

**LES HYDROGELS ASSOCIES AUX PHOSPATES DE
CALCIUM DANS LA REGENERATION OSSEUSE EN
PARODONTOLOGIE, ETUDE DE LA LITTERATURE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
ENCHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Sophie TALVANDE

Née le 22 Mai 1986

Le 15/09/2015 devant le jury ci-dessous :

Président : M. le Professeur Pierre WEISS

Assesseurs : M. le Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseurs : M. le Docteur Zahi BADRAN

Directeur : M. le Docteur Xavier STRUILLLOU

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Pr LABOUX Olivier
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Pr AMOURIQ Yves
Assesseurs	Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOULER Jean-Michel	
Professeurs Emérites	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain
Praticiens Hospitaliers	
Madame DUPAS Cécile Madame LEROUXEL Emmanuelle	Madame BLERY Pauline Madame Isabelle HYON Madame Hélène GOEMAERE GALIERE
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Madame BOEDEC Anne Monsieur CLÉE Thibaud Monsieur DAUZAT Antoine Monsieur DEUMIER Laurent Madame CLOITRE Alexandra Madame GOUGEON Béatrice Monsieur KOUADIO Kouakou (Assistant associé) Monsieur LANOISELEE Edouard Monsieur LE BOURHIS Antoine Madame LE GOFFE Claire Madame MAÇON Claire Madame MELIN Fanny Madame MERAMETDJIAN Laure Monsieur PILON Nicolas Monsieur PRUD'HOMME Tony Monsieur RESTOUX Gauthier Madame RICHARD Catherine Monsieur ROLOT Morgan
Enseignants Associés	A.T.E.R.
Madame BRETECHE Anne (MC Associé) Madame RAKIC Mia (MC Associé) Madame VINATIER Claire (PR Associé)	Monsieur COUASNAY Greig

06/02/15

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre WEISS

Professeur des Universités,

Praticien hospitalier des centres d'enseignement et de recherche dentaire,

Docteur de l'université de Nantes,

Habilité à diriger des recherches,

Directeur du Laboratoire d'Ingénierie Ostéo-Articulaire et Dentaire - LIOAD - INSERM
UMRS 791 - Université de Nantes

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Votre gentillesse, votre disponibilité et vos conseils ont été d'une aide précieuse tout au long de mes études. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Xavier STRUILLOU

Maître de conférences

Praticien hospitalier des centres d'enseignement et de recherche dentaire,

Docteur de l'université de Nantes,

Département de Parodontologie

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de diriger ma thèse. Votre passion pour l'enseignement, vos compétences et votre disponibilité se sont avérées des plus précieuses. Mais plus que tout, votre gentillesse ont marqué ces quelques années et ont poussé mon intérêt pour la parodontologie. Vous trouverez dans ce travail l'expression d'une grande estime et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN

Professeur des Universités,
Praticien hospitalier des centres d'enseignement et de recherche dentaire,
Docteur de l'université de Nantes,
Habilité à diriger des recherches,
Chef du département de Parodontologie,

Pour l'honneur que vous me faite en participant à ce jury de thèse, pour la qualité de vos enseignements et votre savoir. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements accompagnés de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Zahi BADRAN

Maître de conférences

Praticien hospitalier des centres d'enseignement et de recherche dentaire,

Docteur de l'université de Nantes,

Département de Parodontologie

Pour l'honneur que vous me faite en participant à ce jury de thèse, pour la qualité de vos enseignements et votre savoir. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements accompagnés de mon plus profond respect.

Table des matières

Table des matières	9
Tables des figures	14
INTRODUCTION.....	17
1 – PARODONTE ET REMANIEMENT OSSEUX.....	18
1.1 - Le parodonte.....	18
1.1.1 - Gencive	18
1.1.2 - Cément	19
1.1.3 - Ligament alvéolo-dentaire (LAD)	19
1.1.4 - Os alvéolaire	19
1.2 - La maladie parodontale	20
1.2.1 - Gingivite	20
1.2.2 - Parodontite	20
1.3 - Remaniement osseux.....	21
1.3.1 - Structure du tissu osseux.....	21
1.3.1.1 - La matrice extracellulaire osseuse.....	22
1.3.1.1.1 - La phase organique de la matrice extracellulaire	22
1.3.1.1.2 - La phase minérale de la matrice extracellulaire	23
1.3.1.2 Les cellules	23
1.3.2 - Remaniement osseux	24
1.3.2.1 - Principes biologiques du métabolisme osseux.....	24
1.3.2.1.1 - Phase d'activation.....	24
1.3.2.1.2 - Phase de résorption	25
1.3.2.1.3 - Phase de réversion ou d'inversion.....	25
1.3.2.1.4 - Phase de formation	25
1.3.2.2 - Les facteurs de croissance impliqués dans le remodelage osseux.....	26
1.3.3 - Ostéogenèse ⇔ Ostéoinduction ⇔ Ostéoconduction	26
1.4 - Régénération tissulaire guidée (RTG)	27
1.4.1 - Principes de la régénération tissulaire guidée (RTG)	27
1.4.2 - Réparation ⇔ Régénération	28
1.4.3 - Pré-requis idéaux pour les membranes de régénération tissulaire guidée (RTG)..	29

1.4.4	- Types de membranes de régénération tissulaire guidée (RTG)	29
1.4.4.1	- Membranes non-résorbables	29
1.4.4.1.1	- Expanded Polytetrafluoroethylene (ePTFE):.....	29
1.4.4.2	Membranes résorbables	29
1.4.4.2.1.1	- Les biomatériaux naturels : les membranes collagènes	30
1.4.4.2.2	- Les polymères synthétiques	30
1.4.5	- Limites de la régénération tissulaire guidée (RTG)	31
2	- LES BIOMATERIAUX DE SUBSTITUTION OSSEUSE.....	32
2.1	- Introduction.....	32
2.2	- Définitions.....	32
2.3	- Les matériaux d'origine naturelle	33
2.3.1	- Les différents types de greffes	33
2.3.1.1	- L'autogreffe.....	33
2.3.1.2	- L'allogreffe.....	33
2.3.1.3	- La Xéno greffe	34
2.3.2	- Les substituts osseux naturels	34
2.3.2.1	- L'os animal.....	34
2.3.2.1.1	- Hydroxyapatites biologiques	34
2.3.2.2	- L'os végétal	35
2.3.2.2.1	- Carbonate de calcium	35
2.4	- Les matériaux d'origine synthétiques	35
2.4.1	- Les céramiques phosphocalciques	35
2.4.2	- Les hydroxyapatites	36
2.4.3	- Les phosphates tricalciques α et β	36
2.4.4	- Les céramiques biphasées	36
2.4.4.1	- Microporosité	37
2.4.4.2	- Macroporosité.....	37
2.4.4.3	- Les bioverres	37
2.4.5	- Les sulfates de calcium	37
2.5	- Conclusion	37
3	- LES HYDROGELS.....	39
3.1	- Les polymères	39
3.2	- Les hydrogels	42
3.2.1	- Définition	42
3.2.2	- Classification.....	42

3.2.2.1	- Selon l'origine de l'hydrogel.....	43
3.2.2.2	- Selon la durabilité de l'hydrogel.....	43
3.2.2.3	- Selon la réponse à un stimulus environnemental de l'hydrogel.....	43
3.2.3	- Préparation des hydrogels (à base de précurseur d'hydrogel polymérique).....	44
3.2.3.1	- La réticulation.....	44
3.2.3.1.1	- Réticulation par irradiation.....	45
3.2.3.1.2	- Réticulation chimique.....	45
3.2.3.1.3	- Réticulation physique.....	46
3.2.3.1.3.1	- interactions ioniques.....	46
3.2.3.1.3.2	- liaison hydrogène.....	46
3.2.3.1.3.3	- interactions hydrophobes.....	46
3.2.4	- Caractéristiques.....	46
3.2.4.1	- Biocompatibilité.....	47
3.2.4.2	- Absorption.....	47
3.2.4.3	- Biodégradation.....	48
3.2.4.4	- Porosité.....	48
3.2.4.5	- Propriétés mécaniques.....	48
3.2.4.6	- Propriétés de surface.....	49
3.2.4.7	- Vascularisation.....	49
3.3	- Les Hydrogels en médecine.....	50
3.3.1	- Chitosan.....	50
3.3.2	- L'acide polylactique (PLA).....	50
3.3.3	- Le polyéthylène glycol (PEG).....	51
3.3.4	- L'hydroxylpropylméthylcellulose silanisé (HPMC-Si).....	51
3.4	- Les hydrogels en parodontologie.....	52
3.4.1	- Le chitosan.....	52
3.4.1.1	- Définition.....	52
3.4.1.1.1	- Composants.....	52
3.4.1.2	- Caractéristiques.....	53
3.4.1.2.1	- Principes de formation.....	53
3.4.1.2.2	- Biodégradation.....	53
3.4.1.2.3	- Biocompatibilité.....	54
3.4.1.3	- Propriétés.....	54
3.4.1.3.1	- Stabilité optimisée.....	54
3.4.1.3.2	- Fonction de barrière et Prévention de la croissance des tissus mous.....	54

3.4.1.3.3 - Taux de régénération	54
3.4.1.3.4 - Activité antibactérienne	54
3.4.1.4 - Applications en ROG et RTG	54
3.4.2 - L'acide polylactique (PLA) : Atrisorb®	55
3.4.2.1 - Définition	55
3.4.2.1.1 - Composants	55
3.4.2.2 - Caractéristiques	56
3.4.2.2.1 - Principes de formation	56
3.4.2.2.2 - La mise en œuvre	57
3.4.2.2.3 - Biodégradation	57
3.4.2.3 - Propriétés	58
3.4.2.3.1 - Stabilité optimisée	58
3.4.2.3.2 - Fonction de barrière et Prévention de la croissance des tissus mous	58
3.4.2.3.3 - Taux de régénération	58
3.4.2.4 - Applications en ROG et RTG	59
3.4.3 - Le polyéthylène glycol (PEG) : Membragel®	59
3.4.3.1 - Définition	59
3.4.3.1.1 - Composants	59
3.4.3.1.1.1 - Le polyéthylène glycol ou PEG	60
3.4.3.1.1.2 - Le carboxyméthyl cellulose ou CMC	60
3.4.3.2 - Caractéristiques	60
3.4.3.2.1 - Principes de formation	60
3.4.3.2.2 - Biodégradation	61
3.4.3.3 - Propriétés	62
3.4.3.3.1 - Stabilité optimisée	62
3.4.3.3.2 - Fonction de barrière	62
3.4.3.3.3 - Prévention de la croissance des tissus mous	63
3.4.3.3.4 - Taux de régénération	63
3.4.3.4 - Applications en ROG et RTG	63
3.4.4 - L'hydroxypropylméthylcellulose silanisé (HPMC-Si) ^o : IBS2®	64
3.4.4.1 - Définition	64
3.4.4.1.1 - Composants	64
3.4.4.2 - Caractéristiques	65
3.4.4.2.1 - Principes de formation	65
3.4.4.2.2 - Biodégradation	66

3.4.4.3	- Propriétés.....	66
3.4.4.3.1	- Stabilité optimisée et viscosité.....	66
3.4.4.3.2	- Fonction de barrière et prévention de la croissance des tissus mous.....	67
3.4.4.3.3	- Taux de régénération	67
3.4.4.4	- Applications en ROG et RTG	67
4	-ETUDE DE LA LITTERATURE	69
4.1	- Méthodologie de la stratégie de recherche documentaire	69
4.1.1	- Recueil des données	69
4.1.2	- Sélection des articles.....	70
4.1.2.1	- Les critères d'inclusion	70
4.1.2.2	- Les critères d'exclusion.....	70
4.1.3	- Critères d'évaluations pour l'analyse qualitative.....	71
4.2	- Analyse des études sélectionnées.....	72
4.2.1	- Classement des études selon le grade de recommandation.....	72
4.2.2	- Classement des hydrogels utilisés et le type d'études.....	72
4.3	- Les challenges des hydrogels.....	75
4.3.1	- Analyse récapitulative selon le type d'hydrogel	75
4.3.1.1	- Chitosan.....	75
4.3.1.2	- Acide poly lactique PLA.....	81
4.3.1.3	- Polyéthylène glycol	93
4.3.1.4	- Hydroxypropylméthyl cellulose silanisé.....	99
4.3.2	- Analyse comparative des types d'hydrogel	104
4.3.2.1	- Chitosan.....	104
4.3.2.2	- PLA	104
4.3.2.3	- PEG	104
4.3.2.4	- HPMC-Si.....	105
	CONCLUSION	106
	ANNEXES	108
	BIBLIOGRAPHIE	124

Tables des figures

<i>Figure 1: Anatomie du parodonte</i>	18
<i>Figure 2 : Classification des parodontites</i>	21
<i>Figure 3 : Représentation de la structure d'un os long type (a) et agrandissements de la structure de l'épiphyse proximale (b) et d'une section de la diaphyse (c). (70)</i>	22
<i>Figure 4 : Schéma du remaniement osseux. Le couplage entre la phase de résorption ostéoclasique et la phase de formation ostéoblastique permet un équilibre entre la quantité d'os résorbé et d'os formé</i>	24
<i>Figure 11 : Représentation schématique de la synthèse du PLA</i>	56
<i>Figure 12 : Structure chimique du Polyéthylène glycol (PEG)</i>	60
<i>Figure 13 : Structure du carboxyméthylcellulose</i>	60
<i>Figure 15 : Structure chimique typique de hydroxypropylmethylcellulose (31)</i>	64
<i>Figure 17 : Transformation du groupement silane de l'HPMC-Si: (1) dissolution dans une solution basique avec formation d'une fonction silanolate, (2) transformation du silanolate en silanol par une diminution du pH et (3) condensation du silanol avec formation d'un réseau tridimensionnel d'HPMC-Si. (31)</i>	66
<i>Figure 18 : Méthodologie de sélection des études</i>	70
<i>Figure 19 : Classification HAS selon le grade de recommandations</i>	72
<i>Figure 20 : Classement des études selon le grade de recommandation et le type d'hydrogel</i>	72
<i>Figure 21 : Classement des études selon le type d'hydrogels et type d'études</i>	73
<i>Figure 22 : Répartition des études selon le modèle clinique</i>	73
<i>Figure 23 : Répartition des études selon le modèle clinique pour le chitosan</i>	73
<i>Figure 24 : Répartition des études selon le modèle clinique pour l'Acide polylactique</i>	74
<i>Figure 25 : Répartition des études selon le modèle clinique pour le Polyéthylène glycol</i>	74
<i>Figure 26 : Répartition des études selon le modèle clinique pour le l'Hydroxypropylmethylcellulose</i>	74

Tables des abréviations

β -GP : β -Glycérophosphate
 β -TCP : β -Triphosphate de Calcium
BCP : Céramique Phosphocalcique Biphases
BIC : Bone Implant Contact
BMPs : Bone Morphogenic Proteins
BOP : Indice of Blod On Probing (indice de saignement au sondage)
CAL : Clinical Attach Level (niveau d'attache clinique)
CMC : Carboxyl Méthyl Cellulose
CS : Chitosan
DBM / DBBM : Demineralised Bone Material / Demineralised Bovin Bone Material
FDDBA / DFDBA : Demineralised Freezen Deproteinized Bone A
e-PTFG: Expended Polytétrafluoroéthylène
FGF : Fibroblast Growth Factor
FITR: Spectrométrie infra rouge à transformée de Fourier
GI: Indice Gingival
GR: Recession Gingival
HA : Hydroxyapatite
HBD: Hygiène Bucco Dentaire
HPMC-Si: Hydroxypropylméthyl Cellulose Silanisé
IBS: Injectable Bone Substitut
ICPCS-Si: Hydroxypropylméthylcellulose-Silanisé
IGF : Insulin Growth Factor
LAD :Lligament Alvéolo-Dentaire
MBCP: Phosphate de calcium biphase macroporeux
MEC: Matrice Extra Cellulaire
NFB: New Bone Formation (néoformation osseuse)
NFC: New Cement Formation (néoformation cimentaire)
OPG: Ostéoprotégérine
PBS : Phosphate Buffer Serum (tampon phosphate)
PD: Probing Depth (Profondeur au sondage)
PDGF : Platelet Derived Growth Factor
PEG: Polyéthylène Glycol
PI : Indice de Plaque
PLA: Acide Polylactique
RANK: Receptor Activator of Nuclear factor – Ligand
ROG: Régénération Osseuse Guidée
ROI : Region Of Interest (région d'intérêt)
RTG: Régénération Tissulaire Guidée
RTI: Régénération Tissulaire Induite
TCP: Triphosphate de Calcium
TGF β : Transforming Growth Factor β

VEFG : Vascular Endothelial Growth Factor
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VOI : Volum Of Interest (volume d'intérêt)

INTRODUCTION

La maladie parodontale chronique entraîne des pertes sévères des tissus parodontaux. Après un assainissement du parodonte et une stabilisation de la maladie parodontale, différentes techniques telles que les greffes osseuses et la régénération tissulaire guidée (RTG) sont utilisées pour le traitement des pertes parodontales en fonction de la sévérité de la maladie et la quantité de la perte de tissu. Le challenge de la régénération tissulaire guidée et particulièrement de la régénération osseuse guidée en parodontologie est de permettre la régénération de l'os et du ligament parodontal. Au cours des deux dernières décennies GTR a évolué comme un mode de traitement efficace pour la régénération des tissus parodontaux perdus. La GTR a permis de surmonter les limitations et les inconvénients associés à d'autres techniques de régénération. Cependant, il ya encore un besoin de recherche pour optimiser et améliorer les résultats.

La régénération osseuse a été démontrée par la technique de greffe autologue, qui est définie comme le « gold standard » de référence de régénération. Cette greffe est cependant limitée en quantité. Les substituts osseux synthétiques constituent une alternative à l'utilisation des greffes osseuses. Parmi ces matériaux, les céramiques phosphocalciques sont des candidats de choix puisque biocompatibles, ostéogéniques et disponibles sous plusieurs formes leur permettant de s'adapter à l'indication (blocs, granules, revêtement). La régénération osseuse en parodontologie conduit à une réparation et non à une régénération *ad integrum* du parodonte. C'est pourquoi la RTG est plus appropriée en parodontologie. Elle fonctionne sur le principe de blocage de la prolifération envahissante des tissus mous environnants, concurrentes dans la zone de défaut par la mise en place d'une membrane sur le défaut osseux, qui assure aussi le maintien de l'espace.

Les membranes résorbables et non résorbables ont été utilisés pour les procédures de RTG. La membrane maintient un espace entre le défaut et des tissus mous et permet aux cellules de ligament et l'os parodontal pour repeupler l'espace. Cependant, les membranes utilisées ont des limites et les résultats avec ces membranes ont été modestes. Ainsi, avec le développement de la chirurgie micro-invasive, il existe un besoin de développer des membranes avec de meilleures propriétés mécaniques avec la capacité d'injectabilité et de réticulation *in situ* et de faciliter la régénération tissulaire. Afin d'induire une réponse biologique spécifique, il est également envisageable de fonctionnaliser un biomatériau en lui associant des biomolécules (peptide, protéine, facteur de croissance...) stimulant une réponse cellulaire spécifique. Grâce aux recherches menées sur cette nouvelle génération de biomatériaux, la médecine réparatrice évolue ainsi vers la médecine régénérative.

Au cours de ce travail nous aborderons, dans un premier temps l'anatomie du parodonte et les mécanismes de la régénération osseuse et tissulaire guidée. Dans un second temps, nous verrons les biomatériaux se substitution osseuse disponibles. Puis, dans un troisième temps, nous aborderons les polymères d'hydrogel et en particulier ceux utilisés en parodontologie. Dans un quatrième et dernier temps, nous ferons une étude de la littérature sur les hydrogels associés aux phosphates de calcium en parodontologie.

1 – PARODONTE ET REMANIEMENT OSSEUX

1.1 - Le parodonte

Le parodonte est l'ensemble des tissus de soutien de la dent et ainsi que son système d'attache. Le tout constitue une unité biologique et fonctionnelle responsable du maintien de la dent et de l'adaptation aux forces qui lui sont appliquées.

On distingue deux parties superficielles et profondes.

Le parodonte superficiel se délimite entre la ligne muco-gingivale et le sommet de la crête de la papille gingivale, comprenant aussi le sillon gingival.

