr Michel a laissé un espace de sécurité entre son dernier implant et le nerf dentaire inférieur. D'après le scanner la distance n'est pas si importante. Le biomatériau est visible dans l'alvéole de 47.

### **Deuxième patiente (Mme R.)**

67 ans

Pas d'antécédents généraux

Anamnèse locale : le 24/02/04 extraction de 12 par voie vestibulaire avec lambeau (bridge laissé en place) et comblement du site par PERIOGLAS®.

Le 10/04/04 Extraction de 46 et comblement CERASORB® (TCP).

Le 06/07/04 Mise d'un implant conique 3I à la place de la 12, de 3,25 mm de diamètre et de 11,5 mm de longueur. Vissage d'un faux-moignon (provisoirement) et fabrication de provisoire résine en sous-occlusion.

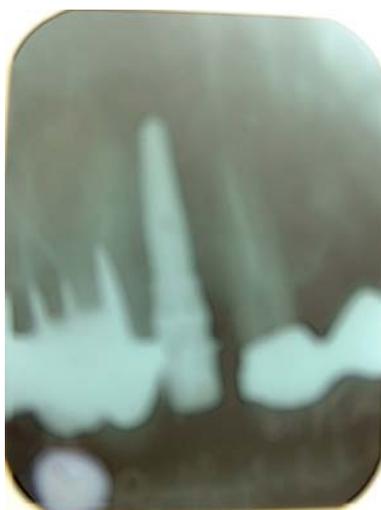
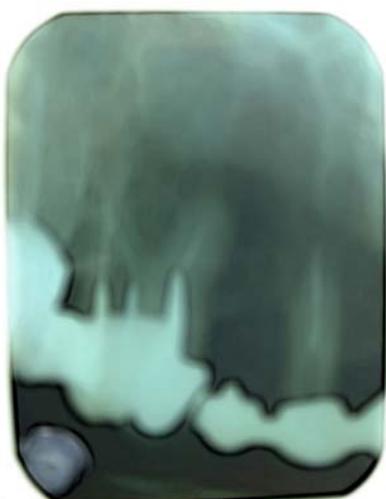
Etat initial : radio panoramique



La greffe de biomatériau est visible au niveau de 46, zone plus radio-opaque.

Bridge avec 12 en extension en place  
Perte osseuse modérée

Implant de 12 avec biomatériau  
4 mois plus tard



Actes effectués pendant cette séance :

- \* Vérification de la cicatrisation de la 12 à 10 jours (bonne maturation gingivale)
- \* Dépose des fils autour de la provisoire de la 12

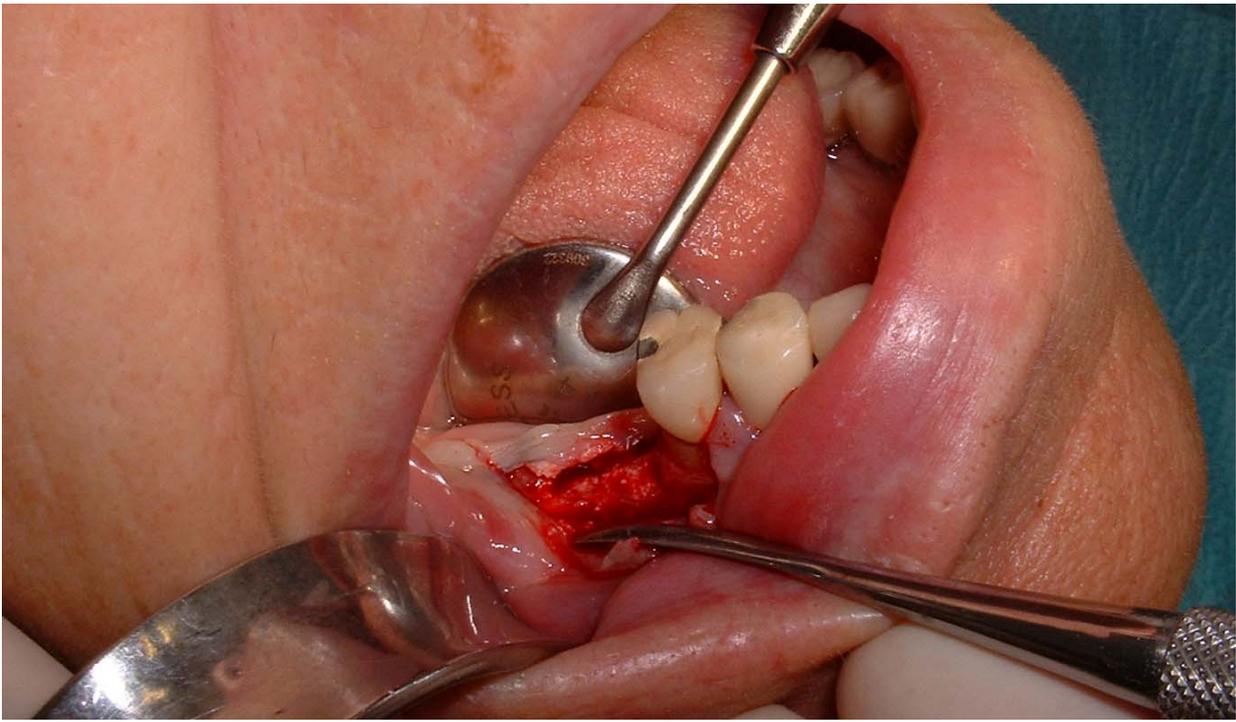


- \* Mise en place d'un implant 3I cylindrique de 5 mm de diamètre et 8,5 mm de longueur dans le site de comblement de 46. Fermeture du site (1<sup>er</sup> temps chirurgical)

Situation initiale du secteur 4 : édentement postérieur en distal de 45.



Lambeau vestibulaire d'accès au secteur 4 pour la pose de l'implant remplaçant 46.



A la réclinaison du lambeau, on observe quelques particules de biomatériaux posés 3 mois auparavant.

Vue de l'implant en place remplaçant la 46



Sutures secteur 4 et situation finale



Mise en nourrice de l'implant.

*Avec l'aimable autorisation du Dr MICHEL JF.*

## **6- Perspectives et avancées**

Ce chapitre a pour objectif de montrer la richesse de la recherche dans le domaine des biomatériaux, autant à des stades de développement final sur l'homme, qu'à des étapes intermédiaires chez

l'animal, ou voire en sciences fondamentales. Les scientifiques parlent de différentes générations de biomatériaux en fonctions de leurs propriétés. Nous verrons que les thèmes de recherche s'articulent autour des biomatériaux de troisième génération. **(103)**

La troisième génération de biomatériaux combine aux qualités de la deuxième génération (bioactivité et résorbabilité) la propriété une fois implanté à favoriser la guérison par des processus physiologiques naturels.

### 6.3.1 Essai sur l'animal

Ces essais servent à déterminer si un biomatériau obtient de bons résultats en terme de biocompatibilité, résorption, ostéointégration. Ils peuvent être à l'origine d'un arrêt des recherches et d'une non-commercialisation.

Citons l'exemple d'un biomatériau **(106)** fait de céramique résorbable (TCP) et de polylactide, le GB14N, qui au bout de 24 mois d'implantation a déclenché une forte inflammation chez le mouton. Ce nouveau substitut ne sera donc pas utilisé pour des applications cliniques.

La recherche avance et nous pouvons présenter succinctement un exemple d'innovation biotechnologique **(108)** : la section IsoBone (société **Isotis orthobiologics**<sup>®</sup>) a pour objectif de développer par ingénierie tissulaire des substituts osseux qui pourraient supporter ou non une mise en charge. Ce biomatériau hybride serait biocompatible, avec un squelette de polymères biodégradable noyé dans les propres cellules osseuses du patient. Ces implants osseux favoriseraient la croissance d'un nouvel os par une intégration parfaite et une résorption régulière. Les partenaires sont deux compagnies et trois universités.

Pour le moment, des études expérimentales sur des animaux sont en cours.

De nombreuses équipes expérimentent l'association de différentes molécules, substituts et facteurs de croissance. Voici trois études récentes sur ce domaine.

GOMES et coll. (2001) ont évalué les propriétés d'ostéoinduction de la matrice dentinaire autogène et déminéralisée (ADDM) sur des os de lapins en utilisant la ROG et une membrane amniotique humaine (HAM). 36 lapins divisés en deux groupes, HAM et ADDM+HAM. Les défauts osseux ont été plus rapidement traités par ADDM+HAM que seulement HAM.

Ces résultats montrent que la matrice dentinaire pourrait accélérer la régénération osseuse.

MIKI (2000) a voulu tester l'évaluation du potentiel ostéoinducteur d'un substitut biorésorbable congelé et séché (PGLA\_ poly glycolic acid-co-lactic) mixé avec des particules d'HA incorporant des BMP-2 (FD-PGLA/HA/rhBMP-2). Le groupe de contrôle de rats s'est vu implanté du FD-PGLA/HA.

Un mois après, les auteurs observent une néoformation osseuse complète dans le groupe test tandis que le groupe de contrôle présentait des réparations fibreuses.

Ce nouveau biomatériau composite semble prometteur.

Une étude **(14)** assez similaire traite de l'utilisation d'un substitut composé de BMP-2, d'une éponge collagène, combiné ou non avec de l'HA pour combler les défauts osseux chez le chien. Les résultats montrent que l'ajout d'HA favorise l'augmentation de crête mais au détriment de la qualité de l'os.