Le parodonte profond se situe au-dessous de la ligne muco-gingivale

Le parodonte se compose de 4 tissus différents durs ou mous : la gencive, le cément, le ligament alvéolo-dentaire et l'os alvéolaire.

Le parodonte est originaire du tissu embryonnaire mésenchymateux. (65)



Figure 1: Anatomie du parodonte

1.1.1 - Gencive

La gencive fait partie de la fibromuqueuse buccale et constitue la partie visible du parodonte. Elle entoure le collet des dents et recouvre l'os alvéolaire. En direction coronaire, la gencive rose corail se termine par le bord gingival libre au contour festonné. Le bord de la gencive recouvre l'émail sans être attaché à la dent (c'est une simple adhérence) laissant ainsi un espace entre la dent et la gencive appelé sillon gingival. En direction apicale, la gencive se continue avec la muqueuse alvéolaire (muqueuse de recouvrement) lâche, de couleur rouge plus foncé, dont elle

est séparée par une ligne de démarcation, la ligne muco-gingivale. Lorsqu'on remonte vers la partie coronaire, on retrouve la gencive attachée qui part de la ligne muco-gingivale et va jusqu'au sillon marginal libre. La gencive attachée possède une consistance ferme et une couleur rose pâle avec une surface finement granité donnant l'aspect d'une peau d'orange. Ce type de muqueuse est fortement fixé à l'os et au ciment sous-jacent par des fibres conjonctives et est, par conséquent, relativement immobile par rapport au plan tissulaire profond. Au dessus du sillon marginal libre se situe la crête gingivale libre qui a souvent une forme arrondie et qui aménage un petit espace ou sulcus entre la dent et la gencive. Dans la zone inter proximale des dents, on observe la présence de papille gingivale inter dentaire, dont la forme est classiquement pyramidale plus ou moins hautes en fonction de la localisation sur l'arcade (en molaire ou en incisif). Cette forme de papille est déterminée par la nature du rapport de contiguïté existant entre les dents, la surface des faces proximales, ainsi que la distance entre le point de contact et le sommet de la crête alvéolaire, qui doit être de 2 à 3 mm. (65)

1.1.2 - Cément

Le ciment est un tissu spécialisé recouvrant les surfaces radiculaires. Il possède beaucoup de caractéristiques communes avec le tissu osseux. Cependant, le ciment ne contient pas de vaisseaux sanguins ni lymphatiques, n'est pas innervé, ne subit pas de résorption physiologique ni de remodelage, mais il est caractérisé par une apposition continue tout au long de la vie. Le ciment remplit différentes fonctions. Il fixe les fibres du desmodonte à la racine et contribue au processus de réparation qui intervient après lésion de la surface radiculaire. On distingue deux types différents de ciments :

Le ciment primaire ou ciment acellulaire qui apparaît lors de la formation de la racine et de l'éruption de la dent.

Le ciment secondaire ou ciment cellulaire qui se forme après l'éruption de la dent et en réponse aux exigences fonctionnelles.

1.1.3 - Ligament alvéolo-dentaire (LAD)

Le desmodonte est le tissu conjonctif mou qui entoure les racines des dents et unit le ciment et l'os alvéolaire. L'espace desmodontale est large d'environ 0.25 mm et s'arrête à 1 mm de la jonction émail-cément. C'est un élément essentiel permettant l'ancrage de la dent.

Le ligament garantit la fixation de la dent dans l'alvéole par du tissu de jonction qui entoure la racine. Le ligament parodontal s'insère d'une part dans l'os alvéolaire et d'autre part dans le ciment. Et est constitué de faisceaux de fibres de collagène qui peuvent être divisés en trois groupes principaux :

- les fibres horizontales
- les fibres obliques
- les fibres apicales

De cette manière, la dent n'est pas soudée à l'os et assure une sensation de proprioception et un rôle d'amortisseur. (65)

1.1.4 - Os alvéolaire

L'os alvéolaire entoure et maintient la dent en place. Les procès alvéolaires se constituent conjointement avec le développement et l'éruption des dents et se résorbent progressivement après

leur chute. Par conséquent, les procès alvéolaires sont des structures dépendantes de la présence des dents. Avec le cément et les fibres desmodontales, l'os alvéolaire forme le tissu de soutien de la dent ; il distribue et absorbe les forces générées lors de la mastication ou d'autres contacts dentaires. Le procès alvéolaire est composé d'une part d'os compact corticalisé à l'extérieur et sur la face interne de l'alvéole dentaire, et d'autre part d'os spongieux à l'intérieur avec des trabéculations qui absorbent les forces liées aux fonctions de l'appareil manducateur. On peut noter que l'os mandibulaire est plus corticalisé que l'os maxillaire. (65)

1.2 - La maladie parodontale

1.2.1 - Gingivite

La gingivite est une inflammation de la gencive causée par le biofilm. Elle affecte 80% des populations adultes. Lors d'une gingivite, la gencive n'adhère plus à la dent et les bactéries s'installent en conséquence dans l'espace gingivo-dentaire. Celui-ci offre des conditions de vie plus favorables aux bactéries responsables des maladies parodontales.

La gingivite peut persister des années avec de faibles variations de sévérité.

La gingivite se caractérise par la présence de plaque, tartre, d'inflammation gingivale avec œdème et saignement spontané. Ces derniers étant, en effet, le signe d'une augmentation du nombre des bactéries responsables de la parodontite. Elle atteint le parodonte superficiel, tout en préservant le parodonte profond et l'intégrité de l'os alvéolaire avec aucune perte d'attache.

Si la gingivite est prise en charge par une hygiène adaptée, un détartrage et, éventuellement, un traitement médicamenteux, elle est réversible. (65, 71)

La gingivite chronique n'est pas douloureuse : les douleurs n'apparaissent que dans le cas d'une gingivite aiguë.

1.2.2 - Parodontite

La parodontite est une maladie plurifactorielle, due à une contamination opportuniste bactérienne couplée à des facteurs de risques sur un terrain particulier. Des agrégats de bactéries parodontopathogènes sont la cause du phénomène inflammatoire ; ils peuvent être liés à des facteurs de risques, d'origine bactérienne (manque d'hygiène bucco-dentaire, caries), liés aux conditions de vie (tabagisme, niveau socio-économique) ou encore d'ordre systémique (VIH, diabète, maladie métabolique, maladie congénitale, état de grossesse).

C'est donc ce processus inflammatoire, déclenché par ce biofilm microbien, qui va détruire progressivement les structures de soutien et d'attache parodontales entraînant une mobilité dentaire et à terme une perte dentaire prématurée. (71)

Il existe différentes parodontites classées selon différents critères (Figure 2)

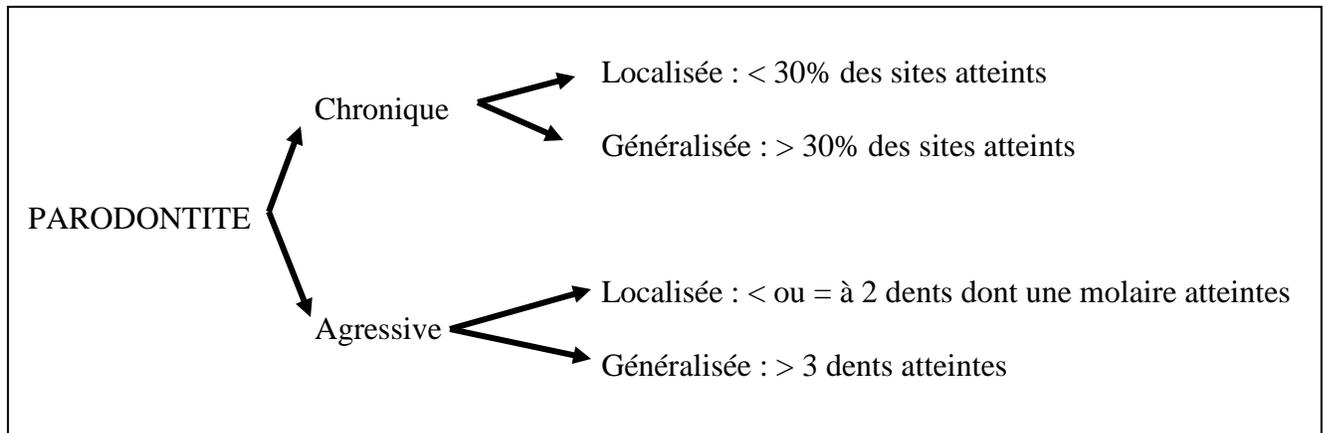


Figure 2 : Classification des parodontites

Le diagnostic s'effectuera de façon clinique, radiologique et parfois à l'aide d'analyses de laboratoire pour identifier les bactéries responsables. (Figure 2)

En particulier, des critères de diagnostic peuvent être :

- le sondage pour évaluer la perte d'attache clinique, qui correspond à la profondeur de la poche parodontale due à une migration épithéliale, ajoutée à la hauteur de la récession gingivale
- l'évaluation radiologique de la résorption de l'os alvéolaire
- la mobilité dentaire

La sévérité s'évalue en fonction de la perte d'attache, considérée comme légère entre 1 et 2 mm, moyenne entre 3 et 4 mm et sévère supérieure à 5mm.

D'un point de vue histologique, l'os alvéolaire subit une lyse irréversible horizontale et/ou verticale liée au processus inflammatoire, les fibres du ligament sont lésées voire désinsérées du ciment et l'attache conjonctive est infiltrée par des plasmocytes.

La parodontite se détecte par la présence de plaque et de tartre, d'inflammation gingivale; il y a une perte d'attache, c'est-à-dire une poche parodontale (migration de l'attache épithéliale) et une récession, parfois une suppuration gingivale et des mobilités dentaires. Radiologiquement, on observe une lyse osseuse verticale et/ou horizontale.

La parodontite détruit le système d'attache et donc atteint le parodonte profond de manière irréversible.

1.3 - Remaniement osseux

1.3.1 - Structure du tissu osseux

Le tissu osseux se compose de deux phases organique et minérale. La phase organique est constitué principalement de fibres de collagène de type I et d'élastine. Elle sert de matrice pour les cellules du métabolisme osseux comme les ostéoblastes et les ostéoclastes. (19)

De nombreux espaces séparent la matrice osseuse des cellules. Certains de ces espaces fournissent un accès aux vaisseaux sanguins qui approvisionnent les cellules osseuses en nutriments. D'autres servent au stockage de la moelle osseuse hématopoïétique. La taille et la répartition de ces espaces déterminent les régions composées de tissu osseux compact et celles composées de tissu osseux spongieux.

D'un côté, le tissu osseux compact ou cortical est situé en périphérie des os. Il est composé d'unités appelées ostéones ou systèmes de Havers. Chaque unité est formée de plusieurs couches de lamelles osseuses disposées concentriquement autour du canal de Havers qui contient les vaisseaux sanguins et les nerfs. Cette disposition confère à l'os compact un maximum de résistance et joue le rôle mécanique.

De l'autre côté, le tissu osseux spongieux ou trabéculaire constitue la partie interne de l'os situé sous le tissu cortical. Beaucoup moins dense que le tissu cortical, il est constitué d'un réseau tridimensionnel de lamelles osseuses concentriques avec des fibres obliques d'orientation obliques les unes par rapport aux autres. On les nomme aussi trabécules osseuses. L'orientation de ces trabécules suit les lignes de forces auxquelles l'os est soumis car les cellules qui les fabriquent ont la capacité de percevoir ces forces. Cette architecture particulière délimite un système d'espaces inter communicants, site de stockage de la moelle osseuse hématopoïétique. Cette structure assure le rôle métabolique des l'os. (70)

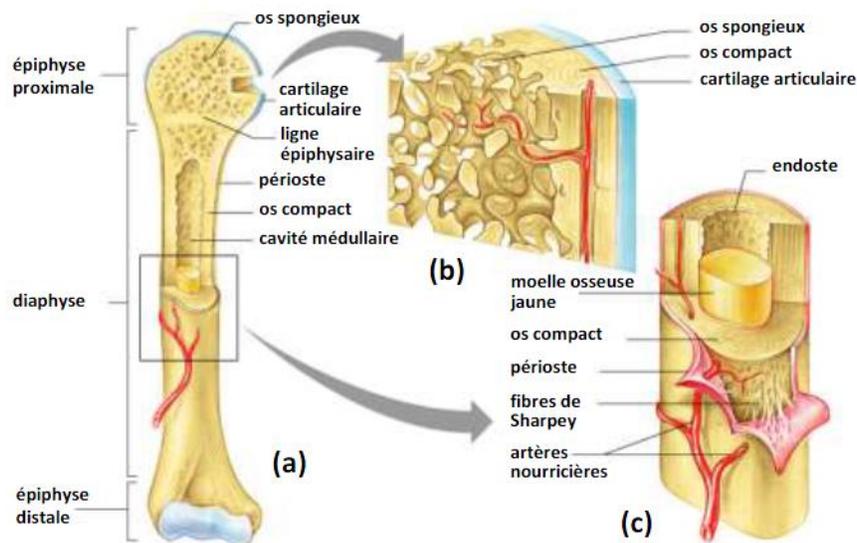


Figure 3 : Représentation de la structure d'un os long type (a) et agrandissements de la structure de l'épiphyse proximale (b) et d'une section de la diaphyse (c). (70)

1.3.1.1 - La matrice extracellulaire osseuse

1.3.1.1.1 - La phase organique de la matrice extracellulaire

La matrice organique, quasi majoritairement composée de fibres de collagène de type I, constitue la substance protéinique de l'os. Représentant environ 90 % du poids de la matrice organique de

l'os sec, le collagène est une glycoprotéine fibreuse, rigide, en forme de tresse à trois brins, qui confère à l'os sa flexibilité. La partie organique du tissu osseux contient par ailleurs de nombreuses protéines non collagéniques telles que les glycoprotéines (ostéonectine, ostéopontine, sialoprotéine, fibronectine), les protéines contenant des résidus d'acide glutamique carboxylé (ostéocalcine), les phosphoprotéines, les phospholipides, les protéoglycanes et les facteurs de croissance. (59)

1.3.1.1.2 - La phase minérale de la matrice extracellulaire

La partie minérale de l'os est essentiellement constituée de phosphate de calcium dont la composition chimique est proche de l'hydroxyapatite phosphocalcique $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Le tissu calcifié peut se définir comme une apatite mal cristallisée, déficitaire en calcium et partiellement substituée par des ions hydrogénophosphate (HPO_4^{2-}) et carbonate (CO_3^{2-}). L'os naturel contient, de plus, de nombreux ions en substitution, tels les ions sodium, potassium, fluorure, magnésium, strontium et chlorure. La composition chimique de l'os dépend du type d'os et de son âge : par exemple, la teneur en ions carbonate augmente avec l'âge. Une des formules chimiques de la partie minérale de l'os proposée dans la littérature est la suivante :



D'un point de vue morphologique, les cristaux d'apatite osseuse se présentent sous forme d'aiguilles d'une centaine d'angströms de longueur et sont situés de façon périodique dans la matrice collagénique. L'axe le plus long des aiguilles d'apatite est aligné parallèlement aux fibres de collagène, ce qui confère à l'os sa solidité.

1.3.1.2 Les cellules

Dans le tissu osseux, deux lignées cellulaires coexistent :

La lignée hématopoïétique qui conduit à la formation des cellules sanguines et des ostéoclastes. (59)

Les ostéoclastes sont de grosses cellules multi nucléées formées par un phénomène syncytial (la fusion de plusieurs cellules). Elles ont un rôle de dégradation ; c'est pour quoi elles sont remplies de lysosomes pour une lyse intracellulaire des éléments entrés par phagocytose. Ces cellules sont capables de dégradation extracellulaire par la synthèse d'enzymes relarguées par extravasation.

La lignée mésenchymateuse qui génère, entre autre, la formation des ostéoblastes.

Au repos, elles ont la forme de cellules bordantes et se situent à la surface de la moelle hématopoïétique et de la bordure minéralisée. La forme blaste est une forme activée qui synthétise la matrice organique du tissu osseux. Ces cellules possèdent un appareil de Golgi et un réticulum endoplasmique très développé nécessaire à sa grande capacité de synthèse. On remarque aussi la présence de vésicules lipidiques, de glycogène et de vésicules de pinocytose utiles pour les échanges et la synthèse. Ces cellules sont aussi présentes dans la phase minéralisée sous forme d'ostéocytes emprisonnés dans des lacunes. Elles conservent de longs prolongements cytoplasmiques pour rester en communication entre elles.

Tandis que les ostéoclastes contribuent à la résorption du tissu osseux ancien, les ostéoblastes assurent la synthèse de la matrice osseuse nouvelle. Ces cellules agissent de manière coordonnée lors du remodelage osseux. La source principale des cellules ostéoprogénitrices est la moelle osseuse. (89)

1.3.2 - Remaniement osseux

Le tissu osseux est perpétuel remaniement, c'est un *turn-over* continu. Ainsi, chaque année, le taux de renouvellement du tissu osseux compact est d'environ 4 % par an, et celui du tissu osseux spongieux d'environ 20 %. Le processus de remodelage osseux s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage gouvernées par l'action couplée des ostéoblastes et des ostéoclastes. Le mécanisme est régulé par un équilibre hormonal fragile.

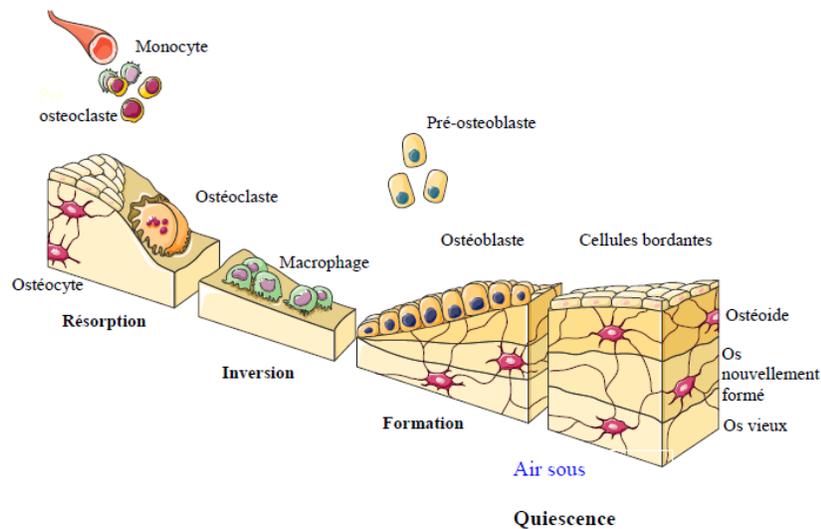


Figure 4 : Schéma du remaniement osseux. Le couplage entre la phase de résorption ostéoclastique et la phase de formation ostéoblastique permet un équilibre entre la quantité d'os résorbé et d'os formé

Le processus de remodelage osseux est cyclique et se décompose en différentes phases d'activation, de résorption, de réversion ou d'inversion, de formation. Le mécanisme est régulé par un équilibre hormonal fragile, avec de nombreux facteurs de croissance.

1.3.2.1 - Principes biologique du métabolisme osseux

1.3.2.1.1 - Phase d'activation

Lors de la phase d'activation, des pré-ostéoclastes fusionnent pour former les ostéoclastes. La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des

ostéoclastes à la Matrice Extra- Cellulaire (MEC). Sous l'action d'une stimulation hormonale, ces cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes néoformés qui peuvent ainsi adhérer à la matrice osseuse.

Les ostéoblastes sont indispensables au processus de différenciation des ostéoclastes. En effet, les cellules stromales ostéoblastiques expriment la protéine RANK-L (*Receptor Activator of Nuclear factor- Ligand*) qui stimule l'ostéoclastogénèse en se liant à son récepteur, la protéine RANK, situé à la surface des précurseurs ostéoclastiques. A l'inverse, l'ostéoprotégérine (OPG), facteur soluble également produit par les ostéoblastes, agit comme un antagoniste de RANK-L, et empêche la différenciation ostéoclastique. La production de RANK-L et d'OPG par les cellules stromales ostéoblastiques est sous la dépendance des hormones et des cytokines qui contrôlent la résorption osseuse. (60)

1.3.2.1.2 - Phase de résorption

Chaque ostéoclaste devenu actif se fixe aux protéines de la matrice osseuse (fibronectine, ostéopontine, collagène I, sialoprotéine) par des intégrines, initiant alors la phase de résorption. Cet ancrage à la surface osseuse délimite un compartiment de résorption. La partie minérale de l'os est dissoute par des ions H⁺ sécrétés par des pompes à protons situées au niveau de la bordure en brosse des ostéoclastes. Cette acidité favorise la dissolution du cristal d'apatite qui libère des sels minéraux (calcium, phosphore), permettant la mise à nu de la matrice organique, et provoque l'activation enzymatique. C'est également au niveau de la bordure en brosse que le contenu enzymatique des ostéoclastes est déversé. Ces enzymes (phosphatases acides, métallo protéinases et cathepsines) sont destinées à digérer les constituants organiques de la MEC.

1.3.2.1.3 - Phase de réversion ou d'inversion

Lorsque les ostéoclastes ont achevé la formation d'une lacune de résorption, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune. La surface osseuse libérée par les ostéoclastes, qui correspond au fond de la lacune de Howship est appelée ligne cémentante. Elle est riche en éléments telle que l'ostéopontine qui activerait les ostéoblastes. Au bout d'une à deux semaines, cette phase aboutit au recrutement des cellules ostéoprogénitrices dans la moelle osseuse.

1.3.2.1.4 - Phase de formation

A l'issue de la résorption osseuse, les cellules ostéoprogénitrices viennent tapisser le fond de la lacune de Howship, au niveau de la ligne cémentante puis se divisent et se différencient en ostéoblastes. Ces ostéoblastes sécrètent d'abord une nouvelle matrice collagénique, non minéralisée, appelée tissu ostéoïde, qui vient combler la lacune de résorption. Cette matrice est structurée par les fibres de collagène où les protéines non collagéniques sont intriquées. La vitesse d'apposition de la matrice par les ostéoblastes est de 2 à 3 µm par jour. De nombreux facteurs de croissance, sécrétés par les ostéoblastes et stockés dans la matrice osseuse, sont relargués sous forme active pour stimuler la production de cette matrice. Leur nom et leur rôle sont précisés dans le paragraphe suivant.

Dans un second temps, les ostéoblastes matures contrôlent la minéralisation du tissu néoformé par dépôt de cristaux d'apatite phosphocalcique, en régulant les concentrations locales en ions calcium Ca^{2+} et phosphate PO_4^{3-} . Le calcium et le phosphate du milieu extracellulaire se lient au niveau du cytoplasme de la cellule ostéoblastique et sont transférés sur le site de minéralisation *via* les ostéoblastes. Le produit de la réaction est un complexe phosphocalcique éliminé vers la matrice osseuse sous forme de cristaux d'apatite biologique dans les espaces interfibrillaires du collagène. L'expression de phosphatase alcaline (ALP), enzyme synthétisée par les ostéoblastes, est, à ce stade de la formation osseuse, un marqueur important puisqu'elle hydrolyse les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation.

A l'issue de la minéralisation, une partie des ostéoblastes meurt par apoptose, l'autre partie devient des ostéocytes inclus dans la matrice osseuse et des cellules bordantes qui recouvrent la surface de l'os à l'état quiescent.

1.3.2.2 - Les facteurs de croissance impliqués dans le remodelage osseux

Les facteurs de croissance sont des protéines sécrétées par des cellules, qui agissent de manière spécifique sur une ou plusieurs cellules cibles. Reconnus par des récepteurs membranaires spécifiques, ils agissent sur la division cellulaire, la synthèse de matrice, la différenciation des tissus... Les facteurs de croissance jouent un rôle important dans le processus de reconstruction osseuse et sont parfois indispensables à la différenciation et à la survie des cellules osseuses. (64) Le facteur de croissance $\text{TGF}\beta$ (Transforming Growth Factor β) est fortement impliqué au cours du processus de repousse osseuse. Il stimule la formation des ostéoblastes et inhibe celle des ostéoclastes. (9) Les BMPs (Bone Morphogenic Proteins), sont impliquées lors de la croissance cellulaire et de la formation osseuse. Les BMPs, en particulier BMP-2, 4 et 7, sont connues pour stimuler la différenciation des cellules mésenchymateuses. (96) Dans l'os, l'une des plus importantes BMPs est la BMP-2 qui active le facteur de transcription spécifique des ostéoblastes. (115) D'autres facteurs de croissance, tels que les IGF (Insulin Growth Factor) ou les PDGF (Platelet Derived Growth Factor) stimulent également la différenciation et la prolifération des ostéoblastes. L'angiogénèse correspond au mécanisme de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Le FGF (Fibroblast Growth Factor) est un facteur de croissance qui induit le processus d'angiogénèse. Il possède de plus un effet mitogénique sur les cellules mésenchymateuses et les ostéoblastes. (108, 16) Le facteur de croissance angiogénique VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), qui assure la survie, la migration et la prolifération de cellules endothéliales, semble également être impliqué dans le processus de repousse osseuse. (101)

1.3.3 - Ostéogénèse ⇔ Ostéoinduction ⇔ Ostéoconduction

L'ostéogénèse est le processus de formation et de développement de tissus osseux. Tout matériel ostéogénique dérive ou est formé à partir de tissus impliqués dans la croissance ou les processus de réparation.

Un seul matériau est ostéogénique, c'est l'os autogène qui présente en même temps les trois propriétés d'ostéoconduction, d'ostéoinduction et d'ostéogénèse.

Dans le phénomène d'ostéogénèse, l'os néoformé se construit à partir de la survie des cellules ostéocompétantes présentes dans les sites greffés. C'est la raison pour laquelle la réparation osseuse impose la présence d'os autogène dans son voisinage et plus les parois osseuses

apporteront d'éléments ostéocompétents, plus favorables sera le pronostic de la réparation osseuses. (1)

L'ostéoinduction correspond au fait que la présence d'un matériau engendre la formation d'un volume osseux plus important que celui qui aurait dû physiologiquement se former, ou si sa présence permet de former de l'os en un lieu où il n'aurait pas pu se former.

L'ostéoinduction implique une néoformation osseuse à partir d'un caillot sanguin et de cellules ostéoprogénitrices dérivées de cellules souches mésenchymateuses.

Ici l'os néoformé se construit à partir de la stimulation et de la différenciation de cellules souches mésenchymateuses au moyennes BMPs (protéine morphogénétiques osseuses). (1)

L'ostéoconduction

On dit d'un matériau qu'il est ostéoconducteur s'il constitue une trame rigide guidant la migration des cellules souches mésenchymateuses en vue de leur différenciation.

L'ostéoconduction nécessite la présence d'os environnant ou de cellules mésenchymateuses déjà différenciées (apport sanguin). Au sein de ce matériau, l'os néoformé se construit à partir du caillot sanguin et des ostéoblastes environnants. (1)

Les matériaux ostéoconducteur disponibles sont de plusieurs aspects selon qu'ils sont d'origine synthétique (Tri-phosphates de Calcium ou Bioverres) ou naturelle (corail) ; les plus connus sont les hydroxyapatites d'origines synthétiques ou naturelles (os déprotéiné d'origine animale).

1.4 - Régénération tissulaire guidée (RTG)

1.4.1 - Principes de la régénération tissulaire guidée (RTG)

La régénération tissulaire guidée(RTG) est basée sur trois principes de cicatrisation

Premier principe : Si l'épithélium gingival et les tissus d'attachement de croissance rapide sont bloqués dans leur envahissement du défaut parodontal, les autres tissus parodontaux peuvent régénérer à partir de cellules multipotantes originaire de ligament parodontal et de l'os. Les études ont montré que les cellules épithéliales migrent plus rapidement dans le défaut parodontal que les cellules originaires du ligament parodontal et de l'os. (92) Les membranes de RTG sont utilisées pour bloquer l'invasion du défaut parodontal par les cellules des tissus mous concurrents non-ostéogéniques.

Second principe : La membrane de RTG doit maintenir un espace entre le lambeau mucopériosté et le défaut parodontal, ce qui permet la migration et la prolifération des cellules pour reconstruire le défaut.

Troisième principe : La membrane de RTG stabilise et protège mécaniquement le caillot néoformé dans le défaut. (74) La protection du caillot sanguin est importante pour le succès des résultats. Ce caillot agit comme un échafaudage pour les cellules ostéogéniques qui régénère l'os. (6)

1.4.2 - Réparation ↔ Régénération

La cicatrisation parodontale est un phénomène complexe qui commence par la fermeture épithéliale au bout de 3 semaines, concomitant à un remaniement ostéo-conjonctif. Au niveau parodontal, on peut obtenir différents types de cicatrisation : la réparation et la régénération.

La réparation parodontale est l'amélioration de l'état parodontal par le remplacement des tissus lésés par un tissu cicatriciel. Le parodonte n'est pas restauré *ad integrum*. On va aboutir à la formation d'une ré-attache à l'aide d'un long épithélium de jonction du sommet de la papille jusqu'au sommet de la crête alvéolaire. (61)

La réparation d'un tissu se réfère à la restauration d'un tissu, sans pour autant le maintien de sa structure originale et de sa fonction. Si le tissu ne récupère pas son état original, ses propriétés physiques et mécaniques sont clairement inférieures à celle du tissu original. C'est une transformation qui se passe spontanément, donnant généralement suite à une cicatrice.

La régénération est utilisée quand la restauration d'un tissu donne des traits, qui sont indiscernables du tissu original. (92)

La régénération parodontale est la reproduction ou la reconstruction d'une partie lésée ou détruite d'un tissu de manière à ce que l'architecture et la fonction des tissus soit complètement restaurées.

La régénération est la réunion du tissu conjonctif et de la surface radiculaire préalablement exposé à la maladie parodontale. Elle a pour but de recréer une nouvelle attache desmodontale telle qu'elle était avant la maladie parodontale. Il est nécessaire de régénérer le ciment, le ligament l'os et parfois la gencive. Pour obtenir cette régénération, on a recours à des techniques de régénération tissulaire guidée (RTG), de régénération tissulaire induite (RTI).

La stratégie des techniques de régénération est basée sur la promotion de la migration, de la prolifération et de la différenciation cellulaire aux moyens de biomatériaux naturels ou artificiels. Le tissu osseux est un système dynamique en équilibre. Les cellules qui forment l'os sont impliquées dans un processus de remodelage continu. D'un côté, les ostéoclastes qui résorbent le vieil os et d'un autre, les ostéoblastes qui donnent une nouvelle matrice osseuse. Ces cellules ostéoprogénitrices coopérant entre elles, sont responsables du remodelage normal de l'os. Si le renouvellement de l'os n'est pas équilibré, la résorption de celle-ci est accélérée et n'est pas compensée par la néoformation osseuse. Ces mécanismes déséquilibrés aboutissent à des maladies comme l'ostéoporose ou la maladie parodontale.

Principes biologique de la régénération parodontale :

- Histocompatibilité : la surface radiculaire et la face interne du lambeau doivent être saines
- Exclusion cellulaire : il faut veiller à l'imperméabilité de l'espace de régénération pour limiter la progression des cellules épithéliales au profit des cellules desmodontales
- Maintien des espaces cicatriciel : il est nécessaire de préserver le volume du caillot sanguin pour maintenir l'espace permettant l'établissement du nouveau desmodonte et la croissance de l'os néoformé.
- Stabilité précoce du caillot :
- Induction cellulaire : promotion de cellules régénératrices issues du ligament et de l'os alvéolaire est à assurer en priorité

- Adhésion du caillot : il est nécessaire d'avoir un contact intime entre la surface radiculaire et le lambeau permettant une attache rapide des fibres conjonctives.

1.4.3 - Pré-requis idéaux pour les membranes de régénération tissulaire guidée (RTG)

Une membrane de RTG doit avoir les propriétés suivantes pour obtenir les meilleurs résultats :

- Biocompatibilité
- Stabilité mécanique
- Maintient de l'espace
- Capacité à prévenir l'invagination des tissus mous
- Biodégradation
- Adaptabilité
- Facilité de mise en œuvre clinique et maniabilité (92)

1.4.4 - Types de membranes de régénération tissulaire guidée (RTG)

Les membranes de RTG peuvent être divisées en deux types, résorbable et non résorbables. Les membranes non-résorbables nécessitent une seconde intervention chirurgicale pour les retirer. Les membranes résorbables ont l'avantage, par rapport aux non-résorbables qui nécessitent d'être retirées, sont éliminées de l'organisme par un processus métabolique. (84, 20, 98)

1.4.4.1 - Membranes non-résorbables

Ces membranes nécessitent une seconde intervention chirurgicale pour les retirer, ce qui n'augmente pas seulement le prix et l'inconfort du patient, mais cela peut aussi endommager les tissus néoformés.

1.4.4.1.1 - Expanded Polytetrafluoroethylene (ePTFE):

C'est la première membrane disponible dans le commerce utilisée pour la GTR. Elle est retirée approximativement 1 à 3 mois après la mise en place. Cette membrane a deux parties, une partie adhérente et poreuse qui prévient la migration de l'épithélium et l'invagination des tissus d'attachements, et une partie occlusive qui prévient le contact du lambeau avec la surface radiculaire. Pour les larges défauts, les membranes de ePTFE sont utilisées avec des renforts de titane pour assurer le maintien de l'espace.

Bien que l'utilisation de membranes de ePTFE dans le traitement parodontal des défauts de furcation de classe II ait démontré des résultats cliniques, la régénération tissulaire ne remplit pas complètement le défaut. Imbroni et ses collaborateurs (49) démontrent que les membranes à base de ePTFE montrent une quantité similaire de régénération osseuse en comparaison aux membranes d'acide polylactique (PLA). En plus, ces membranes ont des problèmes d'exposition en raison de la déhiscence des tissus mous, ce qui conduit à un risque de contamination bactérienne, un effet négatif sur les résultats des procédures de GTR. (28) L'utilisation de membranes de ePTFE est maintenant souvent remplacée par l'utilisation de membranes résorbables. (74)

1.4.4.2 Membranes résorbables

En raison des limitations associées aux membranes non résorbables, leur utilisation est le plus souvent remplacée par l'utilisation de membranes résorbables, qui élimine certains des inconvénients des membranes non résorbables. (74) Ces matériaux sont résorbés et leurs produits sont éliminés par l'organisme, ce qui ne nécessite pas de réintervention pour l'ablation de la membrane.

Matériaux résorbables présente l'avantage d'un faible inconfort pour le patient, un faible coût, et minimise les chances d'endommager les tissus néoformé. (13) Les propriétés mécaniques des membranes résorbable ne sont pas aussi bonnes que celles des membranes non résorbables, bien que elles soient ostéoinductives et améliore la GTR, si elles sont désignées pour maintenir l'espace durant un temps adéquate. Les membranes résorbable sont divisées en deux groupes : naturel et synthétique. (74) Les membranes naturelles et synthétiques ont des mécanismes de dégradation différents

1.4.4.2.1.1 - Les biomatériaux naturels : les membranes collagènes

Ces membranes sont d'origine bovine ou porcine et constituées de collagène de type I ou d'une combinaison de type I et III. Les membranes de collagène disponible dans le commerce, Bio Guider, sont produites à partir de collagène d'origine porcine. Les études ont montré la capacité des membranes de collagènes à promouvoir la régénération dans les défauts parodontaux. Les membranes de collagènes sont utilisées en combinaison avec d'autres matériaux, qui incluent la greffe de matériaux osseux, pour améliorer le potentiel de régénération. (72, 12) Quand on utilise ces membranes de collagènes l'espace peut être comblé avec des substituts osseux pour prévenir le collapsus de ces membranes dans le défaut et pour optimiser les résultats de la RTG. (100) Les membranes de collagène ont un taux de dégradation rapide, ce qui peut affecter leur capacité à agir comme une barrière. Cependant des études ont montré que ces membranes étaient capables d'inhiber la migration apicale de l'épithélium durant la cicatrisation précoce, le moment où la migration apicale est très active. Il est rapporté que les cellules régénératives issues de l'os ou du ligament parodontal peuvent atteindre la zone de cicatrisation en 3 à 4 semaines. (12) Les membranes de Collagène ont un potentiel limité pour être utilisées comme membrane de RTG à cause de leur faible capacité à maintenir l'espace au-delà de la zone de cicatrisation.

1.4.4.2.2 - *Les polymères synthétiques*

Ces polymères sont éliminés de l'organisme à travers un processus métabolique. Les polymères dégradables utilisés pour la production de membranes de RTG incluent :

Les membranes disponibles dans le commerce sont fabriquées à partir de polymères synthétiques incluant : Resolute®, Atrisorb®, Vicryl Periodontal Mesh®.

Resolute®, qui est un composé de PLA et PGA, maintient sa structure pendant 4 semaines et ensuite se résorbe complètement entre 5 à 6 mois. (53)

Les membranes de PLA et PGA peuvent promouvoir la régénération lorsqu'elles sont utilisées dans le traitement de défaut intra osseux et elles sont plus faciles à suturer que les membranes de Collagène, qui ont tendance à se déchirer quand la tension est appliquée par la suture. (73) La

membrane Resolute® a été utilisée dans une étude clinique et a montré une régénération osseuse et un recouvrement osseux complet des implants traités dans 14 cas sur 17 et un recouvrement partiel dans 3 cas. Resolute® a produit également de bonnes améliorations cliniques en comparaison à l'étude avec le ePTFE. (13)

1.4.5 - Limites de la régénération tissulaire guidée (RTG)

Les limites des membranes de RTG utilisées actuellement sont que les matériaux non-résorbables nécessitent d'être retirés via une seconde intervention chirurgicale, ce qui peut affecter de manière défavorable les tissus parodontaux néoformés, mais elles ont généralement des propriétés mécaniques appropriées. D'un autre côté, les membranes résorbables ne nécessitent pas de seconde intervention mais ont souvent de faibles propriétés mécaniques. Les membranes résorbables ont montré des résultats variables en termes de capacité à produire de la RTG, qui dépend principalement de la capacité à maintenir l'espace et résister au collapsus. Ces membranes ont tendance au collapsus à cause de leurs faibles propriétés mécaniques. De plus même si les techniques de RTG ont montré une augmentation de la régénération des tissus parodontaux, cette augmentation reste modeste. (81) Pour démontrer l'efficacité de la RTG, de nouvelles recherches sont focalisées sur l'utilisation de la combinaison de différents matériaux qui peuvent par association de chacun augmenter la production de régénération. Un exemple de combinaison utilise une membrane bioactive d'hydrogel et des phosphates de calcium.

2 – LES BIOMATERIAUX DE SUBSTITUTION OSSEUSE

2.1 - Introduction

Les étiologies des pertes osseuses maxillaires et mandibulaires sont variées et peuvent survenir tout au long de la vie du patient. (42) Ainsi, on différencie:

- les pertes osseuses pathologiques (maladies parodontales, kystes, tumeurs)
- les pertes osseuses chirurgicales (avulsion de dent incluse, résection apicale)
- les défauts osseux congénitaux (micrognathie, fentes)
- les pertes osseuses physiologiques (résorption post-extractionnelle, pneumatisme du sinus maxillaire).

Selon Diès (27), la résorption osseuse la plus importante survient dans les trois mois suivant la perte dentaire. La paroi vestibulaire du maxillaire, surtout dans le secteur incisivo-canin est particulièrement touchée par ce phénomène, la corticale osseuse y étant particulièrement fine.

Il existe aujourd'hui deux stratégies à la disposition du clinicien pour résoudre le problème d'une perte de substance osseuse : les greffes osseuses et les matériaux de substitution.

Dans l'application en chirurgie orale, ces matériaux sont utilisés pour la reconstitution de défauts osseux suite à des malpositions dentaires, des événements traumatiques dans la chirurgie reconstructrice, ou suite à la maladie parodontale (lésion angulaire).

2.2 - Définitions

Biomatériaux :

Il s'agit d'un produit d'origine biologique ou de synthèse, non vivant, destiné à remplacer un tissu, une fonction, ou un organe déficient, de façon temporaire ou définitive. Ce sont des métaux, des céramiques (d'origine biologique ou de synthèse), des polymères (d'origine biologique ou de synthèse), ... ou même des matériaux hybrides associant des biomatériaux et des cellules vivantes.

Un biomatériau de substitution osseuse doit répondre à certains critères :

- des propriétés biologiques comme la biocompatibilité et l'absence de toxicité, de l'ostéoconduction et de l'ostéoinduction
- des propriétés mécaniques comme la stabilité dimensionnelle, la résorption, la facilité de mise en œuvre. (43, 18)

Biocompatibilité :

Il s'agit de la propriété d'un biomatériau à ne pas entraîner de réaction inflammatoire, aiguë ou chronique, et de ne pas empêcher une différenciation correcte des tissus environnant l'implant. Il ne doit pas y avoir de toxicité de la part du biomatériau implanté.