### 6.3.2 Expérimentation et études humaines

L'EMDOGAIN<sup>®</sup> est un produit récent, même s'il est mis sur le marché, des études vérifient encore sa sûreté immunitaire.

La réaction inflammatoire locale, accompagnée de la production locale de cytokines, influence énormément le renouvellement et la régénération de l'os. L'EMDOGAIN<sup>®</sup>, dérivé de la matrice améllaire d'origine porcine, est utilisé comme adjuvant à la régénération tissulaire. Dans l'étude présentée, réalisée sur 10 patients, on observe une légère activation du système immunitaire non significative au cours de la première année. Différents résultats indiquent la sûreté immunitaire de l'agent in vivo au moins à 1 an. **(160)**

Nous voyons ainsi qu'après l'AMM, des études tentent de prouver que le biomatériau testé remplit bien la fonction pour laquelle il a été produit.

D'autres études cliniques permettent de vérifier in vivo le « comportement » du biomatériau en situation artificielle chez des volontaires, et ce même si le biomatériau est commercialisé depuis plusieurs années.

Prenons, par exemple, le cas de cette étude **(228)** du CERASORB<sup>®</sup>, biomatériau de type phosphate béta-tricalcique ( $\beta$ -TCP) qui a été placé dans des cylindres implantés dans les secteurs postérieurs maxillaires de cinq volontaires. Il n'existe ainsi pas de différence statistiquement significative de densité de l'os régénéré avec les défauts intra-osseux des témoins. Le  $\beta$ -TCP pur s'est résorbé simultanément à la néoformation osseuse, sans interférence avec la formation de la matrice osseuse. Mais nous pouvons nous demander si ces études ne devraient pas être menées avant que les autorités compétentes ne délivrent l'AMM.

**Enfin, les études sur l'homme servent à tester de nouveaux biomatériaux ou de nouvelles associations, en phase terminale des essais avant commercialisation.**

L'utilisation de facteurs de croissance reste encore marginale et on peut parler d'études expérimentales. CAMELO et coll. (2003) ont traité 3 LIR de molaires mandibulaires et une de molaire maxillaire (2 dents traitées à 0,5 mg/ml et 2 autres à 1 mg/ml de rhPDGF-BB mélangés dans les deux cas avec du DFDBA).

Ils observent une amélioration des profondeurs de poche horizontales (gain moyen de 3,75 mm) et verticales (gain moyen de 4,25 mm) et des niveaux d'attache (moyenne de 3,75 mm).

D'après les auteurs, pour la première fois on assiste à une régénération parodontale totale, la réponse tissulaire au facteur de croissance semble favorable.

Le tissu calcifié néoformé contenant des fibres de collagène peut se former sur l'émail des projections présentes dans les espaces interradiculaires.

Ces résultats devraient encourager les scientifiques à développer ce type de biomatériau.

### 6.3.3 Recherche et Bioingénierie

Le développement d'ingénierie des tissus dans le domaine de la chirurgie osseuse est en perpétuelle évolution. Deux terrains d'investigation sont explorés en particulier : l'association de facteurs ostéoconductibles avec des matériaux implantables et l'association de cellules ostéogènes avec ces matériaux (matériaux hybrides). Ce qui est primordial à comprendre est le phénomène d'adhésion entre les ostéoblastes et les matériaux, et le rôle que jouent les protéines dans ce contact. Nous pouvons parler ici de vecteurs protéiques.

Les Biomatériaux peuvent servir :

- de vecteurs de facteurs de croissance,
- de vecteurs d'antibiotiques,
- de vecteurs d'anti-cancéreux,

- d'aide à la thérapie génique, et l'ingénierie tissulaire.

Les matériaux en phosphate de calcium ayant une grande affinité pour les protéines (exemple des colonnes d'absorption de chromatographie), la libération contrôlée de principes actifs par ces matériaux permettent de développer de nouvelles technologies chirurgicales. La libération de principes actifs nécessitant une maîtrise de la mise en forme des matériaux et de la galénique.

### **6.3.3.1 Les biomatériaux composites**

Les matériaux d'origine bovine ainsi que ceux dérivant du phosphate de calcium (hydroxyapatite poreuse, corail naturel, bioverres) ont des propriétés ostéoconductrices quand ils forment un réseau tridimensionnel poreux permettant la colonisation cellulaire et la déposition osseuse. La recherche actuelle sur les substituts osseux est principalement axée sur les matériaux composites ayant une double propriété : d'une part, ostéoinductrice et/ou ostéogénique et, d'autre part ostéoconductrice. Des biomatériaux associés à des facteurs de croissance, à des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) ou à de l'ADN codant pour ces protéines, ainsi qu'à des cellules qui possèdent un potentiel ostéogénique, sont actuellement en cours d'étude. (7)

Un exemple récent du domaine de la bioingénierie a été publié dans le Lancet, en 2004. Le but de l'intervention menée par WARNKE et coll. était de créer une structure fonctionnelle suite à une perte osseuse mandibulaire chez un homme de 56 ans, ayant subi l'ablation d'une tumeur 8 ans auparavant. Une grille de titane remplie de blocs de BIO-OSS<sup>®</sup> infiltrée avec 7 mg de BMP-7, facteur de croissance ostéoinducteur, et associés à 20 ml de moelle osseuse autogène est intégrée dans le muscle latissimus dorsi déplacé.

Les résultats radiologiques montrent une néoformation osseuse. Cette réussite semble être liée à l'association de BMP-7 et de moelle osseuse.

L'examen clinique post-opératoire montre une augmentation du degré de mastication et le patient semble satisfait de l'aspect esthétique.

Les chirurgiens espèrent pouvoir déposer la grille de titane 1 an après l'intervention. Les auteurs de cet article envisagent de placer des implants dentaires par la suite.

### **6.3.3.2 Les bioverres**

Dans les dernières années, de nombreuses études ont été rapportées à propos de la production de bioverres (CaO-SiO<sub>2</sub>), à travers la technique de "sol-gel processing". Ce bioverre de calcium en gel pourrait révéler son potentiel dans le champ des biomatériaux. (197)

### **6.3.3.3 Le sulfate de calcium**

Ce substitut osseux synthétique est entièrement résorbable. Il est préconisé en tant que matériau de comblement osseux, ainsi qu'en tant qu'aide à la consolidation. Le sulfate de calcium vient compléter la gamme de produits en phosphate de calcium, car ne subissant pas de traitement à haute température, l'incorporation d'antibiotique est d'autant plus facile, ce qui permet un traitement préventif ou curatif des infections au niveau local.

### **6.3.3.4 Les facteurs de croissance**

Les facteurs de croissance polypeptidiques et les protéines morphogénétiques sont des médiateurs biologiques qui jouent un rôle important dans la stimulation et la régulation de la cicatrisation. Ces facteurs sont impliqués dans la réparation et la régénération cellulaire par la régulation des mitoses.

Ils jouent un rôle dans la différenciation et la synthèse matricielle. De nombreuses études précliniques ont démontré le potentiel de certains facteurs de croissance et de différenciation dans la modulation de la cicatrisation parodontale et péri-implantaire, aboutissant à une régénération parodontale plus importante et une meilleure ostéointégration. Plusieurs peptides sont disponibles sous des formes recombinées et peuvent être utilisés dans un cadre thérapeutique. Il est prévisible que, dans le futur, l'application de ces protéines de croissance prenne part à nos stratégies régénératrices. **(111)**

Un risque existe : il est lié à l'utilisation de vecteurs adénoviraux qui peut entraîner une réaction immunologique contre les protéines du virus. En outre, les systèmes utilisés jusqu'à très récemment n'offrent pas la possibilité de contrôler les quantités de BMP sécrétées par les cellules, ce qui est problématique.

La libération contrôlée de facteurs de croissance à partir d'un support semble l'enjeu majeur des recherches actuelles menées par les biologistes et scientifiques médicaux.

Le vecteur osseux joue aussi le rôle de support pour la formation osseuse. À ce titre, il doit permettre à la fois la migration, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes sur ses surfaces et l'envahissement de sa porosité par le réseau vasculaire.

De très nombreux supports ont été évalués dont des matériaux à base de phosphate de calcium (hydroxyapatite, TCP, ciments phosphocalciques), le corail, des polymères naturels (collagène de type I, fibrine, acide hyaluronique) et synthétiques appartenant essentiellement à la classe des acides poly-hydroxyl (acides polylactiques et polyglycoliques) ou encore des matériaux composites. Les résultats obtenus avec le collagène de type I sont encourageants. Pourtant, le vecteur idéal reste à découvrir puisque des milligrammes d'extraits protéiques ou des microgrammes de protéines recombinantes sont nécessaires pour entraîner la réparation osseuse afin de combler des défauts importants alors que les concentrations de BMP dans l'os sont de l'ordre du microgramme/kg. Enfin, remarquons que l'obtention en clinique d'une formation osseuse robuste nécessitera probablement des doses encore plus élevées si l'on veut tenir compte de l'état physiologique des patients ou encore des différences de potentiel ostéogène selon les sites anatomiques. Ces paramètres peuvent avoir un effet très important sur l'ampleur de la réponse. **(181)**

### **Innocuité des facteurs de croissance**

Les PRP et PRF, facteurs de croissance autogènes, obtenus par plasmaphérèse du sang du patient, montrent une capacité à accélérer la régénération osseuse. Ils augmentent localement la concentration de facteurs de croissance appartenant au patient et sont utilisés en clinique de manière courante.