Biofonctionnalité :

C'est la capacité d'un biomatériau à remplir une fonction du tissu substitué. (propriété mécanique)

Bioactivité :

C'est la capacité d'un biomatériau à induire une réaction biologique spécifique favorable à l'activité tissulaire et cellulaire.

Par exemple dans le tissu osseux, le biomatériau va avoir une interaction chimique avec les fluides environnant comme le sang. Ce qui va induire sa capacité à se dissoudre ou à se re-précipiter. Au niveau cellulaire, ceci entraîne des phénomènes de résorption ou d'ostéoconduction.

2.3 - Les matériaux d'origine naturelle

2.3.1 - Les différents types de greffes

2.3.1.1 - L'autogreffe

Il s'agit de la greffe d'un tissu ou organe au sein d'un même individu et prélevé dans un site opératoire secondaire. Ce sont de loin les plus fréquemment utilisées (greffe costale, iliaque, de voûte crânienne...). La limite d'utilisation des autogreffes tient surtout au volume disponible, souvent insuffisant en cas de pertes de substance étendues. L'os autogène constitue le *gold standard*, la greffe de référence. (97)

On peut tenter des reconstructions grâce à de l'os autogène. Un prélèvement est effectué au niveau d'un site secondaire comme la crête iliaque, l'os pariétal, le ramus mandibulaire ou le menton.

L'os autogène présente un intérêt immunologique et mécanique (du fait de la même composition). Cette technique est avantageuse de par son faible coût ainsi que par son risque microbiologique minime. Cependant, cette technique nécessite un deuxième site opératoire, ce qui allonge le temps opératoire, implique un préjudice esthétique et une morbidité plus importante.

En variante, on peut développer des greffes osseuses vascularisées (pédiculées) avec un prélèvement au niveau de la fibula. La vascularisation apporte un afflux sanguin et cellulaire propice à une meilleure cicatrisation. (15, 74)

2.3.1.2 - L'allogreffe

Il s'agit de la greffe de tissu ou organe provenant d'un individu de la même espèce. Ces greffes posent des problèmes potentiels de contamination et de compatibilité immunologique.

2.3.1.3 - La Xénogreffe

Il s'agit de la greffe de tissu ou d'organe provenant d'une autre espèce animale ou végétale. Ces greffes posent un double problème : celui de faire courir un risque de contamination infectieuse, et celui de leur compatibilité immunologique.

2.3.2 - Les substituts osseux naturels

Les substituts osseux sont une alternative à la greffe autogène. Ils évitent des suites postopératoires douloureuses au niveau du site donneur, un préjudice esthétique (menton) et/ou des limitations neurologiques (pariétal, ramus), ainsi que des complications infectieuses (ostéite).

Les substituts osseux sont des dispositifs médicaux qui doivent être conformes aux Directives Européennes et l'attester par le marquage CE associé, pour être commercialisé. Toutes ces allogreffes doivent rentrer dans le cadre légal et sécurisé des transplantations d'organes orchestrées par l'établissement français des greffes. (55, 22)

2.3.2.1 - L'os animal

Les origines sont diverses : cheval, vache, cochon, mouton. L'origine bovine est la plus fréquente. La structure (porosité) est proche de celle de l'os humain, elle réalise l'intérêt de ces xénogreffes. Leur ostéointégration dépend du potentiel ostéogène du site receveur. Leurs propriétés biomécaniques sont intéressantes car quasiment identiques à celle du tissu humain. Le risque de transmission (virus, prions) est faible, mais non nul. Les traitements consistent en l'élimination des débris cellulaires, la déprotéinisation, la délipidation, l'inactivation des virus et des prions, une stérilisation par irradiation. (75)

L'os animal lyophilisé déminéralisé, que l'on trouve souvent dans la littérature sous les termes anglais « Dénieralized Freeze-Dried Bone Allograft » (DFDBA) ou « Demineralized Bone Matrix » (DBM), est un os de banque d'origine humaine. Il est traité chimiquement afin d'inactiver les virus et supprimer les agents pathogènes, puis lyophilisé et stérilisé par irradiation à la manière de l'os lyophilisé non déminéralisé (DFDBA). La fraction minérale supprimée par la déminéralisation (en grande partie ou totalement), la matrice collagénique et les protéines matricielles, dont les BMP font partie, sont libérées du squelette minéral osseux et peuvent ainsi exprimer leur potentiel ostéoinducteur lors de la cicatrisation osseuse. Ainsi grâce à ces protéines, le DFDBA présente un pouvoir ostéoinducteur aujourd'hui démontré stimule des cellules non différenciées (des cellules souches mésenchymateuses) à se différencier en cellules chondroprogénitrices et ostéoprogénitrices. C'est un phénomène de fabrication osseuse stimulée par l'adjonction d'élément favorisant la croissance osseuse telle qu'une matrice, une membrane ou des facteurs de croissance, des protéines. (22, 99)

2.3.2.1.1 - Hydroxyapatites biologiques

Ce sont des xéno greffes céramisées d'hydroxyapatites biologiques, minéral constitutif de l'os. La céramisation est une procédure de traitement à très haute température (plus de 1000°C), qui permet une déprotéinisation complète de l'os d'origine animale (le plus souvent d'origine bovine). Ce traitement retire à la fois tout risque infectieux et l'antigénicité de l'os, mais permet la conservation de propriétés proches de celles de l'os. C'est un matériau ostéoconducteur, biocompatible, de formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ et de structure comparable à celle de l'os humain. Tous les composants organiques sont extraits à faible température (300°C) mais l'os maintient son architecture naturelle. Les traitements physiques et chimiques entraînent la disparition de la substance antigénique (protéines, protides, acides aminés) et une modification de structure et de composition de la phase inorganique.

Exemples : BIO-OSS®, OSTEOGRAFT®. (22)

2.3.2.2 - L'os végétal

On peut aussi trouver des substituts osseux dans le monde végétal. En France les dérivés de corail sont très utilisés. On peut aussi trouver des substituts provenant de la nacre ou le bambou, mais c'est rare. Ces produits sont peu développés en raison de l'apparition de problèmes de sécurité microbiologiques et de leur coût élevé. (38)

2.3.2.2.1 - Carbonate de calcium

Le corail est un carbonate de calcium (CaCO_3) sous la forme d'aragonite. Le matériau est biocompatible, ostéoconducteur et possède une porosité interconnectée favorable à la colonisation osseuse

Origines : corail, nacre, seiche.

Le corail naturel est purifié (on élimine la matrice organique) et stérilisé par des rayons ionisants β . Ce matériau correspond à un carbonate de calcium, de formule CaCO_3 , cristallisé sous forme d'aragonite. Différentes espèces sont utilisées selon leurs caractéristiques structurales et les indications cliniques : le corail *Porites lutea* est préconisée en Odontologie. D'une porosité de 100 à 200 microns, similaire à celles de l'os spongieux, le carbonate de calcium est biocompatible et résorbable. (23)

Exemple : BIOCORAL®.

Il possède une résistance à la compression importante, mais est fragile et possède une faible résistance à la traction. Récemment, il a été employé comme support de facteurs ostéoinducteurs (BMP) et de facteurs de croissance.

2.4 - Les matériaux d'origine synthétiques

Les substituts osseux d'origine synthétique, dont il existe plusieurs compositions, sont les plus utilisés. Parmi eux se trouvent les phosphates de calcium et les sulfates de calcium.

2.4.1 - Les céramiques phosphocalciques

Ce sont des céramiques bioactives qui réalisent des échanges entre les cellules et les fluides biologiques. Leur composition chimique est similaire à celle de la phase minérale de l'os. Les

céramiques phosphocalciques manquent d'abord de propriétés mécaniques, mais acquièrent progressivement une résistance mécanique semblable à l'os spongieux. (55)

Les céramiques phosphocalciques sont des matériaux synthétiques biocompatibles. Leur utilisation comme matériaux de substitution osseuse repose sur leur composition structurale et chimique proche de celle des phases minérales du tissu osseux des mammifères (23) Ces phases minérales des tissus calcifiés sont des apatites biologiques (10) c'est-à-dire des apatites phosphocalciques non stœchiométriques comportant un taux variable de substitution ionique de nature variable (Carbonate, Fluor...). La stœchiométrie et les substitutions sont des facteurs qui varient en fonction du type de tissu calcifié, de l'âge et de l'espèce. Leur formule générale est du type :



2.4.2 - Les hydroxyapatites

C'est la première céramique phosphocalcique synthétique à avoir été utilisée comme biomatériau. L'HA de formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ se distingue de l'apatite biologique par sa stœchiométrie (céramique non substituée, sans carbonate), sa moindre solubilité et sa plus lente résorption. Son caractère isostructural au cristal d'apatite biologique favorise à sa surface une croissance en continuité avec le réseau cristallin de la trame minéralisée de l'os, dans un environnement saturé en ions calcium et phosphate. Par définition, cette croissance est appelée croissance épitaxiale. Elle est à l'origine des propriétés d'ostéocoalescence de l'HA, qui correspond à la caractéristique de l'interface se formant entre l'os et la céramique, diffuse et non-individualisable.

Les hydroxyapatites synthétiques sont ostéophiles, ostéoconductrices, non résorbables et biocompatibles. Il existe des hydroxyapatites poreuses ou denses (peu utilisées car elles ne permettent pas l'envahissement cellulaire et osseux).

Exemples : CERAPATITE®, TRANS-OSSATITE®. (22)

2.4.3 - Les phosphates tricalciques α et β

Le β -TCP, de formule $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, est nettement plus soluble que l'HA en raison de sa forme poreuse. La dissolution rapide du β -TCP participe à l'augmentation locale des concentrations en ions calcium et phosphate. Le taux élevé de ces ions induit une précipitation du calcium et du phosphate sous la forme d'apatite biologique, qui favorise la minéralisation de la matrice extracellulaire. (22)

La forme la plus utilisée en odontologie est la forme β TCP.

Exemples : BIOSORB®, CALCIRESORB®, CEROS®, CERASORB®, BIOSORB®, RTR®

2.4.4 - Les céramiques biphasées

Les BCP sont des céramiques composées d'un mélange, dans des proportions variables, d'HA et de β -TCP. Les propriétés de solubilité et de résorption sont intermédiaires entre l'HA et le β -TCP. Le rapport HA/ β -TCP permet d'adapter le phénomène de résorption-substitution de l'implant à la cinétique du remodelage local. La porosité est une caractéristique physique essentielle du BCP. La porosité des céramiques de phosphate de calcium joue un rôle prépondérant dans leurs propriétés mécaniques et biologiques. (36) On distingue:

2.4.4.1 - Microporosité

La microporosité qui correspond à des pores inférieurs à 10 µm séparant les cristaux. Cette microporosité joue surtout un rôle dans la circulation et les échanges humoraux et ioniques (dissolution et précipitation, qui sont à l'origine de la croissance par épitaxie).

2.4.4.2 - Macroporosité

La macroporosité qui correspond à des pores supérieurs à 100 µm. Elle est déterminée lors de la synthèse du matériau par l'adjonction d'un porogène. Cette macroporosité joue un rôle dans la colonisation cellulaire. Il est possible de considérer de façon simplifiée que l'augmentation de la macroporosité se fait au détriment des propriétés mécaniques, mais qu'elle améliore la séquence résorption/apposition osseuse. (25)

Elles associent l'hydroxyapatite $\text{Ca}(\text{OH})_2$ et le β TCP $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Le rapport entre hydroxyapatite et β TCP est variable selon les fabricants.

Exemples : CERAFORM®, MBCP®, SBS 60/40®

2.4.5 - Les bioverres

Ces silicates ($\text{M}_2\text{O} \cdot x \text{SiO}_2$ avec M : Na, K, Li...) peuvent contenir différents oxydes : Na_2O , CaO , K_2O , P_2O_5 ... En faisant varier les proportions, peuvent être produits des bioverres résorbables ou non.

Très ostéophiles (ostéo-conducteurs), ils induisent une formation osseuse rapide et réalisent une barrière retardant la migration épithéliale. Les bioverres ressentent une résistance mécanique beaucoup plus importante que l'hydroxyde de calcium ou le phosphate de calcium. Une double couche de gel de silicate et de phosphate de calcium se forme à la surface quand ils sont exposés aux fluides biologiques.

Exemples : PERIOGLASS®, BIOGLASS®. (55, 99)

2.4.6 - Les sulfates de calcium

C'est le plus ancien des substituts osseux. Le sulfate de calcium héli-hydrate, de formule CaSO_4 , correspond au "plâtre de Paris". Inorganique, ce matériau, non-poreux, se caractérise par une bonne résorbabilité (1 à 2 mois) et présente la possibilité d'inclure des antibiotiques. Il ne possède pas d'activité ostéoconductive et présente une faible résistance mécanique.

Exemple : LIFECORE®, OSTEOSET®. (55, 99)

2.5 - Conclusion

Le choix du biomatériau se fait en fonction de différents critères comme la biocompatibilité, la résistance mécanique, la biorésorption.

La cinétique de résorption dépend de l'espèce, du site d'implantation, du volume, de la taille et du volume des pores. Le processus est lié à l'action des cellules et des ostéoclastes, ainsi qu'à l'action des fluides interstitiels (dissolution de surface).

Il apparaît plus avantageux d'utiliser des biomatériaux synthétiques pour leur rapport bénéfice – risque favorable, la diminution de la co-morbidité et du risque infectieux, ainsi que la simplification de la mise en œuvre et le coût économique. Les phosphates de calcium semblent être le biomatériau de choix pour la substitution osseuse. Tout d'abord, la molécule possède une proximité chimique et structurale proche de l'os, dont la synthèse est maîtrisée. Leurs biocompatibilité *in vitro* et *in vivo* ainsi que leur innocuité microbiologie sont un réel atout dans la réussite de la régénération osseuse. On obtient un greffage chimique où le biomatériau s'intègre parfaitement à l'os *in situ* et sera remanié par le *turn over* naturel du tissu osseux.

3 – LES HYDROGELS

Les hydrogels existent depuis plus de 50 ans dans des domaines différents du milieu médical. Notre cuisine avec les gelées, ou encore plus récemment dans les couches de bébés ... sont des exemples d'utilisation d'hydrogels dans notre quotidien.

L'apparition d'hydrogels remonte à plus de cinquante ans. Wichterle et son équipe. (1955-1960) ont développés et ont enquêtés sur un poly hydrogel : le méthacrylate de 2-hydroxyéthyl. Cette étude portait sur des applications pour des lentilles de contact. (4)

Depuis, la recherche dans le domaine des hydrogels s'est élargie de façon spectaculaire, en particulier dans les deux dernières décennies. Ainsi, l'utilisation d'hydrogel a été développée pour couvrir une large gamme d'applications biomédicale: l'administration de médicaments, la cicatrisation des plaies, des matériaux ophtalmiques et l'ingénierie tissulaire.

Dans les années 90, les chercheurs ont commencé à faire des études sur ces hydrogels et leurs propriétés afin de trouver des applications biomédicales. Désormais, les percés technologiques de ce matériaux se font essentiellement dans le domaine biomédical. (4)

Le système hydrogel est largement étudié en raison de son grand potentiel en médecine régénérative. En effet, il possède une large gamme de caractéristiques adaptables biochimiques et physiques. Parmi ceux-ci, on trouve : la biocompatibilité avec les biomolécules élémentaires du tissu vivant, mais aussi la forte capacité à retenir l'eau ainsi que les propriétés physicochimique ajustables aux tissus mous. Ces propriétés sont modifiables pour faciliter la protection des tissus ciblés par des dommages externes perturbants. Cela confère une capacité d'encapsulation cellulaire en fonction du phénotype physiologique induit ou maintenu in situ.

Récemment, les hydrogels ont été beaucoup plus utilisés dans la recherche et développement de la médecine régénérative, afin de construire des tissus complexes. Le travail le plus pertinent est centré sur la manière de sélectionner et de fabriquer un modèle hydrogel avec les propriétés physicochimiques désirées, la flexibilité des réponses spontanées aux bio-stimuli variés, et la capacité à former des complexes tissu-mimétique à différentes échelles.

Avant de développer l'utilisation des hydrogels, nous allons expliquer ce qu'est un hydrogel. Nous commencerons par définir les polymères. Puis nous nous pencherons plus particulièrement sur les hydrogels biomédicaux. Ainsi nous verrons leurs applications cliniques en médecine générale et en parodontologie. Puis nous comparerons les différents hydrogels utilisés en parodontologie.

3.1 - Les polymères

On appelle polymère une grande molécule constituée d'unités fondamentales appelées monomères (ou motifs monomères) reliées entre eux par des liaisons covalentes. Un monomère est un composé constitué de molécules simples pouvant réagir avec d'autres monomères pour donner un polymère. Ainsi, un monomère a une faible masse moléculaire, contrairement à celle du polymère. Du fait de la taille d'un polymère, le terme macromolécule peut être utilisé à la place de polymère. (111)

Nous ferons la différence entre un homopolymère et un copolymère. Un homopolymère est un polymère qui comporte des motifs monomères tous identiques.



Un copolymère est un polymère qui comporte des motifs monomères de deux ou plus sortes différentes.



Afin de comprendre leur structure moléculaire, il me paraît utile de rappeler les points suivants : Les polymères se composent d'unités de base appelées motif monomère. Ce motif monomère peut être une association de deux monomères différents (A-B) et ils forment une unité de base, motif monomère, qu'on nomme dimère. On peut aussi trouver de trimère (A-B-C ou A-B-A ...) et ainsi de suite.

Afin de réaliser la structure macromoléculaire, les motifs monomères se lient entre eux suivants plusieurs principes.

Ces unités de bases sont liées les unes aux autres par des liaisons covalentes de types : hydroxyle, carboxyle ester,... On obtient de polymères linéaires en chaîne.

Il est possible que les unités de base présente d'autre groupement de liaison, ce qui donne lieux à des ramifications. Ce sont des polymères ramifiés.

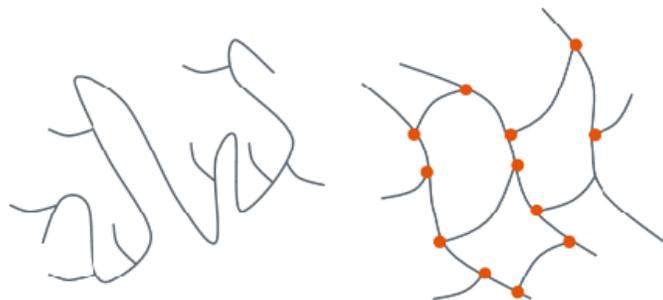


Figure 5 : Représentations schématiques d'un polymère ramifié et d'un polymère réticulé

On trouve aussi des polymères réticulés obtenus au cours d'une réaction de réticulation. On obtient alors un réseau de polymère très structuré. Ce réseau est défini par des « mailles », dont les intersections sont les liaisons entre les polymères appelées « nœuds », et la « distance inter-nœudale » (la taille de la maille).

La polymérisation des polymères se fait selon deux mécanismes différents :

Le premier type de réaction est appelé polymérisation par étape où la croissance des macromolécules est le résultat de réactions chimiques classiques entre les groupements fonctionnels réactifs des monomères.

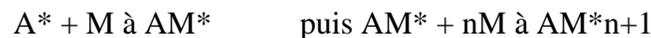
Une réaction de polycondensation avec libération d'un sous-produit de la réaction, (souvent de l'eau...) est une réaction de polymérisation par étape.

La masse des polymères qui vont se former va augmenter doucement dans le temps, alors que la concentration en monomère va diminuer très vite en fonction du temps.

Si on met le catalyseur adéquat, toutes les molécules vont réagir du premier coup : toutes les réactions sont totales.

Dans ce type de polymérisation, il n'y a pas d'activation du monomère.

Le deuxième type de réaction est appelé polymérisation en chaîne et résulte de la formation d'un centre actif A^* qui fixe de façon successive de nombreuses molécules de monomère :



Le polymère obtenu présente un degré de polymérisation $n+1$.

La principale caractéristique de cette polymérisation en chaîne est qu'elle se déroule en trois phases. Elles ne se déroulent pas les unes à la suite des autres dans le temps mais on assiste à un mélange des étapes.

La première phase est la phase d'amorçage : Elle correspond à l'activation d'une molécule de monomère. L'activation d'un monomère M se fait grâce à un amorceur A . Ainsi le début de l'équation de polymérisation en chaîne est de la forme :



M^* est le monomère activé ou centre actif.