Concernant les facteurs de différenciation obtenus par des techniques de recombinaison (rhBMP-2 et rhBMP-7), ils sont associés à des matériaux de comblement dans le cas d'élévation de sinus et montrent des propriétés ostéoinductrices. Mais les chercheurs maîtrisent mal leurs modes d'action, la puissance et l'étendue de leurs effets. Une interrogation subsiste vis à vis de l'innocuité et la biocompatibilité des BMP (notamment de BMP-2), qui pourrait être responsable d'ostéosarcomes.

## Conclusion

Les nombreuses références internationales montrent que le sujet des biomatériaux passionne les chercheurs et les chirurgiens car ce domaine est soutenu par les laboratoires et les universités. Les fabricants développent aujourd'hui des produits synthétiques concurrençant les greffes autogènes et apportent des améliorations de sécurité sanitaire. Les utilisateurs gagnent du temps et simplifient leur pratique en évitant le 2<sup>ème</sup> site opératoire. Ce dernier élément est très apprécié par le patient qui ne nécessite plus d'hospitalisation contraignante. Les scientifiques veulent quant à eux relever le défi de fabriquer un « os naturel » capable d'ostéo-induction et résistant à toute infection.

Néanmoins, nous avons pu noter une certaine disparité dans les résultats, parfois même opposés, et il était difficile d'en faire une synthèse objective pour une indication donnée. Les chirurgiens-dentistes et stomatologistes disposent actuellement d'un choix important de substituts osseux de nature et d'origine très variées qui possèdent des spécificités et des propriétés très différentes. Le choix et l'utilisation d'un substitut particulier dépendront donc de la bonne connaissance par le chirurgien de ces propriétés et de l'analyse des caractéristiques de la perte de substance. Cependant pour mieux guider ce choix il est impératif que dans les années à venir les différents substituts fassent l'objet d'études cliniques bien menées, les comparant à la greffe autogène, encore considérée comme greffe de référence. Le ministère de la santé intervient dans cette bataille de laboratoires en listant les substituts osseux reconnus et remboursables, mais est-ce là un gage suffisant de sécurité et de santé publique ?

L'avenir ? C'est inévitablement l'association entre substituts osseux et principes actifs (comme les facteurs de croissance sous réserve qu'ils fassent preuve de leur innocuité absolue chez l'homme) ou l'association à des cultures cellulaires d'ostéoblastes (biomatériaux hybrides). Nous pouvons penser que, dans un futur plus ou moins proche, les chirurgiens abandonneront les autogreffes au profit des biomatériaux de synthèse.

**1. ABENSUR D et VALENTIN P.**

Quel matériau de comblement pour les sinus ?  
Inf Dent 1998;**80**(21):1487-1493.

**2. AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.**

Liste des dispositifs médicaux dans la fabrication desquels sont utilisés des produits d'origine animale autre que bovine, ovine ou caprine.  
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/mcj/esbdis2.htm>

**3. AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.**

Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission du 26 mars 2003 qui annule et remplace l'avis du 5 février 2003.  
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/1/cepp/data/pp020152.pdf>

**4. AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.**

Les essais cliniques.  
<http://afssaps.sante.fr/htm/5/essclin/indesscl.htm>

**5. AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTE.**

Les substituts osseux.  
[http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/RA\\_APEH-3YFLVS/\\$File/substit.pdf?OpenElement](http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/RA_APEH-3YFLVS/$File/substit.pdf?OpenElement)

**6. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY.**

Glossary of Periodontic Terms. 3<sup>e</sup> ed.  
Chicago : American Academy of Periodontology, 1992.

**7. ANAGNOSTOU F et OUHAYOUN JP.**

Valeur biologique et nouvelles orientations dans l'utilisation des matériaux de substitution osseuse.  
J Parodontol Implantol Orale 2000;**19**:317-343.

**8. ANAGNOSTOU F, SAWAF H, BOUCHARD P et OUHAYOUN JP.**

Cavité buccale et sénescence : chirurgie buccale chez la personne âgée.  
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-433-A-10, 2000, 4.

**9. ANSON D.**

Recouvrements radiculaires avec du sulfate de calcium adjacent à une greffe de tissu conjonctif : Nouvelle technique.  
Parodont Dent Rest 2003;**23**(4):337-343.

**10. ANTOSZ ME, BELLOWS CG et AUBIN JE.**

Effects of transforming growth factor beta and epidermal growth factor on cell proliferation and the formation of bone nodules in isolated fetal rat calvaria cells.  
J Cell Physiol 1989;**140**(2):386-395.

**11. ARTZI Z, NEMCOVSKY CE, TAL H et DAYAN D.**

Histopathological morphometric evaluation of 2 different hydroxyapatite-bone derivatives in sinus augmentation procedures: a comparative study in humans.  
J Periodontol 2001;**72**(7):911-920.

**12. ASSOCIATION DENTAIRE FRANÇAISE.**

Implantologie orale.  
Commission des dispositifs médicaux de l'ADF.  
Paris : Association Dentaire Française, 2003.

**13. ASSOCIATION GESTO.**

Association des Greffes Et Substituts Tissulaires Orthopédiques.  
<http://www.maitrise-orthop.com/gesto/index.shtml>

**14. BARBOZA EP, DUARTE ME, GEOLAS L, et coll.**

Ridge augmentation following implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the dog.  
J Periodontol 2000;**71**(3):488-496.

**15. BARTELS T, HEIN W, TAUBE C, et coll.**

The significance of Ilmaplant as a bone substitute with reference to prostaglandin biosynthesis in bones. An animal experiment-clinical study.  
Beitr Orthop Traumatol 1989;**36**(5):207-213.

**16. BECKER W, BECKER BE et CAFESSE R.**

Comparison of demineralised freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets.  
J Periodontol 1994;**65**(12):1128-1133.

**17. BECKER W, LYNCH SE, LEKHOLM U, et coll.**

A comparison of ePTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factor-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants.  
J Periodontol 1992;**63**(11):929-940.

**18. BECKER W, URIST MR, BECKER BE, et coll.**

Clinical histologic observations of sites implanted with intraoral autologous bone grafts or allografts. 15 human case reports.  
J Periodontol 1996;**67**(10):1025-1033.

**19. BENQUE EP, BROCARD F, OSCABY F, et coll.**

A propos des comblements, des membranes et de leur association. Plaidoyer pour la résorbabilité.  
Inf Dent 1995;**77**(22):1671-1676.

**20. BENQUE EP, BRUNEL G, PIANTONI P, et coll.**

Long-term study of Bioapatite augmentation. Status of research, development of material.  
Inf Dent 1990;**72**(8):573-584.

**21. BERT M.**

Complications et échecs en implantologie.  
Paris : CDP, 1994:75.

**22. BERTRAND G, BOUQUET P, GUENAND D, et coll.**

Activités de recherche sur un matériau biodégradable en parodontologie : la polyglactine 910.  
Rev Odontostomatol 1985;**14**(2):113-123.

**23. BESSHO K, CARNES DL, CAVIN R, et coll.**

BMP stimulation of bone response adjacent to titanium implants in vivo.  
Clin Oral Implants Res 1999;**10**(3):212-218.

**24. BIOCORAL INC.© (Laboratoire).**

Présentation du BIOCORAL®.

<http://www.biocoral.com/>

**25. BIOMATLANTE© (Laboratoire).**

Fabricant du MBCP®

<http://www.biomatlante.com>

**26. BONE SOURCE®. (Nom de spécialité).**

Présentation du produit.

<http://www.france.stryker.com/bone-source-2.pdf>

**27. BOWERS GM.**

Clinical evaluation of freeze-dried bone allografts in periodontal osseous defects. Part III. Composite freeze-dried bone allografts with and without autogenous bone grafts.

J Periodontol 1983;**54**(1):1-8.

**28. BOWERS GM, CHADROFF B, CARNEVALE R, et coll.**

Emerson J. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part II.

J Periodontol 1989;**60**:664-674.

**29. BOYNE PJ et JAMES RA.**

Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone.

J Oral Surg 1980;**38**:613-616.

**30. BRAVETTI P, MEMBRE H, MARCHAL L et JANKOWSKI R.**

Histologic changes in the sinus membrane after maxillary sinus augmentation in goats.

J Oral Maxillofac Surg 1998;**56**(10):1170-1176.

**31. BRESSE G.**

Le tissu osseux.

Arch Anat Histol Embryol 1954;**37**(4/8):37-45.

**32. BRUENS ML, PIETERMAN H, DE WIJN JR et VAANDRAGER JM.**

Porous polymethylmethacrylate as bone substitute in the craniofacial area.

J Craniofac Surg 2003;**14**(4):596-598.

**33. BRUNEL G, BROCARD D, DUFFORT JF, et coll.**

Bioabsorbable materials for guided bone regeneration prior to implant placement and 7-year follow-up: report of 14 cases.

J Periodontol 2001;**72**(2):257-264.

**34. BUCK BE, MALININ TI et BROWN MD.**

Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Clin Orthop 1989;**240**:129-136.

**35. BYUNG HO C, SEOUNG HO RL, JIN YOUNG H et SANG GYUN H.**

Use of the sandwich osteotomy plus an interpositional allograft for vertical augmentation of the alveolar ridge.

J CranioMaxillofac Surg 2004;**32**:51-54.

**36. CAFFESSE RG et QUINONES CR.**

Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration.

Periodontol 2000 1993;**1**(1):69-79.

**37. CAMARGO PM, LEKOVIC V, WEINLAENDER M, et coll.**

Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans.

J Periodont Res 2002;**37**(4):300-306.

**38. CAMELO M, NEVINS ML, SCHENK RK, et coll.**

Régénération parodontale des lésions interradiculaires de classe II avec le facteur de croissance-BB recombinant dérivé de plaquettes humaines (rhPDGF-BB) et une allogreffe osseuse.

Parodont Dent Rest 2003;**23**(3):213-225.

**39. CAMELO M, NEVINS ML, SCHENK RK, et coll.**

Clinical Radiographic and histologic evaluation of human periodontal defects treated with Bio-Oss and Bio-gide.

Int J Periodont Rest Dent 1998;**18**:321-331.

**40. CARRANZA JR et CARRANZA F.**

Periodontología Clínica de Glickman. 7<sup>e</sup> ed.

La Havane : Interamericana et Mc Grill-Hill, 1996.

**41. CARVALHO VA, TOSELLO DDE O, SALGADO MA et GOMES MF.**

Histomorphometric analysis of homogenous demineralized dentin matrix as osteopromotive material in rabbit mandibles.

Int J Oral Maxillofac Implants 2004;**19**(5):679-686.

**42. CENTERPULSEDENTAL<sup>®</sup> (Laboratoire).**

Présentation du procédé de fabrication TUTUPLAST<sup>®</sup>.

[http://www.centerpulsedental.com/rg\\_puOverView.asp](http://www.centerpulsedental.com/rg_puOverView.asp)

**43. CERAVER<sup>®</sup> (Laboratoire).**

Présentation de substituts osseux.

<http://www.ceraver.fr/substituts.htm>

**44. CHANG BS, LEE CK, HONG KS, et coll.**

Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations.

Biomaterials 2000;**21**(12):1291-1298.

**45. CHARBIT Y et HITZIG C.**

Comment étendre nos indications implantaires dans la région juxtasinusienne ?

<http://www.abcdent.fr/pdf/pushback.pdf>

**46. CHAVRIER C et ISODORI M.**

Les biomatériaux en implantologie : risques, sécurité et réglementation.

Implant 1998;**4**(3):171-185.

**47. CHEUNG HS et TOFE AJ.**

Mechanism of cell growth on calcium phosphate particles: Role of cell mediated dissolution of calcium phosphate matrix.

S.T.P. Pharma Sciences. 1994;**3**(1):51-55.

**48. CHOUKROUN J, BELVEZE C, GIRARD MO, et coll.**

Sinus-lifts : comment éviter la contamination per-opératoire systématique ?

Parodont Dent Rest 2004;**13**(2):131-135.

**49. CLAIRET A et BUSSAC G.**

Les comblements osseux mandibulaires et maxillaires. Etude d'un nouveau matériau.  
Inf Dent 1991;**22**:1775-1784.

**50. COMMISSION EUROPEENNE.**

5è programme cadre de recherche.

<http://europa.eu.int/comm/research/growth/gcc/projects/in-action-biomat03.html>

**51. COMMITTEE ON RESEARCH, SCIENCE AND THERAPY OF THE AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY.**

Tissue banking of bone allografts used in periodontal regeneration.

J Periodontol 2001;**72**(6):834-838.

**52. CREPY C.**

Mechanism of fractures of the upper portion of the face during traffic accidents (and their practical consequences).

Rev Prat 1961;**11**:2147-2154.

**53. CROSS.BONE®. (Nom de spécialité).**

Présentation du produit.

[http://www.biotech-international.com/pub/fr/dentaire/chirurgie/cross\\_bone/les\\_seringues/](http://www.biotech-international.com/pub/fr/dentaire/chirurgie/cross_bone/les_seringues/)

**54. DACULSI G.**

L'os artificiel, une solution pour la reconstruction osseuse et une alternative aux allogreffes et autogreffes.

J Biomater Dent 2001;**16**:21-27.

**55. DACULSI G et PASSUTI N.**

Bioactive ceramics, fundamental properties and clinical application: the osteocoalescence process.

Bioceramics 1989;**2**:3.

**56. DACULSI G, PASSUTI N, MARTIN S, et coll.**

Macroporous calcium phosphate ceramic for long bone surgery in humans and dogs. Clinical and histological study.

J Biomed Mater Res 1990;**24**:379-396.

**57. DANAN M, DEGRANGE M, VAÏDEANU T et BRION M.**

Remplacement immédiat d'une incisive centrale maxillaire présentant une résorption osseuse vestibulaire sévère : utilisation du Bio-Oss collagène. Cas clinique.

Parodont Dent Rest 2003;**23**(5):491-497.

**58. DANAN M, SAUVAN JL, COHEN P et BRION M.**

Organic mineralized allografts.

Inf Dent 1987;**69**(24):2029-2105.

**59. DAVARPANAH M, MARTINEZ H, KEBIR M et TECUCIANU JM.**

Manuel d'implantologie clinique. Collection JPIO.

Paris : CDP, 1999.

**60. DAVID PH.**

Marque et marquage. Historique et domaine réglementaire.

Chir Dent Fr 1996;**808**:5-8.

**61. DAVID PH.**

Supranationalité et législation nationale des dispositifs médicaux.  
Chir Dent Fr 1996 ;**787**:13-14.

**62. DE BOEVER AML et DE BOEVER JA.**

Implantation en un temps avec une xélogreffe sur des crêtes étroites. Sept cas cliniques Parodont  
Dent Rest 2003;**23**:139-175.

**63. DELAGOUTTE JP.**

Les substituts osseux.  
[http://srvsofcot.sofcot.com.fr/Apcort/conf/92\\_42/art16/art16.htm](http://srvsofcot.sofcot.com.fr/Apcort/conf/92_42/art16/art16.htm)

**64. DERYNCK R, JARRETT JA, CHEN EY, et coll.**

Human transforming growth factor-beta complementary DNA sequence and expression in normal  
and transformed cells.  
Nature 1985;**316**(6030):701-705.

**65. DE VERNEJOL MC.**

Sécurité des greffes de tissus osseux.  
Rapport sur l'état des recherches concernant les risques associés à l'utilisation à des fins  
thérapeutiques de produits d'origine humaine ou de produits ou procédé de substitution.  
Paris : Inserm, 1995:210-211.

**66. DISS A, HITZIG C, CHARBIT Y et SALSOU B.**

Les facteurs de croissance, les protéines actives impliquées dans la formation osseuse.  
J Parodontol Implantol Orale 2003;**22**(1):5-15.

**67. DOHAN S, CHOUKROUN J, DOHAN A, et coll.**

Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation Biotechnologies et fibrine,  
plaquettes et cytokines, aspects immunitaires, implications thérapeutiques. 1ère partie :  
biotechnologies et fibrine.  
Parodont Dent Rest 2004;**13**(2):87-97.

**68. DRAGOO MR et SULLIVAN HC.**

A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in humans. Wound healing 2  
to 8 months.  
J Periodontol 1973;**44**:599-613.

**69. DRESSMAN H.**

Über Knochenplomberung.  
Beitr Klin Chir 1892;**9**:461-464, 804-810.

**70. DUBRUILLE JH, DUBRUILLE MT, GOUDOT P, et coll.**

Réhabilitation orale et implantologie.  
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-330-A-10, 2000, **30**.

**71. DUGUY N, PETITE H et ARNAUD E.**

Biomaterials and osseous regeneration.  
Ann Chir Plast Esthet 2000;**45**:364-376.

**72. EASTLUND T.**

Infectious disease transmission through cell, tissue, and organ transplantation: reducing the risk

through donor selection.  
Cell Transplant 1995;**4**(5):455-477.

**73. ERIKSSON RA et ADELL R.**

Temperatures during drilling for the placement of implants using the osseointegration technique.  
Oral Maxillofac Surg 1986;**44**(1):4-7.

**74. EUROCER 200®. (Nom de spécialité)**

Présentation du produit.  
<http://www.eurocer-medical.com/fr/e200.html>

**75. EUROPEAN SOCIETY OF BIOMECHANICS.**

Association européenne de biomécanique.  
<http://www.esbiomech.org/>

**76. EXBRAYAT P.**

Question C.E.S. : la biocompatibilité des matériaux dentaires.  
J Biomat Dent 1998;**13**:177-202.

**77. FACULTE DE MEDECINE DE SAINT-ETIENNE.**

Schéma du remodelage osseux (1).  
[http://www.univ-st-etienne.fr/facmed/finit/mhlafag/os/os\\_images/fig21.html](http://www.univ-st-etienne.fr/facmed/finit/mhlafag/os/os_images/fig21.html)

**78. FACULTE DE MEDECINE DE SAINT-ETIENNE.**

Schéma du remodelage osseux (2).  
[http://www.univ-st-etienne.fr/facmed/finit/mhlafag/os/os\\_images/fig25.html](http://www.univ-st-etienne.fr/facmed/finit/mhlafag/os/os_images/fig25.html)

**79. FAIN J.**

Entretien avec le chef de Service de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Hôpitaux de Paris.  
Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre.  
<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/implantologie/implantologie-fain.asp>

**80. FIEDLER J, RODERER G, GUNTHER KP et BRENNER RE.**

BMP-2, BMP -4, and PDGF-bb stimulate chemotactic of primary human mesenchymal progenitor cells.  
J Cell Biochem 2002;**87**(3):305-312.