La deuxième phase est la propagation : Elle correspond à la propagation du centre actif à d'autres monomères. L'activité de ce monomère activé se propage à d'autres monomères.



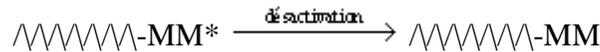
Ainsi la propagation va être la répétition de cette forme d'équation :



Pour symboliser M_nM^* , on va écrire simplement M^* . Cela veut dire que le monomère activé M^* est équivalent du point de vue thermodynamique ou cinétique au polymère terminé par M^*

(M_nM^*). La réactivité de ces deux espèces est absolument identique, ce qui veut dire que la cinétique de la réaction ne va pas dépendre de la longueur de la chaîne (111)

La troisième phase est la terminaison : Elle correspond à la rencontre d'un polymère ayant un monomère activé en bout de chaîne et d'une espèce qui désactive ce monomère.



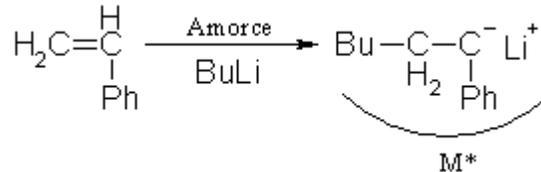
Ainsi, l'écriture du polymère est identique à celle du monomère.

$\text{CH}_2=\text{CH}_2$ et $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-$

Le motif du polymère a donc les mêmes éléments que le monomère.

En vérité, la proportion de M^* dans le milieu de la réaction est très faible.

Si on met autant de A que de M, tous les monomères sont actifs dès le départ et il ne se passe plus rien car deux centres actifs ne réagissent pas entre eux. En polymérisation en chaîne, tout monomère activé doit réagir avec un monomère désactivé.



Il est nécessaire d'avoir une toute petite quantité d'amorceur. Ainsi, la concentration en amorceur A est de l'ordre de 10^{-5} M alors que la concentration en monomère est de l'ordre de 0,5 M.

Une réaction de polyaddition sans libération de sous produit est une réaction de polymérisation en chaîne. Dans ce cas, le mécanisme implique généralement l'ouverture d'une double liaison (C=C, par exemple) ou l'ouverture d'un cycle.

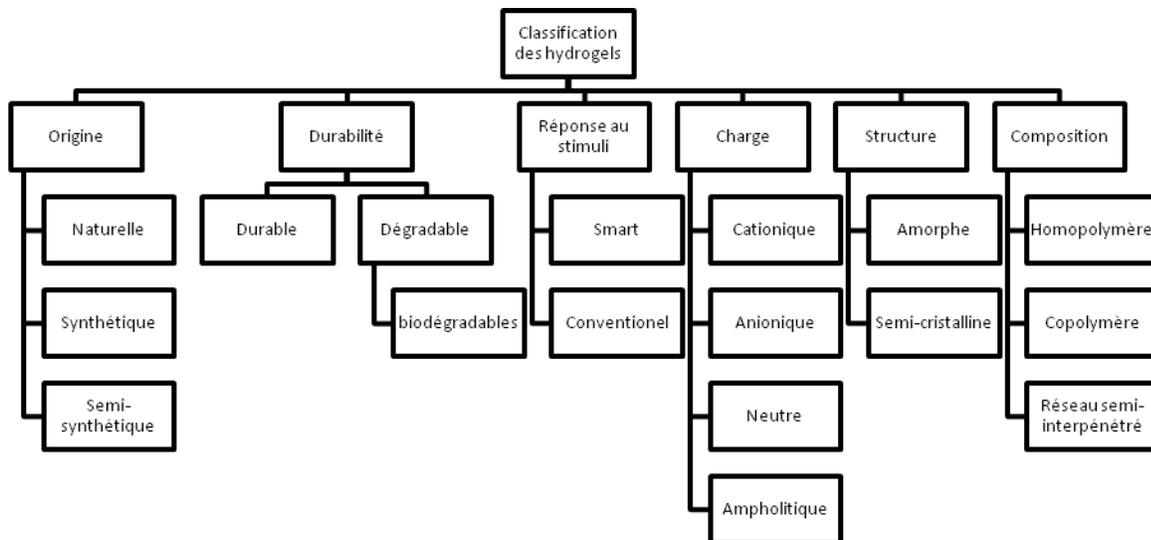
3.2 - Les hydrogels

3.2.1 - Définition

Les hydrogels sont des réseaux tridimensionnels constitués de polymères hydrophiles réticulés maintenus ensemble soit par des liaisons covalentes soit par des liaisons physiques intramoléculaires (Van des Walls ou autre interaction électrique). Les hydrogels peuvent absorber d'énormes quantités d'eau ou de liquides biologiques, jusqu'à doubler leur poids et volume. De ce fait, ils se gonflent facilement sans se dissoudre. Le caractère hydrophile élevé des hydrogels est dû à la présence de groupements hydrophiles tels que des groupes carboxyle, amide, amino, hydroxyle. Ceux-ci sont répartis le long de la colonne vertébrale de chaînes polymériques. Dans l'état gonflé, les hydrogels sont doux et caoutchouteux, ils ressemblent à une grande mesure aux tissus vivants. En outre, de nombreux hydrogels, tels que des hydrogels de chitosan ou à base d'alginate montrent une bonne biocompatibilité.

3.2.2 - Classification

De nombreuses classifications ont été établies pour les hydrogels et sont résumés dans la figure. Nous commenterons certaines de ces classifications. (30)



Figure

6 : Diagramme montrant les classifications d'hydrogel les plus communes

3.2.2.1 - Selon l'origine de l'hydrogel

Les hydrogels peuvent être classés selon leur origine :

- un hydrogel naturel se trouve dans la nature sous forme polymérisée
- un hydrogel semi-synthétique est composé de monomères naturels, mais on doit faire la polymérisation
- un hydrogel synthétique est entièrement produit chimiquement.

3.2.2.2 - Selon la durabilité de l'hydrogel

Les hydrogels peuvent être soit durables ou biodégradables. Traditionnellement la plupart des hydrogels à base de polyacrylate sont dit durable. Alors que les hydrogels à base de polysaccharides sont généralement biodégradables mais à plus court terme. Cette propriété est fonction de leurs caractéristiques de stabilité dans un environnement physiologique. Les applications de ces hydrogels biodégradables sont devenues couvrantes dans de nombreux domaines. Le domaine Biomédicale en fait partie. Pour expliquer le phénomène de dégradation, ces polymères subissent une scission de chaîne. Ainsi, à l'intérieur des matrices d'hydrogel, se forment des oligomères de faible poids moléculaire. Ensuite, ces oligomères résultant sont éliminés par l'organisme ou subissent une dégradation supplémentaire avant leur élimination.

3.2.2.3 - Selon la réponse à un stimulus environnemental de l'hydrogel

Les hydrogels intelligents, dit smart, peuvent présenter des changements inhabituels dans leur comportement. En effet, la structure du réseau de gonflement et/ou des caractéristiques

mécaniques réagissent en réponse à divers stimuli environnementaux. Ceux-ci peuvent être le pH, la température, la lumière, une force ionique ou un courant électrique. Ces changements se produisent sur des hydrogels à puce, en réponse à l'un de ces stimuli environnementaux, disparaissent généralement lors du retrait du stimulus et par conséquent, les hydrogels restaurent leur état d'origine et ainsi de suite de manière réversible.

3.2.3 - Préparation des hydrogels (à base de précurseur d'hydrogel polymérique)

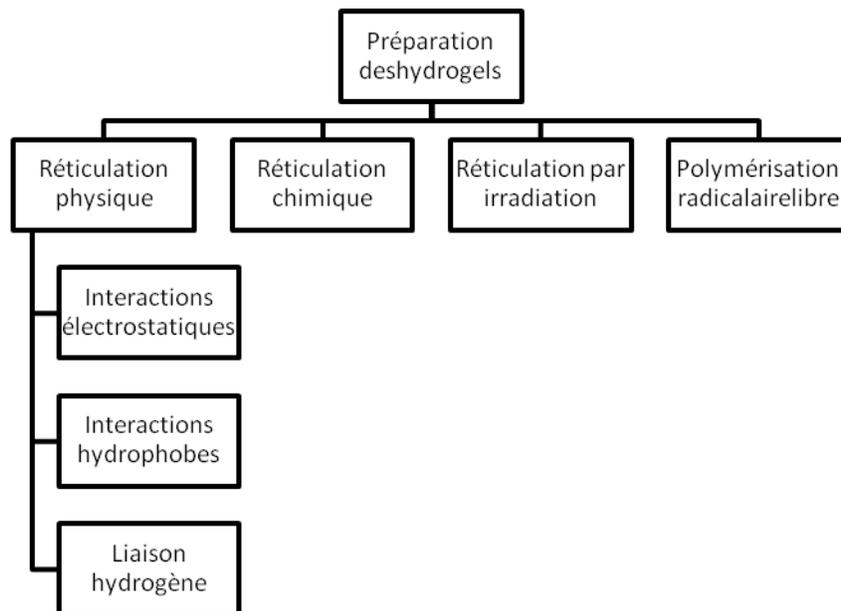


Figure 7 : Diagramme montrant les méthodes de préparation d'hydrogel les plus communes

3.2.3.1 - La réticulation

La réticulation correspond à la formation d'un réseau macromoléculaire tridimensionnel. À l'échelle macroscopique, le polymère passe alors d'un état liquide ou viscoélastique à un état solide. Le phénomène de réticulation est, au niveau moléculaire, un branchement de chaînes de polymères entre elles par des ponts ou des liaisons chimiques. Ainsi les polymères se lient ponctuellement. Ces points de croisement sont appelés nœuds de réticulations. Il en résulte un réseau de masse moléculaire plus élevé. Le réseau se définit par le type de nœud et par la taille des mailles, qui varie selon le type de polymère. La taille se mesure par la distance inter-nodale, c'est-à-dire la distance entre les nœuds de réticulation. De plus ils présentent des propriétés physico-chimiques différentes de celles du polymère initial. (5, 85)

La réticulation est un processus irréversible. Le mécanisme de réticulation diffère suivant les molécules. Cependant la réticulation ne s'applique qu'à des molécules multifonctionnelles. En

effet ces molécules sont à l'origine des liaisons entre polymère. Il existe plusieurs mécanismes de réticulation détaillé ci-dessous

Nous ferons la distinction entre la polymérisation et la réticulation. La polymérisation d'un hydrogel est la formation du réseau de polymères à partir de simples monomère ou à partir de polymères linéaires ou ramifiés. Tandis que la réticulation est la création du réseau tridimensionnel fait de macromolécules polymériques.

3.2.3.1.1 - Réticulation par irradiation

Les techniques rayonnements ionisant, en particulier si elle est combinée avec un procédé de stérilisation simultanée, sont des procédés très efficaces pour la synthèse d'hydrogels. Les rayonnements ionisants, tels que les faisceaux d'électrons et les rayons γ , ont une énergie suffisante pour ioniser les molécules, soit dans l'air soit dans l'eau. Au cours de l'irradiation d'une solution de polymère, de nombreux sites réactifs sont générées le long des brins de polymère. Ensuite, la combinaison de ces radicaux conduit à la formation d'un grand nombre de liaisons transversales. La formation d'hydrogels en utilisant cette approche peut être effectuée par irradiation des polymères en vrac ou en solution.

Cependant, l'irradiation d'une solution de polymère est favorisée en raison de l'énergie nécessaire à la formation des radicaux libres. En outre, dans la solution de radicaux l'efficacité est élevée en raison de la viscosité réduite du mélange réactionnel.

La méthode d'irradiation au développement d'hydrogel offre de nombreux avantages par sa simplicité. De plus, l'étendue de réticulation peut être contrôlée facilement par la durée d'irradiation. Nous soulignerons aussi, par rapport à d'autres méthodes, qu'il n'est pas nécessaire d'ajouter de catalyseurs ou d'additifs pour amorcer la réaction. En raison de ces avantages, cette technique a été utilisée pour le développement d'une large gamme d'hydrogels. En effet, pour de nombreuses applications biomédicales, où la moindre contamination est indésirable, les apports extérieurs sont limités au minimum et les déchets sont inexistant.

Par exemple, cette méthode a été utilisée efficacement pour préparer des hydrogels d'acide acrylique et de poly (éthylène glycol) / carboxyméthylcellulose sensible au pH. Cependant, cette technique n'est pas recommandée pour la préparation d'hydrogels à partir de certains polymères. Car dans le cas de ces polymères, on constate une dégrade sous l'irradiation ionisante. (30)

3.2.3.1.2 - Réticulation chimique

Cette méthode convient pour la préparation d'hydrogels à partir de deux polymères hydrophiles naturels et synthétiques. Dans cette technique, un agent de réticulation bi-fonctionnel est ajouté à une solution diluée d'un polymère hydrophile. Cependant, le polymère doit avoir un groupement fonctionnel adapté pour réagir avec l'agent de réticulation.

Par exemple, des hydrogels de haute teneur en eau sur la base de réticulation fonctionnalisé de polyéthylène glycol et un polypeptide contenant de la lysine ont été mis au point par cette méthode.

3.2.3.1.3 -Réticulation physique

Les hydrogels développés par cette technique sont habituellement préparés dans des conditions douces. Cette réticulation physique comprend les interactions telles que complexations par interactions ioniques, les liaisons hydrogènes et des associations hydrophobes.

3.2.3.1.3.1 - interactions ioniques

Dans cette approche, les hydrogels sont préparés par formation de complexes de polyélectrolytes, où les liaisons sont formées entre des paires de sites chargés le long des squelettes polymères. Les liens électrolytiques formés varient dans leurs stabilités en fonction du pH du système.

3.2.3.1.3.2 - liaison hydrogène

Liaison hydrogène entre les chaînes polymères peuvent également participer à la formation d'un hydrogel. Une liaison hydrogène est formée par l'association d'un électron déficient d'un atome d'hydrogène et un groupe fonctionnel de forte électronégativité.

Les hydrogels développés par cette technique sont affectés par de nombreux facteurs, tels que la concentration en polymère, le rapport molaire de chaque polymère, le type de solvant, la température de la solution, et le degré d'association entre les fonctionnalités de polymère.

3.2.3.1.3.3 - interactions hydrophobes

Une autre méthode pour obtenir des hydrogels passe par des interactions hydrophobes entre les polymères et les copolymères. Des domaines hydrophobes agissent en tant que points de réticulation sont associés à l'ensemble de la structure polymère, et sont entourés par des domaines hydrophiles absorbant l'eau. Cette approche a été utilisée pour développer un hydrogel à base d'un copolymère du type greffé hydrophile composée de poly (méthacrylate d'hydroxyéthyle) (PHEMA) en tant que squelette et une petite quantité de polyméthacrylate de méthyle hydrophobe) (PMMA) comme une longue branche. (80)En général, les caractéristiques mécaniques de ces polymères hydrophobes combinés sont pauvres en raison de la mauvaise adhérence inter faciale. Cependant, cette approche pour la préparation d'hydrogel présente certains avantages tels que le faible coût du système.

3.2.4 - Caractéristiques

Les hydrogels dans l'ingénierie tissulaire doivent répondre à un certain nombre de critères de conception pour imiter la MEC et par conséquent de bien fonctionner et de promouvoir la formation de nouveaux tissus. Ces échafaudages d'hydrogel doit fournir une architecture en 3D pour la croissance cellulaire. Cette architecture imite celle des tissus naturels et permet la morphologie et l'expression des gènes qui ne peut être atteint dans les structures 2D.

Les critères de conception doivent également inclure à la fois les paramètres mécaniques et physico-chimiques classiques (tels que la biodégradation, de la porosité et de la chimie de surface approprié), et des paramètres de performance biologiques (telles que la biocompatibilité et l'adhérence cellulaire), ainsi que la démonstration vascularisation accrue. En outre, les paramètres

tels que l'accessibilité et la faisabilité commerciale devraient être considérés lors de l'élaboration des hydrogels à des fins d'ingénierie tissulaire. (5, 99)

3.2.4.1 - Biocompatibilité

La biocompatibilité est indispensable dans l'ingénierie tissulaire. L'hydrogel doit interagir avec l'organisme dès la réticulation in situ, pendant le processus de guérison et de régénération cellulaire, et également au cours de la dégradation de l'hydrogel. (5, 118)

L'un des principaux défis pour la biocompatibilité in vivo des échafaudages d'hydrogel sont les produits qui peuvent être utilisés dans la polymérisation d'hydrogels synthétiques ou à la réticulation de polymères naturels précurseurs d'hydrogel, en particulier si la conversion de la réaction est inférieure à 100%. Les ingrédients tels que des monomères n'ayant pas réagi, des stabilisants, des initiateurs, des solvants organiques et des émulsifiants qui sont utilisés dans la préparation d'hydrogel doivent être également biocompatibles.

Les échafaudages d'hydrogel développés pour l'ingénierie tissulaire doivent généralement être purifiés à partir de produits chimiques dangereux restant ou n'ayant pas réagi avant l'utilisation. Dans certains cas, la purification des échafaudages d'hydrogel est plus difficile, voire impossible, comme dans le cas des hydrogels avec une gélification in situ. Les réactifs requis pour la synthèse de l'hydrogel sont injectés dans le corps tout en restant dans une solution de pré-polymère. Ainsi, lors de l'utilisation de ces techniques de gélification in situ, une attention particulière devrait être considérée pour assurer tous les ingrédients sont non toxiques et biocompatibles.

Une fois réticulé l'hydrogel doit assurer sa fonction de barrière sans altérer le processus de régénération tissulaire ou de délivrance de médicament. On confirme la biocompatibilité par l'absence de cellules inflammatoires.

Le mécanisme de dégradation ainsi que les produits doivent être aussi biocompatible, afin de ne pas détruire l'action de l'hydrogel et de bien terminer le processus. C'est la raison pour laquelle on parle de biodégradation.

3.2.4.2 - Absorption

Les hydrogels atteignent leur gonflement à l'équilibre lorsque se produit un équilibre entre les forces osmotiques de conduite, qui encouragent l'entrée de l'eau ou des fluides biologiques dans la matrice d'hydrogel hydrophile, et les forces de cohésion exercée par les brins de polymère au sein de l'hydrogel. Ces forces de cohésion peuvent résister à l'expansion d'hydrogel et la mesure de ces forces dépend notamment du taux de réticulation de l'hydrogel. En général, plus le polymère formant l'hydrogel est hydrophile, plus la quantité d'eau totale absorbée par l'hydrogel est élevée. De même, plus le degré de réticulation d'un hydrogel augmente, plus le degré de gonflement du gel est important.

L'équilibre du gonflement de ces hydrogels synthétiques varie largement selon la nature hydrophile des monomères et de la densité de réticulation. Un monomère bifonctionnel est habituellement ajouté à la réaction de réticulation in situ. Les hydrogels naturels sont constitués de polymères naturels, y incluant des polynucléotides, des polypeptides et polysaccharides. Nous

retiendrons deux exemples pertinents : le collagène est obtenu à partir de mammifères et le Chitosan est obtenu à partir des exosquelettes de crustacés. (5)

3.2.4.3 - Biodégradation

Une exigence de base d'un échafaudage pour l'ingénierie tissulaire est de maintenir la prolifération cellulaire et la distribution cellulaire désirée pendant la durée prévue de l'échafaudage. Dans de nombreux cas, la durée de vie des échafaudages serait jusqu'à ce que la dégradation soit terminée et coïncide avec la durée nécessaire à la régénération tissulaire. Par conséquent, le taux et la durée de la biodégradation sont des considérations de conception critiques pour hydrogels dans l'ingénierie tissulaire.