**81. FRANCESCHI RT, WANG D, KREBSBACH PH et RUTHERFORD RB.**

Gene therapy for bone formation: in vitro and in vivo osteogenic activity of an adenovirus expressing BMP7.  
J Cell Biochem 2000;**78**(3):476-486.

**82. FRAYSSINET P, FAGES J, BONEL G et ROUQUET N.**

Biotechnology, material sciences and bone repair.  
Eur J Orthop Surg Traumatol 1998;**8**:17-25.

**83. FUGAZZOTTO PA.**

Régénération osseuse guidée avec matrice osseuse bovine et membranes résorbables et non résorbables. 1ère partie : résultats histologiques.  
Parodont Dent Rest 2003;**23**(4):361-369.

**84. GALOIS L, MAINARD D, BORDJI K, et coll.**

Influence de la taille des pores sur la réhabilitation osseuse de deux céramiques de phosphate de

calcium : l'hydroxyapatite et le phosphate tricalcique beta.

In : MAINARD D, MERLE M, DELAGOUTTE JP, eds. Actualités en Biomatériaux.  
Paris : Romillat, 1996:361-380.

**85. GALOIS L, MAINARD D, COHEN P, et coll.**

Filling of bone defects with tricalcium phosphate beta in traumatology.  
Ann Chir 2000;**125**(10):972-981.

**86. GAUTHIER O, BOULER JM, AGUADO E, et coll.**

Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics: influence of macropore diameter and macroporosity percentage on bone ingrowth.  
Biomaterials 1998;**19**(1/3):133-139.

**87. GEISTLICH©. (Laboratoire).**

Fabricant du BIO-OSS®.  
<http://www.geistlich.com/>

**88. GELB DA.**

Immediate implant surgery: three-year retrospective evaluation of 50 consecutive cases.  
Int J Oral Maxillofac Implants 1993;**8**(4):388-399.

**89. GHER M, QUINTERO G, ASSAD D, et coll.**

Bone grafting and guided bone regeneration for dental implants in humans.  
J Periodontol 1994;**65**:88-91.

**90. GINESTE L, LAUDET P, ELEFTERION A et GINESTE M.**

Cicatrisation des lésions infra-osseuses et mobilité dentaire : étude comparative entre deux biomatériaux de substitution osseuse.  
Rev Odontostomatol 1998;**27**(4):275-281.

**91. GITELIS S, PIASECKI P, TURNER T, et coll.**

Use of a calcium sulfate-based bone graft substitute for benign bone lesions.  
Orthopedics 2001;**24**(2):162-166.

**92. GOMES MF, DOS ANJOS MJ, NOGUEIRA TO et GUIMARAES SA.**

Histologic evaluation of the osteoinductive property of autogenous demineralized dentin matrix on surgical bone defects in rabbit skulls using human amniotic membrane for guided bone regeneration.  
Int J Oral Maxillofac Implants 2001;**16**(4):563-571.

**93. GOSAIN AK et PERSING JA.**

Biomaterials in the face: benefits and risks.  
J Craniomaxillofac Surg 1999;**10**(5):404-414.

**94. GROENEVELD EH, VAN DEN BERGH JP, HOLZMANN P, et coll.**

Histomorphometrical analysis of bone formed in human maxillary sinus floor elevations grafted with OP-1 device, demineralized bone matrix or autogenous bone. Comparison with non-grafted sites in a series of case reports.  
Clin Oral Implants Res 1999;**10**(6):499-509.

**95. GUARNIERI R et BOVI M.**

Elévation des planchers sinusiens avec du sulfate de calcium prédurci : un cas clinique.  
Parodont Dent Rest 2002;**22**(5):503-508.

**96. GUILLEMIN G.**

Les matériaux madréporaires en chirurgie orthopédique. Cahiers d'enseignement de la SOFCOT.  
Paris : Expansion Scientifique Française, 1986:91-100.

**97. GUILLEMIN G.**

Réflexions bioéthiques, recherche et réglementations.

<http://www.inserm.fr/ethique/Travaux.nsf/0/e9ddc2fd89979b80802567180074a5ac?OpenDocument>

**98. HALLMAN M, SENNERBY L et LUNDGREN S.**

A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture.

Int J Oral Maxillofac Implants 2002;**17**(5):635-643.

**99. HAMMARSTRÖM L.**

Enamel matrix, cementum development and regeneration.

J Clin Periodontol 1997;**24**(9 Pt 2):658-668.

**100. HAMMERLE CH et LANG NP.**

Single stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials.

Clin Oral Implants Res 2001;**12**(1):9-18.

**101. HEASMAN PA et SEYMOUR RA.**

Pharmacological control of periodontal disease. I. Antiplaque agents.

J Dent 1994;**22**(6):323-335.

**102. HEERSCHKE JN.**

Mechanism of osteoclastic bone resorption: a new hypothesis.

Calcif Tissue Res 1978;**26**(1):81-84.

**103. HENCH LL et POLAK JM.**

Third-generation biomedical materials.

Science 2002;**295**(5557):1014-1017.

**104. HOUSER BE, MELLONIG JT, BRUNSVOLD MA, et coll.**

Clinical evaluation of anorganic bovine bone xenograft with a bioabsorbable collagen barrier in the treatment of molar furcation defects.

Int J Periodont Rest Dent 2001;**21**(2):161-169.

**105. HUGHES FJ, AUBIN JE et HEERSCHKE JN.**

Differential chemotactic responses of different populations of fetal rat calvaria cells to platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta.

Bone Miner 1992;**19**(1):63-74.

**106. IGNATIUS AA, BETZ O, AUGAT P et CLAES LE.**

In Vivo Investigations on Composites Made of Resorbable Ceramics and poly(lactide) Used as Bone Graft Substitutes.

J Biomed Mater Res 2001;**58**(6):701-709.

**107. INSERM IFR 26**

Institut fédératif de recherche thérapeutique de Nantes.

<http://www.ifr26.nantes.inserm.fr/Francais/ifr.html>

**108. ISOTIS ORTHOBIOLOGICS©. (Laboratoire).**

Major EU-funded biomaterials projects.

<http://europa.eu.int/comm/research/growth/gcc/projects/in-action-biomat07.html#isobone>

**109. ISSAHAKIAN S et OUHAYOUN JP.**

Clinical and histological evaluation of a new filling material: natural coral.

J Parodontol 1989;**8**(3):251-259.

**110. ITIC J et AMOYEL F.**

Les concepts actuels en parodontie.

[http://fmf.affinitesante.com/affiche\\_fmc.asp?articleID=297&CID=70](http://fmf.affinitesante.com/affiche_fmc.asp?articleID=297&CID=70)

**111. JEPSEN S et TERHEYDEN H.**

L'apport des facteurs de croissance et des protéines morphogénétiques à la régénération parodontale et à l'ostéo-intégration.

[http://www.paro.org/19\\_3/jepsenF.htm](http://www.paro.org/19_3/jepsenF.htm)

**112. JOURNAL DE LA HAUTE-MARNE.**

Page économie sur Bioland©.

[http://www.journaldelahautemarne.com/news/archivestory.php/aid/2310/HISTOIRE\\_BELGE.html](http://www.journaldelahautemarne.com/news/archivestory.php/aid/2310/HISTOIRE_BELGE.html)

**113. KAMINA P et RENARD M.**

Tête osseuse, articulation temporo-mandibulaire-dents. 2<sup>e</sup> ed.

Paris : Maloine, 1996.

**114. KAY SA, WISNER-LYNCH L, MARXER M et LYNCH SE.**

Guided bone regeneration: integration of a resorbable membrane and a bone graft material. Pract Periodont Aesthet Dent 1997;**9**(2):185-194.

**115. KLEWANSKY P.**

Maladies parodontales. Approches actuelles.

Paris : Masson, 1994:66-67.

**116. KNAPP CI et COCHRAN DL.**

Evaluations clinique et histologique des greffes osseuses de comblement pour le traitement de défauts crestaux localisés. Deuxième partie : particules de composite bio-actif.

Parodont Dent Rest 2003;**23**(2):129-137.

**117. KOSKIEVIC J, GAREL JM et ROUAH Y.**

Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale : mythes ou réalités ?

Aspects fondamentaux, étude comparative, applications cliniques.

Implant 2004;**10**(1):37-52.

**118. KRAMER GM et POLLACK R.**

Clinical application and histologic evaluation of microfibrillar collagen hemostat (Avitene) in periodontal surgery.

Int J Periodont Rest Dent 1982;**2**(1):8-16.

**119. KUBLER NR, WILL C, DEPPRICH R, et coll.**

Comparative studies of sinus floor elevation with autologous or allogeneic bone tissue.

Mund Kiefer Gesichtschir 1999;(supl.)**1**:53-60.

**120. LAZZARA RJ.**

Immediate implant placement into extraction sites: surgical and restorative advantages.  
Int J Periodont Rest Dent 1989;**9**(5):332-343.

**121. LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, et coll.**

Effectiveness of a combination of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral and guided tissue regeneration in the treatment of mandibular grade II molar furcations in humans.  
J Clin Periodontol 2003;**30**(8):746-751.

**122. LEKOVIC V, CAMARGO PM, WEINLAENDER M, et coll.**

Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins, and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans.  
J Periodontol 2001;**72**(5):583-589.