De façon générale, les échafaudages d'hydrogel dégradables sont élaborés par l'incorporation de groupements clivables et/ou réticulable dans le squelette du polymère. Dans le cas des échafaudages d'hydrogel biodégradables, une classe importante d'échafaudages biodégradables, la dégradation est réalisée par des procédés biologiques, principalement la digestion enzymatique. Les échafaudages d'hydrogel biodégradables peuvent également être réalisés en incorporant des composants de MEC naturellement biodégradables, comme l'acide hyaluronique, la laminine, fibronectine et le collagène. (47)

3.2.4.4 - Porosité

Échafaudages d'hydrogel conçus pour l'ingénierie tissulaire doivent être hautement poreux avec une géométrie ouverte reliés entre eux, pour permettre une grande surface par rapport au volume de l'échafaudage. Cette élevé de porosité interconnectée encouragera croissance de cellules, la distribution cellulaire uniforme et aider la néo vascularisation de la matrix. (30) Non seulement la mesure de porosité importante, mais de nombreux autres paramètres tels que la taille des pores, le volume des pores, la distribution de taille des pores, la taille des pores de la gorge, forme des pores, pores mur rugosité et l'interconnectivité des pores sont des considérations tout aussi importantes lors de la conception d'un échafaudage d'hydrogel à des fins d'ingénierie tissulaire. Par exemple, l'interconnectivité la taille des pores est essentielle pour veiller à ce que toutes les cellules soient à moins de 200 μm de l'approvisionnement en sang dans le but de prévoir le transfert de masse de nutriments et de l'oxygène. (95) C'est également un paramètre très important parce que si les pores étaient trop petits, le blocage des pores par les cellules se produirait, l'inhibition de la pénétration cellulaire, la production de la MEC, et la néovascularisation des zones intérieures de l'échafaudage. L'effet de la taille des pores échafaudage sur la régénération des tissus, et des tailles de pores optimaux à des fins différentes ont été signalées dans plusieurs études récentes. Par exemple, il a été démontré que la taille des pores optimale pour la néovascularisation est de 5 μm , 5-15 μm pour la croissance intérieure de fibroblastes, 20 μm pour la croissance interne des hépatocytes, 20-125 μm pour la régénération de la peau de mammifère adulte, et 200 à 350 μm pour l'ostéoconduction.

3.2.4.5 - Propriétés mécaniques

Les caractéristiques mécaniques des hydrogels « échafaudages » pour l'ingénierie tissulaire peuvent avoir un effet significatif sur les cellules attachées ou encapsulés. Il est bien établi que la MEC a un certain niveau de tension isométrique entre les cellules dans un tissu donné, qui varie en fonction du type de tissu et peut être modifié dans les processus pathologiques. De plus, la

réponse individuelle des cellules évolue en fonction des tensions et des contraintes, ce qui peut entraîner des altérations morphologiques. (50) Pour cette raison, les hydrogels ont besoin d'être conçus avec des caractéristiques mécaniques spécifiques de tissus qu'ils remplacent. L'un des principaux paramètres qui contrôlent la compliance mécanique d'un échafaudage d'hydrogel est la densité de réticulation. La réticulation peut également être utilisée pour encapsuler les cellules à l'intérieur du réseau d'hydrogèle et les libérer au moment de la dégradation. Par exemple, il a été rapporté que les changements dans la densité de réticulation de l'hydrogel à base de PEG ont provoqué des changements dans la croissance cellulaire et la morphologie. Cette densité de réticulation apporte à l'hydrogel une rigidité nécessaire au support des contraintes et à l'adhésion des cellules.

3.2.4.6 - Propriétés de surface

La surface des échafaudages d'hydrogel est le site initial et primaire de l'interaction avec les cellules et les tissus environnants. Par conséquent, les caractéristiques physico-chimiques de surface et topographiques des échafaudages sont des paramètres essentiels dans le contrôle et affectant l'adhésion cellulaire et prolifération. (30) Les échafaudages d'hydrogel doivent être conçus de manière à faciliter l'attachement cellulaire. Pour cette raison, les échafaudages d'hydrogel avec une surface relativement grande et accessible sont avantageux pour tenir compte du nombre de cellules nécessaires pour remplacer ou de rétablir des fonctions des tissus ou des organes.

Les caractéristiques de surface des échafaudages d'hydrogel peuvent être améliorées de manière sélective par diverses approches, y compris le dépôt de film mince et immobilisations de fragments d'adhérence bio tels que des peptides RGD, des facteurs de croissance (comme le FGF- β , EGF), l'insuline, la fibronectine et le collagène. Cette modification peut améliorer la biocompatibilité de l'échafaudage d'hydrogel et, par conséquent, les cellules peuvent reconnaître spécifiquement l'échafaudage. Les adhésifs peuvent être soit liés de façon covalente, électrostatique absorbé, ou auto-assemblée sur la surface d'échafaudages d'hydrogel.

3.2.4.7 - Vascularisation

La vascularisation est essentielle pour fournir des échanges de nutriments et l'élimination des déchets par perfusion. La néo vascularisation est donc un facteur clé de la conception de la plupart des initiatives d'ingénierie tissulaire. Toutefois, la conception des échafaudages appropriés qui permettent et encouragent de nouveaux vaisseaux sanguins à se développer est un grand défi. (95)

La revascularisation des échafaudages se fait grâce à une porosité élevée et tient compte du remodelage vasculaire qui a lieu dans les tissus matures. Dans certaines applications d'ingénierie tissulaire, les hydrogels ont été efficaces dans la revascularisation des zones d'ingénierie tissulaires.

En général, il existe deux approches principales pour encourager la vascularisation d'un échafaudage de l'ingénierie tissulaire. Dans la première approche, les facteurs de croissance favorisant la formation de vaisseaux sont incorporés dans l'échafaudage d'hydrogel pour augmenter la vascularisation environnante à partir de tissus de l'hôte, afin qu'il croisse dans l'échafaudage. La seconde approche consiste à ensemercer l'échafaud d'hydrogel avec des cellules endothéliales.

3.3 - Les Hydrogels en médecine

Les applications biomédicales des hydrogels sont en plein développement et se diversifie dans de nombreux domaines. Les progrès de la biotechnologie poussent les chercheurs à trouver de nouveaux supports pour le vecteur de plasmides, ou encore en pharmacologie pour la délivrance de médicaments, d'hormones ou de facteurs de croissance. L'ingénierie tissulaire est aussi en plein développement dans tous les domaines de la médecine comme le domaine cardiologique et vasculaire, la neurologie, mais aussi dans la régénération osseuse en orthopédie et odontologie.

Les propriétés des hydrogels présentent des avantages très intéressants par leur biocompatibilité et leur hydrophilie. Leur biodégradation en fait un atout certain pour la délivrance de médicament et l'ingénierie tissulaire. Cette dernière est largement favorisée par la capacité de réticulation des hydrogels et leur structure en réseau qui en fait un parfait échafaudage support de l'adhérence cellulaire.

Nous vous présentons quelques exemples d'applications biomédicales des hydrogels étudiés en parodontologie qui sont aussi utilisés dans d'autre domaine.

3.3.1 - Chitosan

Le chitosan est en effet un composé non toxique et non allergisant. C'est un excellent support pour les cultures de cellules et de tissus destinées à la greffe, et le nombre de ses applications ne cesse de croître. (114)

Les domaines biomédicaux des applications du chitosan se trouvent dans l'hémostase et la cicatrisation des plaies, les agents antimicrobiens et la protection cutanée, ainsi que dans la régénération des tissus tels que les os, les articulations et la culture de cellules. (79)

Il a été rapporté que le chitosan était un bon système de support pour l'ADN et les facteurs de croissances in vitro et très prometteur pour le futur. Le chitosan est un polymère cationique qui peut être chargé négativement via une interaction électrostatique avec des complexes spontanés dans un milieu aqueux légèrement acide. Cela a été consciencieusement investiguer pour la délivrance de médicaments, de plasmides, et de ARNs et est considéré comme un vecteur de transfère approprié en raison de sa faible toxicité, sa faible immunogénicité, son faible prix et sa bonne biocompatibilité. L'hydrogel à base de chitosan a été utilisé comme réservoir de médicament ayant une délivrance active et prolongée dans des thérapeutiques variées. (66)

Les applications biomédicales du chitosan comprennent la régénération tissulaire épithéliale et osseuse et la régénération des tissus dentaires, ainsi que la protection contre les bactéries, les champignons et les virus. Une approches biotechnologiques stimulera les applications du chitosan, respectueux de l'environnement et bénignes, non seulement dans ces domaines, mais aussi pour les biocapteurs et dans les zones de livraison de médicaments ciblés. (54, 52, 34)

3.3.2 -L'acide polylactique(PLA)

L'acide polylactique est considéré comme étant le polymère biodégradable le plus prometteur, en raison de ses moyens de mise en œuvre et ses capacités adaptées sur mesure aux propriétés

physiques et biologiques et qui est utilisé dans de nombreuses applications biomédicales, comme des sutures, des comblements, des systèmes de fixation de fracture, la régénération osseuse et des systèmes de délivrance de médicaments, en raison de ses propriétés favorables.

Ce polymère a été commercialisé pour différentes applications biomédicales.

Il est utilisé dans la composition de fils de sutures biorésorbables tel que le Vicryl®.

L'utilisation du PLA biodégradable comme système de fixation interne sous forme de clous, vis, plaques, etc. à la place de systèmes d'ostéofixation métalliques qui ne sont pas éliminés et nécessitent une seconde intervention chirurgicale de retrait. (93) En outre, il peut aussi éviter les complications à long terme associées aux implants métalliques comme les irritations et les dommages des tissus mous. (109) Moe et ses collaborateurs (77) rapportent une étude dans laquelle des implants de PLA sont utilisés pour des cosmétiques faciaux, de la tête et de la nuque dans des chirurgies reconstructives. Les implants de PLA produisent des résultats comparables aux implants métalliques avec l'avantage de faciliter le contournement des implants, un temps opératoire plus court et moins de réactions des tissus mous.

On trouve aussi une application en odontologie en particulier en régénération parodontale. L'acide polylactique est commercialisé sous forme de membrane biorésorbable du nom d'Atrisorb®. Il se présente sous forme de solution qui réticule et durcit au contact de l'eau ou d'autre solution aqueuses comme le sang ou la salive. (53, 91)

3.3.3 -Le polyéthylène glycol (PEG)

Les hydrogels à base de polyéthylène glycol (PEG) sont actuellement approuvés pour plusieurs applications biomédicales et pharmaceutiques.

En tant que dispositif médical, le PEG est connu pour sa biocompatibilité : barrière d'adhésion dans les procédures abdomino-pelviennes, colle pour augmenter la durée de suture dans les chirurgies crâniennes ou mastic pour les sutures des vaisseaux naturels ou artificiels. (110) Le PEG a été utilisé avec succès dans de nombreuses études précliniques comme matrice libérant des molécules bioactives. (57) La différence entre le matériau utilisé en matrice et le produit étudié réside dans la structure chimique de son réseau. Ainsi pour la membrane, le PEG sous forme d'hydrogel est composé d'un bras multiple de molécules de PEG d'où partent d'autres bras plus courts. (56)

En raison de ces qualités, le polymère est un ingrédient très recherché dans les produits médicaux, les produits pharmaceutiques, les industries chimiques et cosmétiques ainsi que dans l'ingénierie tissulaire. Pour son application, le PEG doit normalement être lié à une matrice ou réticulé. Ce procédé consiste à ajuster la densité de réticulation au moyen de la longueur de chaîne du PEG sachant que les groupes fonctionnels sont situés à l'extrémité de la chaîne. (106, 3, 29)

3.3.4 -L'hydroxypropylméthylcellulose silanisé (HPMC-Si)

Parmi les polymères naturels, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) a été l'un des polymères les plus largement étudiés. L'HPMC est fréquemment utilisé en tant que matière de support hydrophile important dans de nombreuses applications industrielles, telles que la recherche et la production des hydrocarbures, et la préparation des aliments. De plus, l'HPMC possède des propriétés biologiques appropriées qui le rendent idéal pour des applications biomédicales. (32) Dans le domaine des biomatériaux, HPMC joue un rôle tout aussi important, une de ses

caractéristiques les plus intéressantes étant sa biocompatibilité. En chirurgie ophtalmique, HPMC et d'autres polymères bio-adhésifs sont utilisés comme dispositifs ophtalmiques viscoélastiques au cours de la chirurgie de la cataracte. (41) Pour la chirurgie non-invasive et la réparation osseuse, la HPMC a été utilisée comme matrice comme un substitut osseux injectable, en association avec le phosphate de calcium biphasique. (31)

L'ajout de silane à l'hydroxypropylméthylcellulose transforme le polymère en hydrogel réticulable. L'hydroxypropylméthylcellulose silanisé (Si-HPMC) est apparu comme un candidat potentiel pour l'ingénierie tissulaire, des os et du cartilage comme matériaux de substitution. (68, 113, 63) Les résultats de Vinatier et coll. (107) ont montré que l'HPMC-Si injectable et auto-durcissant est un échafaudage pratique pour la culture 3D de chondrocytes. Cet échafaudage a permis la croissance de chondrocytes phénotypiquement stables et la synthèse de la matrice extracellulaire du cartilage.

Nous voyons donc qu'un hydrogel n'est pas congné à une application dans un domaine. Les recherches sont même parfois pluridisciplinaires. Les nombreux atouts des hydrogels leur permettent même d'assurer plusieurs fonctions à la fois et ainsi simplifier les procédures.

3.4 -Les hydrogels en parodontologie

3.4.1 -Le chitosan

Récemment, des chercheurs ont montré un nouvel intérêt dans d'autres nouveaux matériaux, en particulier des biopolymères naturels. En particulier, la chitine et le chitosan (poly-N-acétyl glycosaminoglycane), un hydrate de carbone extrait de la chitine, a attiré la plus grande attention.

3.4.1.1 - Définition

3.4.1.1.1 - Composants

La chitine est le deuxième polymère naturel le plus abondant après la cellulose. C'est un composant structurel principal de l'exosquelette des arthropodes, par exemple, crustacés, de la paroi cellulaire des champignons, et la cuticule des insectes. La chitine est un polysaccharide très stable et un polymère linéaire de monomères de N-acétyl-D-glucosamine dans un joint de liaison 1,4 β -glucosidiques. Le chitosan est un dérivé de chitine obtenu par N-acétylation de la chitine. (114, 62)

Ce polymère est soluble dans des solutions acides de pH <6,5 et a une forte charge positive des groupes -NH₃⁺ lorsqu'il est dissous. Sa nature cationique est responsable de propriétés importantes, comme son cumul avec des composés anioniques, son adhérence sur les surfaces avec des charges négatives et son activité antibactérienne. D'autres propriétés justifient l'intérêt de l'application du chitosan en médecine comprennent sa biocompatibilité, son affinité pour les protéines et sa biodégradabilité en produits inoffensifs. (114)

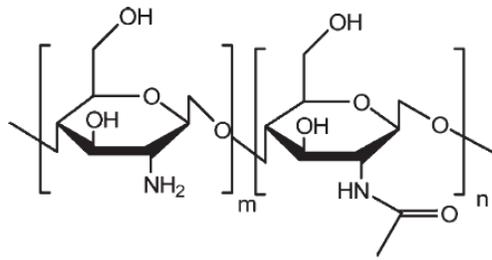


Figure 8 : Structure du chitosan (82)

Le chitosan est souvent associé à d'autres composés, afin d'améliorer ses propriétés, comme la taurine, le collagène ou le β -glycérophosphate.

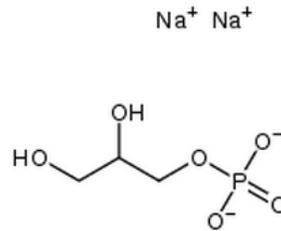


Figure 9 : Structure du β -glycérophosphate

3.4.1.2 - Caractéristiques

3.4.1.2.1 - Principes de formation

Le chitosan se présente sous forme de poudre blanche, qui est mise en solution dans de l'acide chlorhydrique ou de l'acide acétique. Du glycérophosphate est ensuite ajouté pour activer la réticulation et pour améliorer les propriétés de structure. L'hydrogel est stérilisé à la vapeur par autoclave. C'est un hydrogel thermosensible qui est formé à partir d'une solution de pH= 7.2 à 4°C, à 37°C en 8 minutes. (45)

3.4.1.2.2 - Biodégradation

La biodégradation du chitosan se fait par hydrolyse via les lysozymes locaux de l'organisme. Comme c'est le cas des polymères en général, les enzymes peuvent hydrolyser la chitine et le chitosan. L'enzyme la plus efficace pour l'hydrolyse de la chitine et du chitosan est le lysozyme . Le taux de dégradation de l'hydrogel varie entre 50 et 5 % en présence ou l'absence de lysozyme dans la période de 20 jours. (40)

3.4.1.2.3 -Biocompatibilité

Concernant la sécurité de chitosan, une série d'études toxicologiques a été réalisée pour biocompatibilité et d'implantation effets de chitosan à usage médical.

La biocompatibilité de chitosan comme une membrane pour GTR parodontale a été testée et les résultats ont montré qu'il n'avait aucune toxicité. Le chitosan possède une biocompatibilité souhaitable. Ce qui a également été confirmé par d'autres études avec aucune preuve d'une réaction inflammatoire. (45, 26)

3.4.1.3 - Propriétés

3.4.1.3.1 -Stabilité optimisée

La force et la flexibilité du chitosan sont limitées. Par conséquent, son mélange avec d'autres polymères est une procédure utilisée pour obtenir ou modifier les propriétés d'intérêt.

En tant que tel, le β -glycérophosphate est ajouté pour améliorer les propriétés mécaniques. Le β -glycérophosphate a une excellente biocompatibilité. Il apporte une rugosité et une porosité à la membrane. (51)

3.4.1.3.2 -Fonction de barrière et Prévention de la croissance des tissus mous

Il a été démontré que le chitosan est une bonne membrane barrière capable d'un processus d'encapsulation fibreuse qui empêche la pénétration des cellules des tissus mous. (21) La résistance à la traction de la membrane en fait un atout primordial pour résister à la pression des tissus environnants et au maintien de l'espace.

3.4.1.3.3 -Taux de régénération

Il a été démontré que le chitosan utilisé en tant que membrane était efficace dans l'exclusion des tissus mous et favorise la cicatrisation. De plus Sa stabilité structurelle et sa porosité sont bénéfiques à l'activité cellulaire. (21, 40, 116)

3.4.1.3.4 -Activité antibactérienne

En plus de sa bonne biocompatibilité, de sa dégradation sans toxicité apparente, un taux de dégradation approprié et une activité hémostatique. Il a une activité bactériostatique, il est capable d'inhiber la croissance de bactéries à Gram négatif et Gram positif *Actinobacillus actinomycetemcomitans* et *Streptococci mutans*. L'application de gel de chitosan chez les patients ayant une parodontite chronique montre une réduction des marqueurs de l'inflammation gingivale, preuve des propriétés antimicrobiennes. (114)

3.4.1.4 - Applications en ROG et RTG

Dans des études récentes, les composites de pâte osseuse avec des nanocristaux d'HA incorporés avec du chitosan pourrait être produit en utilisant une méthode chimique humide à basse température ou en utilisant un processus de lyophilisation. Dans une autre étude, le chitosan / éponge de collagène a été évaluée pour la régénération parodontale. (88) Huit semaines après l'opération d'une paroi intra-osseuse défaut de chiens, l'examen histologique a montré que le matériau inhibée migration apicale de l'épithélium et l'augmentation et la formation d'os nouveau et le ciment. Un incrément particulièrement bien en vue d'un nouveau ciment a été observé en raison de l'application de chitosan. Le chitosan peut donc induire la différenciation des cellules mésenchymateuses en cimentoblastes.

Ces propriétés en font un matériau prometteur dans le RTG / ROG. (21)

3.4.2 -L'acide polylactique (PLA) : Atrisorb®

L'acide polylactique (PLA) est un polymère synthétique biodégradable, appartient à la famille des polyesters aliphatiques, qui est utilisé dans de nombreuses applications biomédicales. Il est toujours l'objet de recherche complémentaire pour étendre ses applications en raison de ses propriétés très favorables.

3.4.2.1 - Définition

3.4.2.1.1 - Composants

L'acide lactique est une molécule chirale et existe en deux stéréo-isomères, L et D énantiomères. Les propriétés mécaniques de cristallinité et de dégradation de PLA dépendent et peuvent être contrôlées par le ratio et le type d'énantiomère utilisé. L'énantiomère PLA-L a une grande force mécanique, alors que le D énantiomère de PLA réduit sa température de fusion et sa cristallinité. (39)

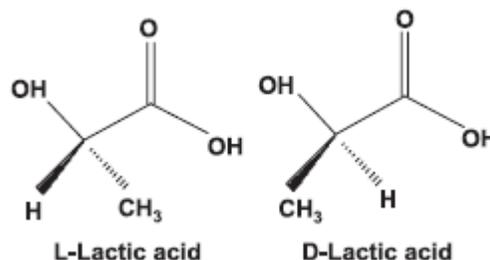


Figure 10 : Structure des Let D énantiomères de PLA (39)

Un matériau plus amorphe est généralement obtenu avec un contenu de 20% de D, alors qu'un matériau de forte cristallinité peut être produit laissant une proportion de D en dessous de 2%. (39) Cela dépend du ratio de L et D. Un polymère de cent à un million de kilo Daltona peut être

produit. Le ratio et la distribution des énantiomères jouent un rôle important dans la détermination des propriétés thermiques, mécaniques et biologiques du PLA.