**123. L'EXPRESS SUISSE.**

Page économie sur NORIAN®.

<http://www.lexpress.ch/ExpressNewsAtsParCateg.asp?Page=20050105151819542172019048030.xml&NoRubrique=4>

**124. LIBIN BM, WARD HL et FISHMAN L.**

Decalcified, lyophilized bone allografts for use in human periodontal defects.  
J Periodontol 1975;**46**(1):51-56.

**125. LIND M.**

Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implants fixation.  
Acta Orthop Scand Suppl 1998;**283**:2-37.

**126. LOTY B.**

Allogreffes osseuses : aspects fondamentaux et techniques de conservation en 1992.  
Conférences d'enseignement de la Sofcot.

**127. LOTY C, LOTY S et SAUTIER JM.**

Interface os/matériaux bioactifs implantables.  
Implant 1998;**4**(2):101-107.

**128. LOUISE F, CUCCHI J, FOUQUE-DERUELLE C et LIEBART MF.**

Traitements chirurgicaux des poches parodontales.  
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23-445-G-10, 2003, **10**.

**129. LOVELACE TB, MELLONIG JT, MEFFERT RM, et coll.**

Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans.  
J Periodontol 1998;**69**(9):1027-1035.

**130. LUEPKE PG, MELLONIG JT et BRUNSVOLD MA.**

A clinical evaluation of a bioresorbable barrier with and without decalcified freeze-dried bone allograft in the treatment of molar furcation.  
J Clin Periodontol 1997;**24**(6):440-446.

**131. LYFORD RH, MILLS MP, KNAPP CI, et coll.**

Evaluation des allogreffes-blocs d'os lyophilisé pour l'augmentation de volume de crêtes : cas cliniques.  
Parodont Dent Rest 2002;**23**(5):417-425.

**132. MAATZ R, LENTZ W et GRAF R.**

Spongiostest of bone grafts.  
J Bone Joint Surg 1954;**36**(4):721-731.

**133. MAINARD D, MERLE M et DELAGOUTTE JP.**

Actualités en Biomatériaux.  
Paris : Romillat, 1996:247-255.

**134. MAINARD D, ZANARDO D, GALOIS L et DELAGOUTTE JP.**

Principes généraux et classification des substituts de l'os.  
[http://srvsofcot.sofcot.com.fr/Apcort/rco/rco98/84\\_s1/art15/art15.htm](http://srvsofcot.sofcot.com.fr/Apcort/rco/rco98/84_s1/art15/art15.htm)

**135. MARAGOS P, BISSADA NF, WANG R et COLE BP.**

Comparaison de trois méthodes de traitements de lésions interradiculaires de Classe II de molaires mandibulaires avec des greffons/membranes en sulfate de calcium.  
Parodont Dent Rest 2002;**22**(5):493-501.

**136. MARIE PJ.**

Le remodelage osseux normal et sa régulation.  
In : TEOT L, VIDAL J, DOSSA J, eds. Biologie du tissu osseux. Collection biologie de l'appareil locomoteur.  
Montpellier : Sauramps Médical, Vigot, 1998.

**137. MARX RE et GARG AK.**

Bone structure metabolism, and physiology : its impact on dental implantology.  
Implant Dent 1998;**7**(4):267-276.

**138. MARX RE et MORALES MJ.**

Morbidity from bone harvest in major jaw reconstruction: a randomized trial comparing the lateral anterior and posterior approaches to the ilium.  
J Oral Maxillofac Surg 1988;**46**(3):196-203.

**139. 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.

**140. MAYER M, HOLLINGER J, RON E et WOZNEY J.**

Persisting « writer's cramp » as a result of compensation of a temporary palsy due to a hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.  
Mov Disord 1996;**11**(5):576-579.

**141. MELLONIG JT.**

Bone allografts in periodontal therapy.  
J Clin Orthop 1996;**324**:116-125.

**142. MELLONIG JT.**

Human histologic evaluation of bovine derived xenograft in the treatment of periodontal osseous defects.  
Int J Periodont Rest Dent 2000;**20**(1):19-29.

**143. MELLONIG JT et PREWETT AB.**

HIV inactivation in a bone allograft  
J Periodont Rest Dent 1992;**63**(12):979-983.

**144. MENGEL R, SOFFNER M et FLORES-DE-JACOBY L.**

Bioabsorbable membrane and bioactive glass in the treatment of intrabony defects in patients with generalized aggressive periodontitis: results of a 12-month clinical and radiological study.  
J Periodontol 2003;**74**(6):899-908.

**145. MERAW SJ, REEVE CM, LOHSE CM et SIOUSSAT TM.**

Treatment of peri-implant defects with combination growth factor cement.  
J Periodontol 2000;**71**(1):8-13.

**146. MIKI T, MASAKA K, IMAI Y et ENOMOTO S.**

Experience with freeze-dried PGLA/HA/rhBMP-2 as a bone graft substitute.  
J Craniomaxillofac Surg 2000;**28**(5):294-299.

**147. MILLER SC et JEE WS.**

The bone lining cell: a distinct phenotype ?  
Calcif Tissue Int 1987;**41**(1):1-5.

**148. MISCH CE.**

Bone classification, training keys to implant success.  
Dent Today 1989;**8**(4):39-44.

**149. MISCH CE.**

Maxillary sinus augmentation for endosteal implants. Organized alternative treatment plans.  
Int J Oral Implantol 1987;**4**(2):49-58.

**150. MOORE WR, GRAVES SE et BAIN GI.**

Synthetic bone graft substitutes.  
ANZ J Surg 2001;**71**(6):354-361.

**151. MORA F et OUHAYOUN JP.**

Clinical evaluation of natural coral and porous hydroxyapatite implants in periodontal bone lesions: results of a 1 year follow-up.  
J Clin Periodontol 1995;**22**(11): 877-884.

**152. MOTT DA, MAILHOT J, CUENIN MF, et coll.**

Enhancement of osteoblast proliferation in vitro by selective enrichment of demineralised freeze-dried bone allograft with specific growth factors.  
J Oral Implantol 2002;**28**(2):57-66.

**153. MUNCH M.**

Aluminum oxide ceramic alveolar stabilizer.  
Zahnarztl Prax 1980;**31**(8):355-356.

**154. MUSTER D.**

Biomatériaux et biomatériels en chirurgie osseuse et dentaire (1 ère partie). Considérations générales.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-014-F-10, 1993, **27**.

**155. MUSTER D.**

Biomatériaux et biomatériels en chirurgie osseuse et dentaire (2 e partie). Biomatériaux céramiques.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-014-F-15, 1993, **26**.

**156. MUSTER D, VOUILLOT JL et DUBRUILLE JH.**

Biomatériaux en chirurgie, chirurgie orale et maxillofaciale (I).  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-014-F-10, 1999, **22**.

**157. MUSTER D, VOUILLOT JL et DUBRUILLE JH.**

Biomatériaux en chirurgie, chirurgie orale et maxillofaciale (II).  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-014-F-15, 1999, **23**.

**158. NAKAMURA T, YAMAMURO T, HIGASHI S, et coll.**

A new glass-ceramic for bone replacement: evaluation of its bonding to bone tissue.  
J Biomed Mater Res 1985;**19**(6):685-698.

**159. NEVINS ML, CAMELO M, LYNCH SE, et coll.**

Évaluation de la régénération parodontale après greffe de défauts intra-osseux avec le Bio-Oss collagène : étude histologique chez l'homme.  
Int J Periodont Rest Dent 2003;**23**(1):9-17.

**160. NIKOLOPOULOS S, PETEINAKI E et CASTANAS E.**

Effets immunologiques de l'Emdogain chez l'homme : résultats à 1 an.  
Parodont Dent Rest 2002;**22**(3):269-277.

**161. NISHIBORI M, BETTS NI, SALAMA H et LISTGARTEN MA.**

Short-Term healing of autogenous and allogenic bone graft after sinus augmentation : a report of two cases.  
J Periodontol 1994;**65**:958-966.

**162. NOZAWA T, SUGIYAMA T, YAMAGUCHI S, et coll.**

Augmentation des volumes osseux vestibulaire et coronaire par éruption forcée et torque vestibulaire de la racine : cas clinique.  
Parodont Dent Rest 2003;**23**:585-591.

**163. OGIHARA S et MARKS MH.**

Alveolar bone upper growth in furcation area using a combined orthodontic-regenerative therapy: a case report.  
J Periodontol 2002;**73**(12):1522-1527.

**164. OLLIER L.**

Traité expérimental et clinique de la régénération des os de la production artificielle du tissu osseux.  
Paris : Masson, 1867.

**165. ORSINI M, ORSINI G, BENLLOCH D, et coll.**

Comparison of calcium sulfate and autogenous bone graft to bioabsorbable membranes plus autogenous bone graft in the treatment of intrabony periodontal defects: a split-mouth study.  
J Periodontol 2001;**72**(3):296-302.

**166. OSTIM® (Nom de spécialité)**

Présentation du produit.  
<http://www.ostimdental.com/>

**167. PALTI A et HOCH T.**

A concept for the treatment of various dental bone defects.  
Implant Dent 2002;**11**(1):73-78.

**168. PARASHIS A, ANDRONIKAKI-FALDAMI A et TSIKLAKIS K.**

Comparaisons clinique et radiographique de trois protocoles de régénération pour le traitement de défauts intra-osseux.

Parodont Dent Rest 2004;**24**:81-90.

**169. PARK JB, MATSUURA M, HAN KY, et coll.**

Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet -derived growth factor.

J Periodontol 1995;**66**(6):462-477.

**170. PARODI R, SANTARELLI GAE et GASPARETTO B.**

Traitement de défauts intra-osseux avec Emdogain : Résultats à 36 mois postopératoires.

Parodont Dent Rest 2004;**24**:57-63.

**171. PASSUTI N et DACULSI G.**

Calcium phosphate ceramics in orthopedic surgery.

Presse Med 1989;**18**(1):28-31.

**172. PASSUTI N, BAQUEY C, GUILLOT F et REACH G.**

Les biomatériaux. Fondation Recherche Médicale.

[http://www.frm.org/informez/info\\_ressources\\_dossiers\\_article\\_sommaire.php?id=34&type=10&list\\_edossier=34](http://www.frm.org/informez/info_ressources_dossiers_article_sommaire.php?id=34&type=10&list_edossier=34)

**173. PASSUTI N, DACULSI G, ROGEZ JM, et coll.**

Macroporous calcium phosphate ceramic performance in human spine fusion.

Clin Orthop 1989;**248**:169-176.

**174. PASSUTI N, DELECRIN J, GOUIN F et HEYMANN D.**

Substituts osseux.

Encycl Méd Chir (Paris), Appareil locomoteur, 14-015-B-10, 1999, **6**.

**175. PAYEMENT G, CARIOU JL, CANTALOUBE D et BELLAVOIR A.**

Pertes de substance des maxillaires.

Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-087-E-10, 1995, **20**.

**176. PELTIER LF.**

The use of plaster of Paris to fill defects in bone.

Clin Orthop. 1961;**21**:1-31.

**177. PEPGEN P-15® (Nom de spécialité)**

Présentation du produit.

<http://www.ceramed.com/PepGen/home.htm>

**178. PERIOGLAS® (Nom de spécialité)**

Présentation du produit.

<http://www.perioglas.com/prod01.htm>

**179. PERRIN D, ECHIKOU C, MAGNIN G, et coll.**

A comparative histological study of seven bone replacement materials using an animal model. Méd Buccale Chir Buccale 1995;**1**:19-30.

**180. PERISSE J, BARES M, AIT TOUDGHI A, et coll.**

Centre de recherche implantaire Atoll.

<http://membres.lycos.fr/atollimplant/sinuslift.htm>

**181. PETITE H.**

La bio-ingénierie de la régénération osseuse.  
Méd sci 2002;**18**:995-1002.

**182. PIATELLI A, CORDIOLI GP, T RISI P, et coll.**

Light and confocal laser scanning microscopic evaluation of hydroxylapatite resorption.  
Patterns in medullary and cortical bone.  
Int J Oral Maxillofac Implants 1993;**8**:309-315.

**183. PIETRUSKA MD.**

A comparative study on the use of Bio-Oss and enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of periodontal bone defects.  
Eur J Oral Sci 2001;**109**(3):178-181.

**184. POIRIER J, RIBADEAU DUMAS JL, CATALA M et coll.**

Histologie : les tissus. Médecine 1ère année. 2<sup>e</sup> ed.  
Paris : Masson, 2002.

**185. PRINC G, TOLEDO R et DICHAMP J.**

Chirurgie pré-prothétique.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22-320-A-10, 1999, **9**.

**186. PRIPATNANONT P, NUNTANARANONT T et CHUNGPANICH S.**

Deux utilisations exceptionnelles du Bio-Oss pour la RTG et l'augmentation du volume des crêtes après des extractions : cas cliniques.  
Parodont Dent Rest 2002;**22**(3):279-285.

**187. RE S, CORRENTE G, ABUNDO R et CARDAROPOLI D.**

Déplacement orthodontique dans des défauts osseux traités avec de l'os minéral d'origine bovine et une colle biologique fibrinaire : réentrée clinique.  
Parodont Dent Rest 2002;**22**(2):138-145.

**188. REBAUDI A, SILVESTRINI P et TRISI P.**

Utilisation d'un matériau résorbable d'Hydroxyapatite-collagène chondroïtine-sulfate sur les sites d'extraction lors des implantations immédiates : études cliniques et histologiques.  
Parodont Dent Rest 2003;**23**(4):371-379.

**189. REGEV E, SMITH RA, PERROTT DH et POGREL MA.**

Maxillary sinus complications related to endosseous implants.  
Int J Oral Maxillofac Implants 1995;**10**(4):451-461.

**190. REYNOLDS MA, AICHELMANN-REIDY ME, BRANCH-MAYS GL, et coll.**

The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review.  
Ann Periodontol 2003;**8**(1):227-265.

**191. RINDERKNECHT E et HUMBEL RE.**

Primary structure of human insulin-like growth factor II.  
FEBS Lett 1978;**89**(2):283-286.

**192. ROCHE Y.**

Chirurgie dentaire et patients à risque. Evaluation et précautions à prendre en pratique quotidienne.  
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996.

**193. ROSEN PS et REYNOLDS MA.**

A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions.

J Periodontol 2002;**73**(8):942-949.

**194. RUTHERFORD RB, RYAN ME, KENNEDY JE, et coll.**

Platelet-derived growth factor and dexamethasone combined with a collagen matrix induce regeneration of the periodontium in monkeys.

J Clin Periodontol 1993;**20**(7):537-544.

**195. SALAMA R.**

Xenogeneic bone grafting in humans.

Clin Orthop 1983;**174**:113-121.

**196. SANS AUTEUR**

The European market for dental bone graft substitutes.

Implant Dent 2003;**12**(1):3-5.

**197. SARAVANAPAVAN P, JONES JR, VERRIER S, et coll.**

Binary CaO-SiO<sub>2</sub> gel-glasses for biomedical applications.

Biomed Mater Engineer 2004;**14**(4):467-486.

**198. SATO N.**

Atlas clinique de chirurgie parodontale.

Paris : Quintessence, 2002:12-19.

**199. SAUTIER JM, LOTY C et LOTY S.**

Les bioverres et leurs applications dans la régénération osseuse : revue de littérature.

J Parodontol Implantol Orale 1998;**17**(4):431-439.

**200. SAUTIER JM, LOTY C et LOTY S.**

Biologie de la réparation osseuse.

Inf Dent 1995;**77**:2955-2960.

**201. SCABBIA A et TROMBELLI L.**

Etude comparative entre l'utilisation d'hydroxyapatite + collagène + chondroïtine sulfate (BIOSTITE) et de BI-OSS, dans le traitement de profonds défauts intra-osseux.

J Clin Periodontol 2004;**31**(5):348-355.

**202. SCHEVEN BA, HAMILTON NJ, FAKKELDIJ TM et DUURSMA SA.**

Effects of recombinant human insulin-like growth factor I and II (IGF-I/-II) and growth hormone (GH) on the growth of normal adult human osteoblast -like cells and human osteogenic sarcoma cells.

Growth Regul 1991;**1**(4):160-167.

**203. SCHLEGEL AK.**

Greffon osseux. Bio-oss résultats à long terme avec le greffon osseux Bio-Oss.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 1996;**106**(2):141-149.

**204. SCHMITZ JP et HOLLINGER JO.**

The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions.

Clin Orthop 1986;**205**:299-308.

**205. SCHWARTZ Z, WEESNER T, DJIK SV, et coll.**

Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation.  
J Periodontol 2000;**71**(8):1258-1269.

**206. SCULEAN A, BERAKDAR M, CHIANTELLA GC, et coll.**

Healing of intrabony defects following treatment with a bovine-derived xenograft and collagen membrane. A controlled clinical study.  
J Clin Periodontol 2003;**30**(1):73-80.

**207. SCULEAN A, CHIANTELLA GC, WINDISCH P, et coll.**

Traitement de défauts parodontaux intra-osseux chez l'homme avec des protéines dérivées de la matrice extra-cellulaire de l'émail (Emdogain) combinées à une xéno greffe osseuse d'origine bovine (Bio-Oss) : évaluation clinique.  
Parodont Dent Rest 2002;**22**(3):259-267.

**208. SCULEAN A, DONOS N, SCHARWZ F, et coll.**

Résultats à 5 ans de défauts intra-osseux traités par EMD et RTG.  
J Clin Periodontol 2004;**31**(7):545-549.

**209. SCULEAN A, KEGLEVICH T et GERA I.**

Evaluations cliniques et histologiques des traitements chez l'homme des défauts intra-osseux avec des protéines dérivées de matrice de l'émail (EMD) et une xéno greffe d'origine bovine (BDX).  
Parodont Dent Rest 2003;**23**(1):47-55.

**210. SEBBAG P et MISSIKA P.**

Les matériaux de comblement : classification et propriétés.  
Implant 1995;**1**(3):217-233.

**211. SEIBERT JS.**

Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part I. Technique and wound healing.  
Compend Contin Educ Dent 1983;**4**:437-453.

**212. SERINO G, BIANCU S, IEZZI G et PIATTELLI A.**

Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans.  
Clin Oral Implants Res 2003;**14**(5):651-658.

**213. SMITH RA.**

The effect on TGF-beta 1 on osseointegration.  
J Calif Dent Assoc 1995;**23**(12):49-53.