PLA est synthétisé par une ouverture d'un cycle et polymérisation d'un dimère cyclique d'acide lactique. (93, 39)

L'acide lactique est converti en PLA de haut poids moléculaire par deux méthodes :

- Un trajet de solvant libre dans lequel une procédure de condensation d'acide lactique en un PLA de faible poids moléculaire. Cela est suivi par le control de la dépolymérisation de ce PLA de faible poids moléculaire ; qui est un produit d'un dimère cyclique connu comme lactide, qui est purifié par distillation. Le PLA de haut poids moléculaire est ensuite produit par une polymérisation catalytique avec ouverture de cycle.

- La seconde méthode est une condensation azéotropique basée sur un solvant, dans laquelle L'acide lactique subit une réaction de réduction par distillation pendant 2 à 3 heures à 130°C, ce qui retire le maximum de condensation d'eau. Le catalyseur et l'éther diphenyle sont ensuite ajoutés et après être passé à travers un tamis moléculaire le solvant est une nouvelle fois chauffer à 130°C durant 30 à 40 heures. Ces procédé est aussi une réaction de PLA de haut poids moléculaire.

Une description schématique de ces deux procédures est montrée dans la figure :

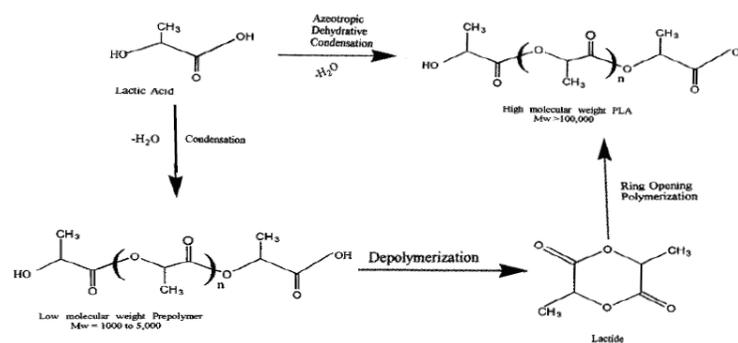


Figure 51 : Représentation schématique de la synthèse du PLA

L'Atrisorb est le nom commercial du biomatériau de PLA (DL-lactide polymer),(Atrix Laboratories Inc.), qui a été introduit en 1996. Il est composé de 37% de polymère liquide d'acide lactique qui est dissout dans 63% de N-methyl-2- pyrrolidone (NMP). On obtient un liquide incolore et translucide.

3.4.2.2 - Caractéristiques

3.4.2.2.1 -Principes de formation

L'Atrisorb® est utilisé de deux manières:

- Soit la réticulation est commencée extra-oral, afin d'obtenir une membrane partiellement

coagulée d'épaisseur régulière de 675 µm. La barrière ainsi formée est semi-rigide et peut être coupée à des dimensions au niveau du site chirurgical en cause. La barrière est suffisamment rigide pour être placée pour recouvrir le défaut de furcation et suffisamment souple pour être adaptée au défaut. La membrane finit de réticuler in situ. (90, 91)

- Soit la solution est injectée dans le défaut et la réticulation est induite in situ par pulvérisation d'eau stérile. (94)

Une fois complètement solidifiée et mise en place, la barrière Atrisorb® est destinée à empêcher la migration de cellules de tissu conjonctif ou épithéliales à travers elle et isole le compartiment du défaut ; ce qui facilite la régénération.

3.4.2.2.2 -La mise en œuvre

En ce qui concerne la malléabilité de l'utilisation Atrisorb® in situ, nous avons trouvé qu'il était essentiel de contrôler le volume et le débit délivré initialement, ce qui pourrait provoquer le pliage de la membrane et, étalée, résultant en une épaisseur inégale des membranes. Demander une membrane épaisse Atrisorb® pourrait créer des tensions voilet, qui pourraient alors compromettre la cicatrisation initiale du voilet et entraîner une exposition à la membrane. Afin d'obtenir une barrière de même épaisseur lors de l'utilisation Atrisorb®s in situ, les précautions suivantes doivent être respectées: Avant d'appliquer le liquide Atrisorb®, l'exploitant doit assurer de l'hémostase du site chirurgical, et doit isoler le site du contact de la salive. La position de la tête du patient doit être correctement ajustée de sorte que l'orifice du défaut osseux soit positionné horizontalement pour empêcher le trop-plein de liquide Atrisorb®. Atrisorb® liquide doit être appliqué par petits incréments à chaque fois et progressivement polymérisé par une pulvérisation d'aérosol d'eau stérile. Quand on est familiarisé avec les techniques de manipulation Atrisorb® in situ, l'utilisation de ce matériau peut entraîner une procédure de GTR facile et gain de temps.

3.4.2.2.3 -Biodégradation

La dégradation de PLA se produit par hydrolyse dans laquelle le PLA est converti en acide lactique qui est un métabolite présent dans l'organisme. Le mécanisme de dégradation implique la hydrolyse de liaisons ester avec la pénétration d'eau dans le polymère et un nouveau groupement terminal carboxyle est formé à partir de chaque coupure de liaison ester ce qui tourne la réaction en autocatalysation. Les produits de dégradation sont ensuite éliminés en dehors du corps après avoir été transformés en dioxyde de carbone et en eau. (117)

Cette autocatalysation est accélérée par la réaction d'hydrolyse du remaniement des liaisons esters. Au début la dégradation du PLA est une réaction de dégradation en bloc et est homogène, si bien que les oligomères sont produits plus tard dans la réaction le mode de dégradation change. Les oligomères et les groupements carboxyles terminaux produits dans la matrice causent une augmentation de l'acidité, ce qui accélère la dégradation de la matrice interne, bien que les oligomères et les groupements carboxyles terminaux proches de la surface s'échappent et soient neutralisés. Cela explique que la surface ne se dégrade pas à la même vitesse que la matrice interne.

La dégradation de PLA dépend de plusieurs facteurs comme sa composition chimique, son poids moléculaire, la distribution de son poids moléculaire, les conditions du procédé fabrication, son état et le site d'implantation, et varie entre 6 mois et 1 ans.

Le ratio de L et D énantiomères joue un rôle important dans le taux de dégradation, qui est proportionnel au taux de D-énantiomère. La dégradation des polymères de haut poids moléculaire va être plus lente que celle des polymères de faible poids moléculaire. (39)

Le processus de dégradation inclus la réduction de la masse, du poids moléculaire, des changements de configuration et la réduction des propriétés mécaniques de l'implant. (48) Le PLA devient plus hydrophile avec la réaction de dégradation car l'absorption d'eau est améliorée et accélère la dégradation.

L'Atrisorb® est constitué d'acide poly lactique, il est rapporté qu'il peut être complètement résorbé dans 6 à 12 mois après implantation. (7)

3.4.2.3 - Propriétés

3.4.2.3.1 - Stabilité optimisée

La membrane de PLA possède, de part sont mode de réticulation, une capacité d'auto adhésion directement sur l'os alvéolaire et la racine dentaire. De se fait elle ne nécessite pas de sutures de maintient. Cependant, les études ont montré des échecs de comblement de défauts ou de lésions lié à la migration de la membrane. Cette instabilité et cette faiblesse mécanique est liée à l'importante capacité d'absorption d'eau de l'hydrogel et à l'accumulation de ses produit de dégradation. Ces derniers créent par l'augmentation de leur concentration une inflammation favorisant la formation de tissus de granulation. (48, 69)

3.4.2.3.2 - Fonction de barrière et Prévention de la croissance des tissus mous

La membrane de PLA a été testée dans le cadre de la régénération tissulaire guidée au moment de l'élaboration de ses principes. Dans les premières l'Atrisorb® est appliqué seul dans ou sur les défauts. Malgré de bonne propriétés mécanique de soutien la perméabilité de la membrane n'est pas optimale. Dans l'étude de Polsen et ses collaborateurs. en 1995 (90), 30% des sites présentent du tissu de granulation entre la membrane et la racine dentaire, suite à une inflammation du site opératoire.

3.4.2.3.3 - Taux de régénération

L'utilisation de la membrane d'Atrisorb® a montré un taux de régénération osseuse et parodontale équivalent à ceux obtenus avec les membranes de e-PTFE. Cette nouvelle technique et toute fois plus favorable et confortable car elle ne nécessite pas de ré intervention chirurgicale pour le retrait de la membrane. Le potentiel de régénération parodontale est prouvé chez l'animal et chez l'homme dans des défauts de furcation de classes II. L'évaluation est menée avec des paramètres tels que PD, CAL, GR, PLI et GI. Il a été montré une régénération favorable. Une étude au long terme and d'observation histologique des tissus de cicatrisation est nécessaire pour évaluer ce type de matériau. (91)

Les résultats du traitement avec la membrane peuvent être similaires au débridement avec lambeau d'accès

3.4.2.4 -Applications en ROG et RTG

Une membrane biorésorbable à base d'acide poly lactique a été mise au point et commercialisée sous le nom d'Atrisorb®.

Cette membrane a été testée chez le rat et le chien au cours des années 1990 et elle a fait l'objet d'étude chez l'homme dans les années 2000.

Ces expérimentations ont été faites en même temps que l'évolution des principes de la GTR avec des membranes biorésorbables. Par conséquent les résultats de ces membranes PLA ne sont pas toujours aussi concluant que ce l'on aurait pu espérer.

Le PLA est disponible dans le commerce comme membrane de régénération du tissu parodontal et utilisé avec des succès variés. Dans une étude clinique 18 patients sont traités avec des membranes de PLA (Atrisorb®) en association avec de l'os minéral bovin (DFDBA) dans des défauts intra osseux. Le résultat montre que L'utilisation de PLA-DFDBA produit une réduction de la profondeur de poche et un gain d'attache clinique chez ces patients

Dans une autre étude clinique, des patients présentant des défauts de furcation de classe II aux molaires inférieures sont traités avec une membrane d'acide poly lactique (Atrisorb®). Le résultat final à 6 mois montre amélioration significative dans la hauteur d'attachement clinique verticale relative et la hauteur d'attachement clinique horizontal relative par rapport aux patients traités avec Atrisorb® ou une membrane de e-PTFE (control). (35)

3.4.3 -Le polyéthylène glycol (PEG) : Membragel®

3.4.3.1 - Définition

La membrane au polyéthylène glycol est une membrane synthétique biorésorbable composée de deux molécules linéaires de faible poids moléculaire de PEG multifonctionnelles. Les molécules sont dotées de groupement terminaux thiol ou acrylate capables de créer des liaisons covalentes ou ponts de réticulation. Elle est appliquée sous forme liquide et prend la forme d'hydrogel dans les secondes qui suivent, par une réaction de réticulation. Elle est ensuite dégradée par hydrolyse pendant la période de guérison Les petits résidus sont ensuite éliminés par la filtration rénale. (56)

Le PEG est non toxique, non immunogène, hydrophile et fortement élastique.

Il a été démontré que le PEG est sûr et bien toléré, sans effet indésirable attribué à la matière. Dans l'étude de Jung et coll., en 2009, il a pu être appliqué chez les patients sans complications.

3.4.3.1.1 - Composants

Les composants du PEG se sont avérés hautement biocompatibles, occlusifs aux cellules épithéliales et conjonctives, et biodégradable, répondant ainsi aux critères importants nécessaires à une membrane. (58, 110)

3.4.3.1.1.1 - Le polyéthylène glycol ou PEG

On appelle polyéthylène glycol des polymères linéaires de faible masse moléculaire (inférieure à 20 000g/mol). Ils sont associés entre eux par une réaction de réticulation par addition d'oxyde d'éthylène et d'eau sous pression en présence d'un catalyseur. Leurs applications dépendent de la longueur de chaîne et des groupes terminaux.

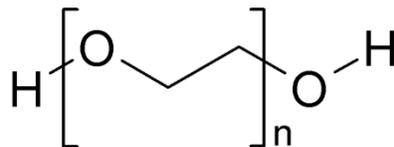


Figure 62 : Structure chimique du Polyéthylène glycol (PEG)

3.4.3.1.1.2 - Le carboxyméthyl cellulose ou CMC

On ajoute au mélange de PEG thiol et acrylate du carboxyméthyl cellulose. Cet adjuvant à pour but de d'augmenter la viscosité avant la réticulation complète. Ceci facilité la mise en œuvre du produit et son application dans des défauts complexes. (110)

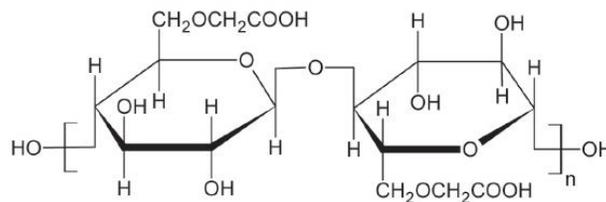


Figure 73 : Structure du carboxyméthylcellulose

3.4.3.2 - Caractéristiques

3.4.3.2.1 - Principes de formation

Ils sont formés par réaction de réticulation par addition d'oxyde d'éthylène et d'eau sous pression en présence d'un catalyseur. Le phénomène de réticulation correspond au branchement de chaînes de polymères entre elles par des ponts ou des liaisons chimiques. Il en résulte un réseau de masse moléculaire plus élevé et présentant des propriétés physico-chimiques différentes de celles du polymère initial. Aboutissement de la polymérisation, la réticulation est un processus

irréversible. Dans un polymère thermodurcissable, la réticulation correspond à la formation d'un réseau macromoléculaire tridimensionnel. Le polymère passe alors d'un état pâteux (viscoélastique) à un état solide. Le mécanisme de réticulation diffère suivant les molécules mais ne s'applique qu'à des molécules multifonctionnelles.

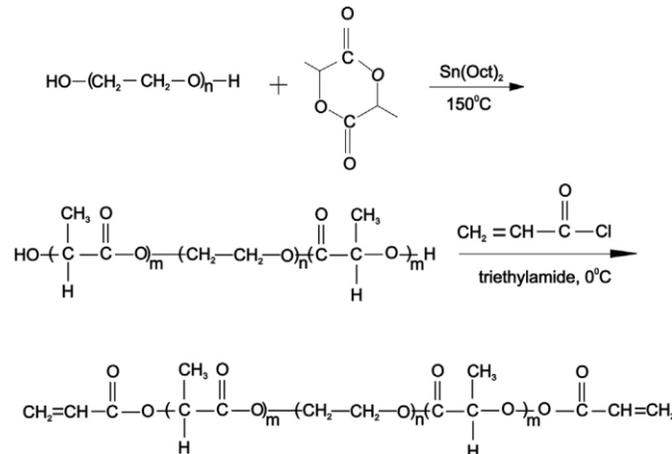


Figure14 : Synthèse du Polyéthylène Glycol (3)

La formation de l'hydrogel *in situ* est basée sur le phénomène de réticulation de deux composants du PEG par leur groupe terminale réactif. La réaction de réticulation par addition est rapide car initiée dès la mise en présence et sélective à un pH et une température physiologique, produisant un réseau de liaisons hydroxy-ester (29); Deux solutions aqueuses équimolaires de pH neutre sont préparées, l'une à base de PEG avec 4 bras terminal thiol et l'autre à base de PEG avec 8 bras terminal acrylates. Les deux solutions sont traitées indépendamment par ajout de CMC pour augmenter la viscosité avant réticulation. Juste avant l'implantation, les deux solutions sont mélangées pour former la membrane PEG.

- PEG thiol : (H, -CH₂-CH₂-O-CO-CH=CH₂), (H,CH₂=CH-COO-)
- PEG acrylate : (H, -CH₂-CH₂-O-CO-CH=CH₂), (H,CH₂=CH-COO-)

La membrane se forme *in situ* par gélification d'un PEG multifonctionnel thiol et acrylate modifié par CMC. Il a été démontré qu'à la fin du processus de gélification, les distance entre les points de réticulation étaient trop petites et empêchant ainsi le passage des cellules. (110)

Il faut entre soixante et quatre-vingt secondes au gel de PEG pour polymériser. Une transformation en un gel d'apparence plus opaque indique que la polymérisation est terminée. (44)

3.4.3.2.2 -Biodégradation

Wechsler et ses collaborateurs (110) en 2008 ont étudié la dégradation de la membrane hydrogel et ont comparé le phénomène *in vivo* et *in vitro*.

Lors de la désintégration du réseau, se produit une absorption d'eau entraînant une prise de poids significative de la membrane. A partir d'un certain degré de désintégration, une nette diminution

du poids est observée car la destruction des molécules de PEG par hydrolyse est supérieure à l'absorption d'eau.

In vivo, les modèles implantés gonflent dans un premier temps, puis après 5 mois, ils commencent à perdre du poids

In vitro, le processus s'effectue plus rapidement : les modèles sont complètement solubilisés après 5 mois.

La dégradation plus lente du modèle *in vivo* s'explique par la formation, entre 3 et 6 mois, d'une capsule gênant l'élimination efficace des molécules de PEG. Cette capsule fibreuse qui entoure le modèle, limite le gonflement de 20% par rapport aux résultats *in vitro*.

L'augmentation des dimensions du modèle, formé de l'hydrogel et de la capsule, ne gêne pas la constitution de l'os en dessous du matériau lors d'une ROG.

La différence dans le taux de dégradation suggère que la capsule fibreuse agit comme un tamis moléculaire. Ceci permet uniquement la libération des produits de dégradation de poids moléculaire relativement faible (molécules de 2 à 5 kDa). (110)

La membrane au PEG a un temps de dégradation allant de 16 à 24 semaines soit 4 à 8 mois. (110, 76)

D'ailleurs au niveau de la dégradation, ce matériau synthétique apporte certains avantages comparé à la membrane de collagène Bio-Gide. Dans l'utilisation de cette dernière, de nombreux pathogènes parodontaux de la cavité buccale, comme *Porphyromonas gingivalis* ou *Treponema denticola*, ont été signalés comme capables de produire des collagénase, entraînant sa dégradation prématurée. (44)

3.4.3.3 - Propriétés

3.4.3.3.1 - Stabilité optimisée

La stabilité du greffon est une condition préalable à la régénération osseuse. D'après Jung et coll. en 2009, la membrane au PEG permet de stabiliser correctement le volume d'os greffé.

Contrairement à la membrane de collagène, la membrane au PEG diminue notablement la pression des tissus mous environnants sur le volume de régénération. (56)

Les membranes résorbables ont un problème commun, leur incapacité à maintenir l'espace avec le risque d'effondrement de la membrane dans le défaut. L'hydrogel au PEG formé *in situ* n'est pas capable de maintenir l'espace pour la régénération et il est nécessaire de remplir le défaut avec un matériau de substitution osseuse avant l'application de la membrane. On modifie la composition de l'hydrogel pour fournir une stabilité mécanique suffisante afin de maintenir l'espace situé sous la membrane. (110)

3.4.3.3.2 - Fonction de barrière

La membrane par sa fonction barrière, empêche les fibroblastes issus du lambeau de pénétrer dans le défaut osseux. Elle donne aux cellules osseuses le temps nécessaire à la régénération. Son temps d'activation varie selon le type de membrane.

Dans une récente étude préclinique, des éponges d'alcool polyvinylique ont été mélangées à de la fibrine puis enveloppées par une membrane de PEG. Ces modèles ont été implantés dans le dos

de rats afin d'évaluer la fonction barrière de la membrane. Les études histologiques ont révélé la prévention de la pénétration cellulaire jusqu'à 4 mois. (110)

Après sa pose, la membrane au PEG subit certaines modifications. Après 4 semaines de guérison, elle est encore identifiée et apparaît plus épaisse qu'au moment de l'application. (56) Cette augmentation d'épaisseur est due à l'absorption d'eau que la membrane subit au cours de sa dégradation.