**214. SOCIETE FRANÇAISE DE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE.**

Affiche du congrès du 8 au 12 novembre 2004 à Paris.  
<http://www.sofcot.com.fr/www/congres1.htm>

**215. STAVROPOULOS A, KARRING ES, KOSTOPOULOS L et KARRING T.**

Deproteinized bovine bone and gentamicin as an adjunct to GTR in the treatment of intrabony defects: a randomized controlled clinical study.  
J Clin Periodontol 2003;**30**(6):486-495.

**216. STRONG DD, BEACHLER AL, WERGEDAL JE et LINKHART TA.**

Insulinlike growth factor II and transforming growth factor beta regulate collagen expression in human osteoblastlike cells in vitro.

J Bone Miner Res 1991;**6**(1):15-23.

**217. STRUNZ V, BUNTE M, GROSS UM, et coll.**

Coating of metal implants with the bioactive glass ceramics Ceravital.  
Dtsch Zahnarztl Z 1978;**33**(12):862-865.

**218. STUDY-CLUB FRANCILIEN D'IMPLANTOLOGIE ORALE.**

Bulletin de juillet 2004.

[http://www.implant-online.com/doc/bulletin\\_newsletter/mai04/newsletter3\\_page01.pdf](http://www.implant-online.com/doc/bulletin_newsletter/mai04/newsletter3_page01.pdf)

**219. SUMMERS RB.**

A new concept in maxillary implant surgery : the osteotome technique.  
Compend Contin Educ Dent 1994;**15**(2):152-162.

**220. TADJOEDIN ES, DE LANGE GL, HOLZMANN PJ, et coll.**

Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range.

Clin Oral Implants Res 2000;**11**(4):334-344.

**221. TADJOEDIN ES, DE LANGE GL, LYARUU DM, et coll.**

High concentrations of bioactive glass material (BioGran) vs. autogenous bone for sinus floor elevation.

Clin Oral Implants Res 2002;**13**(4):428-436.

**222. TASHJIAN AH JR et LEVINE L.**

Epidermal growth factor stimulates prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria.

Biochem Biophys Res Commun 1978;**85**(3):966-975.

**223. TBF©. (Laboratoire).**

Présentation du PHOENIX® allogreffe.

<http://www.tbf-lab.com/accueil.htm>

**224. TBF©. (Laboratoire).**

Les bonnes pratiques de fabrication (arrêté du 29 décembre 1999 du J.O.).

<http://www.tbf-lab.com/laboratoire2.htm>

**225. TEN BRUGGENKATE CM, KREKELER G, KRAAIJENHAGEN HA, et coll.**

Hemorrhage of the floor of the mouth resulting from lingual perforation during implant placement: a clinical report.

Int J Oral Maxillofac Implants 1993;**8**(3):329-334.

**226. TOBON SI, ARISMENDI JA, MARIN ML, et coll.**

Comparison between a conventional technique and two bone regeneration techniques in periradicular surgery.

Int Endod J 2002;**35**(7):635-641.

**227. TOLMAN DE et LANEY WR.**

Tissue-integrated prosthesis complications.

Int J Oral Maxillofac Implants 1992;**7**(4):477-484.

**228. TRISI P, RAO W, REBAUDI A et FIORE P.**

Effet histologique du phosphate béta-tricalcique sur la régénération osseuse des défauts artificiels chez l'homme.

Parodont Dent Rest 2003;**23**(1):69-77.

**229. TSUKAMOTO T, MATSUI T, FUKASE M et FUJITA T.**

Platelet -derived growth factor B chain homodimer enhances chemotaxis and DNA synthesis in normal osteoblast -like cells (MC3T3-E1).

Biochem Biophys Res Commun 1991;**175**(3):745-751.

**230. TSUTSUMI O, KURACHI H et OKA T.**

A physiological role of epidermal growth factor in male reproductive function.

Science 1986;**233**:975-977.

**231. TULASNE JF et RIACHI F.**

Dental implant complications.

J Parodontol 1991;**10**(2):219-225.

**232. UNIVERSITE DE TECHNOLOGIE DE COMPIEGNE.**

Rapport de DESS sur les normes qualité.

[http://www.utc.fr/~farges/dess\\_tbh/99-00/Stages/Didier/Qualisan.htm#22](http://www.utc.fr/~farges/dess_tbh/99-00/Stages/Didier/Qualisan.htm#22)

**233. URIST MR.**

Bone: formation by autoinduction.

Science 1965;**150**(698):893-899.

**234. URIST MR.**

Bone transplants and implants. Fundamental and Clinical Bone Physiology.

Philadelphie : JB Lippincott, 1980.

**235. VALENTIN AH.**

Régénération osseuse par biomimétisme : le nouveau PepGen P-15™.

Implant 2003;**9**(1):5-13.

**236. VAN DEN BERGH JP, TEN BRUGGENKATE CM, GROENEVELD HH, et coll.**

Recombinant human bone morphogenetic protein-7 in maxillary sinus floor elevation surgery in 3 patients compared to autogenous bone grafts. A clinical pilot study.

J Clin Periodontol 2000;**27**(9):627-636.

**237. VANDEN BOGAERDE L.**

A proposal for the classification of bony defects adjacent to dental implants.

Int J Periodont Rest Dent 2004;**24**(3):264-271.

**238. WANG HL et AL-SHAMMARI K.**

Les défauts crestaux : classification à objectif thérapeutique.

Parodont Dent Rest 2002;**22**(4):335-343

**239. WANG HL, MISH C et NEIVA RF.**

Augmentation de volume osseux par une technique « sandwich ». Exposé et étude pilote de cas cliniques.

Parodont Dent Rest 2004;**24**(3):232-245.

**240. WARNKE PH, SPRINGER ING, WILTFANG J, et coll.**

Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man.

Lancet 2004; **364**: 766–770.

**241. WEILAND AJ, PHILLIPS TW et RANDOLPH MA.**

Bone grafts : a radiologic, histologic, and biomechanical model comparing autografts, allografts, and free vascularized bone grafts.

Plast Reconstr Surg 1984;**74**(3):368-379.

**242. WENZ B, OESCH O et HORST M.**

Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone.

Biomaterials 2001;**22**(12):1599-1606.

**243. WILLIAMS DF.**

Definitions in biomaterials.

In : WILLIAMS DF, ed. Progress in Biomedical Engineering.

Amsterdam : Elsevier Science, 1987:54-67.

**244. WILTFANG J, SCHLEGEL KA, SCHULTZE-MOSGAU S, et coll.**

Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation?

Clin Oral Implants Res 2003;**14**(2):213-218.

**245. WINTER AA, POLLACK AS et ODRICH RB.**

SACT, Nouvelle technique d'implantation dans les maxillaires atrophiés sans greffe osseuse ni membrane.

Parodont Dent Rest 2003;**23**(6):557-565.

**246. YUKNA RA.**

Synthetic bone grafts in periodontics.

Periodontol 2000 1993;**1**(1):92-99.

**247. YUKNA RA, CASSINGHAM RJ, CAUDILL RF, et coll.**

Évaluation du traitement parodontal des défauts osseux par la calcitite après 6 mois.

Int J Periodont Rest Dent 1986;**6**(3):34-45.

**248. YUKNA RA et YUKNA CN.**

A 5-year follow-up of 16 patients treated with coralline calcium carbonate (BIOCORAL) bone replacement grafts in infrabony defects.

J Clin Periodontol 1998;**25**(12):1036-1040.

**249. ZENG RS et ZHONGHUA KOU QIANG YI XUE ZA ZHI.**

The use of coral as a substitute for maxillofacial bone reconstruction.

Parodont Dent Rest 1991;**26**(6):345-347.

**250. ZERBO IR, ZIJDERVELD SA, DE BOER A, et coll.**

Histomorphometry of human sinus floor augmentation using a porous beta-tricalcium phosphate: a prospective study.

Clin Oral Implants Res 2004;**15**(6):724-732.

**251. ZITZMANN NU et MARINELLO CP.**

Indication and use of grafting materials for guided bone regeneration.

J Parodontol Implantol Oral 1999;**18**(2):105-126.

N°

**ROINET (Olivier).**- Les biomatériaux de substitution osseuse en chirurgie orale :

Connaissances Actuelles.-

138f., ill., graph., 30 cm.-

(Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2005)

N°

Résumé de la thèse :

Cette thèse a l'ambition de faire le point sur le marché actuel des biomatériaux de substitution osseuse. Après de brefs rappels anatomiques et histologiques sur l'os, une classification des substituts permet de définir leur nature et leurs propriétés. Un chapitre est consacré à une analyse de la réglementation de ces produits et à l'élaboration de tableaux récapitulatifs des biomatériaux reconnus et pris en charge.

Les indications des greffons sont appuyées par des résultats d'études récentes et de deux cas cliniques illustrés d'implantologie.

Le développement de nouveaux biomatériaux, dits de troisième génération montre que la recherche est très innovante dans ce domaine et que dans l'avenir les praticiens pourront compter sur des biomatériaux encore plus performants.

Rubrique de classement : chirurgie orale  
parodontologie

Mots-clés : - Biomatériaux

- Régénération osseuse
- Greffons

MeSH : - Biomaterials  
- Bone Regeneration  
- Grafts

Jury : Président M. Le Professeur Alain DANIEL  
Assesseurs M. Le Professeur Alain JEAN  
M. Le Docteur Pierre WEISS

Directeur : M. Le Docteur Léon-Philippe CLERGEAU

Adresse de l'auteur : ROINET Olivier  
111, D rue du général Buat  
44000 NANTES