3.4.3.3.3 - Prévention de la croissance des tissus mous

En 2009 une étude de Thoma et ses collaborateurs (105) a été réalisée afin de savoir si la membrane au PEG permettait la prévention de la croissance des tissus mous au niveau d'un défaut osseux alvéolaire. Après réalisation de plusieurs défauts osseux à la mandibule, différents traitements ont été réalisés permettant de comparer cette prolifération des tissus mous. Cette expérience a montré que la membrane au PEG prévient efficacement l'effondrement de la couverture des tissus mous de la même façon que la membrane d'acide polylactique (PLA) ; La combinaison d'une éponge de collagène et d'une membrane au PEG a mis en évidence une plus faible croissance des tissus mous à 10 jours et une meilleure formation osseuse à 21 jours.

3.4.3.3.4 - Taux de régénération

La membrane PEG démontre une certaine capacité à induire de la néoformation osseuse. On le calcule par le pourcentage de néoformation osseuse par rapport au volume total du défaut. D'après Jung et ses collaborateurs en 2009 (56), dans une étude chez l'homme sur des défauts péri-implantaires associant du substitut osseux et une membrane de PEG ou d'acide polylactique. Il existe une régénération osseuse avec la membrane PEG par rapport au contrôle vide. Cette régénération est mesurée aussi par la quantité de tissu ostéoïde présent autour des particules de substitut restante dans le défaut.

3.4.3.4 - Applications en ROG et RTG

Le PEG doit remplir les 4 principaux critères de régénération osseuse guidée : la stabilité mécanique, le maintien de l'espace, la capacité à prévenir l'invagination des tissus mous, la biodégradation.

La nouvelle membrane a été conçue pour répondre aux exigences spécifiques de la ROG. Les composants PEG et les tampons correspondants sont fournis en 4 seringues séparées devant être mélangées immédiatement avant utilisation. (56) Le PEG A contient les groupes fonctionnels terminaux acrylates et le PEG B contient les groupes terminaux thiols.

Ils sont mélangés à des activateurs de façon à créer une substance gel. Ces activateurs correspondent à une solution tampon créant un pH optimal pour la réaction chimique et la modification de la viscosité.

Le matériel répond ainsi aux critères d'une membrane pour la régénération osseuse guidée en implantologie dentaire, car il exerce ses fonctions de barrière jusqu'à 4 mois et est complètement dégradé après 7 mois *in vivo*. (110)

3.4.4 -L'hydroxypropylméthylcellulose silanisé (HPMC-Si)^o: IBS2[®]

Les éthers de cellulose sont des polymères solubles dans l'eau dérivés de cellulose, le polymère le plus abondant dans la nature. Ils ont été utilisés depuis longtemps dans les industries pharmaceutiques et alimentaires, en raison de leur aptitude à se comporter comme des émulsifiants, des stabilisants colloïdaux, et de régulateurs de débit, mais aussi en raison de leur caractère non toxique. De plus, des éthers de cellulose présentent des propriétés biologiques appropriés qui les rendent aptes à des applications biomédicales.

3.4.4.1 - Définition

3.4.4.1.1 - Composants

L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est un polymère dérivé de la cellulose. HPMC est une méthylcellulose modifiée avec une petite quantité de groupes éther de propylène glycol fixé à l'anhydroglucose de la cellulose.

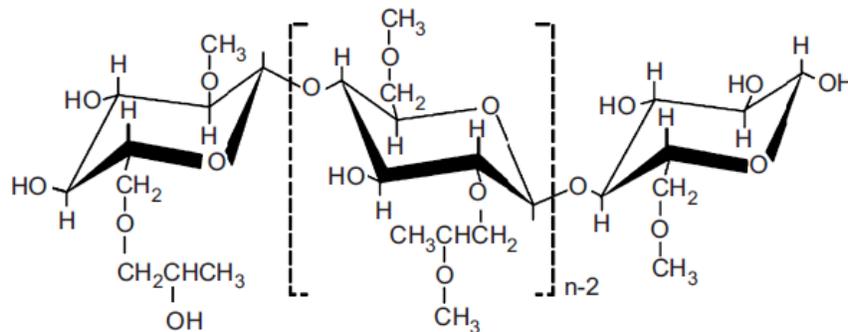


Figure 85 : Structure chimique typique de hydroxypropylméthylcellulose (31)

Le polymère d'hydroxypropylméthylcellulose est modifié par l'ajout de groupes akylosilane qui peuvent être hydrolysé et condenser en liaison Si-O-Si sous le contrôle du pH et de la température. Le greffage de silane sur HPMC implique une réaction de Williamson entre la fonction hydroxyle de HPMC et le groupe époxyde du silane. (31)

L'adjonction des groupements silanes confère au polymère la capacité de réticulation et abouti à la formation d'un hydrogel réutilisable en condition physiologique, biocompatible et biodégradable : l'hydroxypropylméthylcellulose(HPMC-Si).

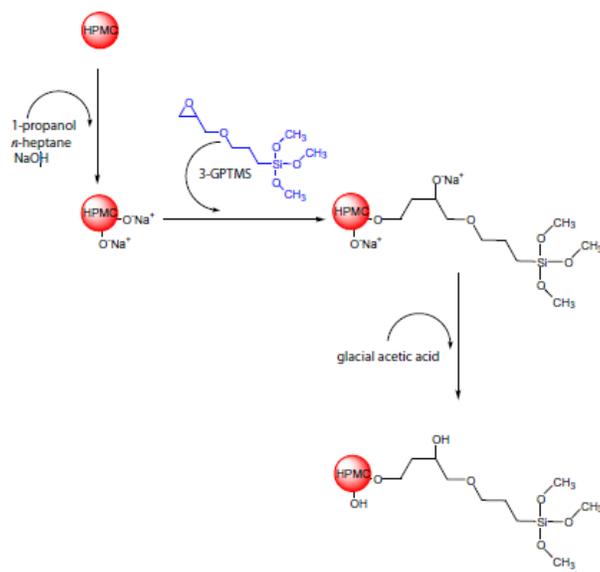


Figure 16 : Réaction de greffage et de neutralisation d'HPMC-Si

L'IBS 2 est un biomatériau de substitution osseuse constitué d'une suspension de céramiques phosphocalciques contenues dans un polymère injectable auto-durcissant, un échafaudage bioactif, influencé par le pH, à base de HPMC-Si hydroxypropylméthylcellulose silanisé, utilisé comme matrice. (112) Il se présente sous forme de seringue. (11, 33)

La poudre d'HPMC-Si est dissoute dans une solution de NaOH à 25°C durant 48 heures. La poudre d'HPMC-Si est soluble à un pH basique, et la dissolution de la poudre est plus rapide lorsque la concentration de NaOH augmente. La solution aqueuse a été réfrigérée suite à 4 °C pour assurer une solubilisation complète. Deux jours après leur préparation, les solutions de polymères ont été stérilisées par la vapeur à 121 °C pendant 20 min. Il a été démontré que la stérilisation n'altère pas les propriétés du polymère. (32)

3.4.4.2 -Caractéristiques

3.4.4.2.1 -Principes de formation

Le principe de l'auto-durcissement de l'hydrogel est basé sur les silanes greffés le long des chaînes Si-HPMC. La dissolution de ce produit se déroule dans un milieu fortement basique (NaOH), ce qui se traduit par l'ionisation du silane dans silanolate de sodium (-SiO₂Na⁺). La formation de gel est basée sur la condensation entre les groupes silanol (-SiOH) en diminuant le pH. La solution de Si-HPMC est rapidement transformée en Si-HPMC hydrogel avec la formation d'un réseau 3-D, à température ambiante ou de corps. (32) L'avantage de cette réticulation est qu'elle ne nécessite pas d'ajout d'initiateur toxique ou de solvant organique. Un simple changement basique du pH déclenche la réticulation à température ambiante ou physiologique.

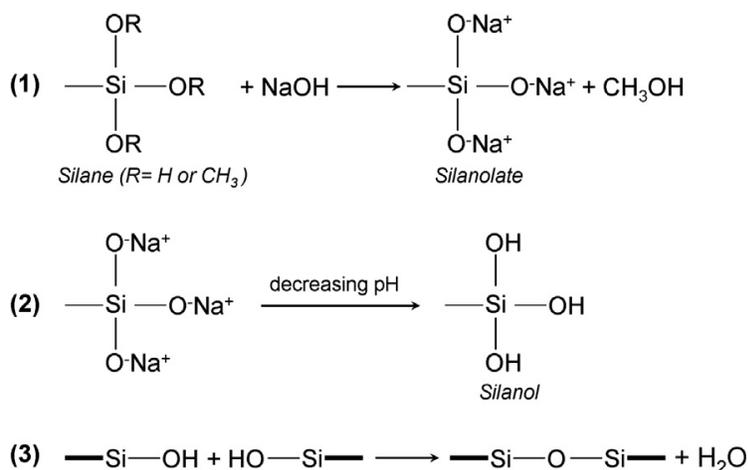


Figure 97 : Transformation du groupement silane de l'HPMC-Si: (1) dissolution dans une solution basique avec formation d'une fonction silanolate, (2) transformation du silanolate en silanol par une diminution du pH et (3) condensation du silanol avec formation d'un réseau tridimensionnel d'HPMC-Si. (31)

Le temps de gélification est un paramètre intéressant dans des applications d'ingénierie tissulaire. Le réseau 3D résultant est formé in situ durant l'implantation du biomatériau injectable et permet de maintenir les granules de phosphate de calcium dans le site d'implantation pour une meilleure croissance osseuse.

3.4.4.2.2 -Biodégradation

La dégradation du polymère cellulosique et la stabilité du matériau composite ont été évaluées. (113) La biocompatibilité du cellulose et de ses dérivés a été documentée. (37)

La dégradation du polymère se fait par hydrolyse selon le cycle de dégradation du cellulose et les débris sont éliminés par les voies métaboliques.

3.4.4.3 -Propriétés

3.4.4.3.1 -Stabilité optimisée et viscosité

La viscosité de l'HPMC-Si est important à maîtrisée, car elle conditionne la mise en œuvre du biomatériau. L'hydrogel doit être suffisamment visqueux avant la réticulation pour se maintenir dans le site chirurgicale, mais il doit rester suffisamment liquide pour être injectable.

Fatimi et ses collaborateurs (31) ont montré en 2008 que la viscosité de l'HPMC-Si est influencée par le pH et la Stérilisation. Les mesures de viscosité intrinsèque révélée que volume hydrodynamique diminué après stérilisation à la vapeur avec un faible effet du pH. Après la stérilisation, une baisse de la viscosité a été observée. Ce changement a été attribuée à la formation de deux associations intra et intermoléculaires au cours du processus de stérilisation. Le temps de

réticulation est aussi influencé par le pH, le volume de la solution tampon de NaOH et la température. La réticulation accélère avec une augmentation du pH de l'hydrogel HPMC-Si alors qu'elle est prolongée par l'augmentation de la concentration de NaOH, et lorsque la température augmente de 20 à 45°C.

Le réseau 3D résultant de la réticulation et formé in situ durant l'implantation du biomatériau injectable permet de maintenir les granules de phosphate de calcium dans le site d'implantation pour une meilleure croissance osseuse

3.4.4.3.2 -Fonction de barrière et prévention de la croissance des tissus mous

Ce ciment composite présente de faibles propriétés mécaniques initiales liées aux propriétés hydrophiles et liquides de l'hydrogel. Au cours du processus de réticulation l'absorption d'eau est très importante, ce qui confère les propriétés viscoélastiques et l'imperméabilité. L'ajout de silane augmente la viscosité et donc les forces mécaniques de l'hydrogel.

La possibilité de changer le ratio HA / β -TCP, des granules de BCP, influence le contrôle de la dissolution et la cinétique de précipitation, et par conséquent la bioactivité du substitut osseux. (24, 8)

D'autre part la présentation de l'IBS 2 par sa présentation physique vis-à-vis de le l'os et des cellules de l'hôte est plus simple et peut expliquer clairement la cinétique de croissance osseuse, qui est l'origine des propriétés biologique et mécaniques.

3.4.4.3.3 -Taux de régénération

La survie, la prolifération cellulaires et la maintenance du potentiel ostéogénique des cellules sont étudiées. La formation de MEC et le remaniement des matrices biomimétiques synthétiques sont évalués in vitro dans un premier temps, puis la capacité à guider une néoformation osseuse est observée in vivo.

La croissance osseuse rapide à travers la macroporosité du biomatériau interconnecté. La porosité est interconnectée ou non continue ; elle permet aux cellules de pénétrer au cœur de l'IBS pour l'ingénierie tissulaire osseuse. (36, 113)

Le développement et l'utilisation de structures composites complexes soulignent les difficultés à mimer la MEC par des analogues synthétiques. Au delà de la structure, il faut aussi s'attacher à reproduire les aspects bio-fonctionnels très importants de la MEC. Ainsi, la reconnaissance par les cellules du substrat synthétique est un critère crucial qu'il faut absolument prendre en compte lors du développement de matériaux biomimétiques.

3.4.4.4 - Applications en ROG et RTG

Dans des applications de ROG, ce polysaccharide est utilisé pour la préparation de biomatériaux comme matrice injectable contenant des céramiques de phosphate de calcium en suspension. Ce polymère a montré une bonne biocompatibilité et a des propriétés rhéologiques avantageuses pour l'injection. La réticulation est obtenue à la diminution du pH par une solution tampon. (32)

L'HPMC-Si est apparu comme un échafaudage potentiel pour l'amplification et le transfert de cellules dans l'ingénierie tissulaire en trois dimensions. (8)

Des particules de céramiques (phosphate de calcium biphasique, BCP) de différente composition et volumes sont adjointes à l'hydrogel afin de mimer la composante minéralisée de la MEC. L'hydrogel biocompatible d'hydroxypropylmethylcellulose silanisé (HPMC-Si), réticulé en condition physiologiques, permet l'encapsulation et la survie des cellules stromales de moelle humaine (HBMC) reproduit la MEC.

Cette préparation prête à l'emploi sous forme de seringue facilite la mise en œuvre du biomatériau dans la régénération osseuse. L'injectabilité permet une utilisation en chirurgie micro invasive.

4 -ETUDE DE LA LITTERATURE

La régénération tissulaire est un des défis de la recherche biomédicale actuelle et cela n'échappe pas au domaine de la chirurgie dentaire. La régénération parodontale comprend la régénération de la crête osseuse tout autant que le ciment et les fibres du ligament parodontale.

La régénération osseuse a déjà été obtenue, mais le niveau de régénération parodontal est limité par les contraintes du milieu. Les forces mécaniques appliquées ainsi que la dynamique rapide de la prolifération gingivale sont un obstacle à la régénération et conduisent à une réparation parodontale avec un long épithélium de jonction.

Le but est de faire un comblement de défaut osseux parodontal à l'aide de substituts osseux de phosphates de calcium en association avec des hydrogels. Ces derniers sont des polymères biorésorbables, qui sont injecté dans le défaut parodontal et qui vont réticuler pour créer un réseau tridimensionnel support de la régénération et une barrière d'exclusion des tissus mous.

Nous allons ainsi recueillir et analyser les différentes études cliniques concernant la régénération parodontale à l'aide des hydrogels et de biomatériaux sur modèles animaux ou humains.

4.1 - Méthodologie de la stratégie de recherche documentaire

4.1.1 - Recueil des données

La stratégie de recherches d'études cliniques a été réalisée par l'intermédiaire de bases de données électroniques et de recherches manuelles.

De manière électronique, les recherches se sont fait via des bases de données comme Pubmed et avec l'aide des mots clés suivant :

« hydrogel » AND « periodontal »
« hydrogel » AND « regeneration osseuse»
« hydrogel » AND « GTR»
« periodontal » AND « chitosan »
« periodontal » AND « PLA »
« periodontal » AND « PEG »
« periodontal » AND « HPMC »

De manière manuelle, les recherches se sont faites à travers les revues :
Journal of Clinical Periodontology
Journal of Periodontology
Clinical Oral Implant Research

Suite à ces recherches, 62 articles au total ont été identifiés dont 56 électroniquement et 8 manuellement.

4.1.2 - Sélection des articles

A la fin des recherches, nous nous sommes trouvés avec face à de nombreux articles dont il était nécessaire de définir des critères d'inclusion et des critères d'exclusion, afin de ne conserver que les études les plus pertinentes.

4.1.2.1 - Les critères d'inclusion

- études sur l'utilisation d'un hydrogel en association avec un biomatériau
- étude s'intéressant à la régénération osseuse et/ou parodonte
- nombre de cas clairement indiqué
- étude in vivo animale et humaine
- évaluation histologique, microscopique et radiologique
- études avec une analyse statistique
- article publiées en anglais

4.1.2.2 - Les critères d'exclusion

- utilisation des hydrogels seuls
- utilisation des biomatériaux seuls

Il est important de préciser que la valeur de p correspond à la probabilité que la survenue d'un résultat ne soit due qu'au seul hasard. Ainsi, nous n'avons pas retenu les études dont les analyses montraient une hétérogénéité de $p > 0.05$.

Une fois les critères définis, nous avons utilisé la méthodologie de sélection suivante

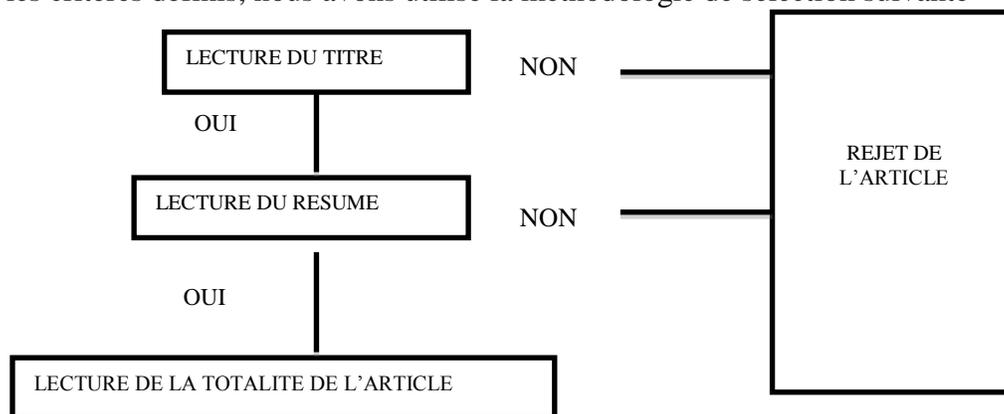


Figure 108 : Méthodologie de sélection des études

Ainsi, les 62 articles ont été traités selon cette méthodologie de sélection (**Fig.65**) tout en prenant en compte des critères d'inclusion et d'exclusion préalablement définis.

25 articles au total ont été exclus à l'issue d'une première élimination après lecture du titre puis la lecture de l'abstract a permis une deuxième élimination parmi les articles qui avaient été retenus. Ainsi pour les 38 articles restants, la dernière sélection a consisté en la lecture complète de chaque article et a abouti à l'exclusion de 10 articles supplémentaires. De ce fait, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, une totalité de 28 articles ont été sélectionnés sur les 62 initialement identifiés.

4.1.3 - Critères d'évaluations pour l'analyse qualitative

Afin d'établir l'analyse de ces articles, il est nécessaire de les classer en terme de niveau de preuve scientifique. En effet, tout article scientifique doit faire l'objet d'une lecture critique pour déterminer si ses conclusions sont valables ou non.

Pour déterminer le grade de recommandations de chaque étude, il est nécessaire d'évaluer la pertinence de l'article, la justesse des données et leur interprétation.

Ainsi, différents critères devront être pris en compte lors de la lecture de chaque article:

- L'objectif de l'étude est-il clairement défini ?
- Quelle est la population source des sujets étudiés ?
- La taille de l'échantillon est-elle suffisante ?
- Existe-t-il des biais potentiels ?
- Le protocole proposé est-il adapté à l'étude ?
- La durée de suivi est-elle suffisante ?
- Les résultats sont-ils présentés de façon claire, détaillée et objective ?
- Les conclusions répondent-elles aux objectifs ?

Une fois les réponses à ses questions obtenues, nous allons à l'aide de la classification de l'HAS (Haute Autorité de Santé), adaptée du score Sackett, déterminer le grade de recommandations de chaque étude (**Fig. 65**).

Niveau de preuves scientifiques fourni par la littérature	Grade de recommandations
Niveau 1 : -essais comparatifs randomisés de forte puissance -méta-analyses d'essais comparatifs randomisés -analyse de discussion basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie A
Niveau 2 : -essais comparatifs randomisés de faible puissance -études comparatives non randomisées bien menées -études de cohorte	Présomption scientifique B
Niveau 3 : -études cas-témoins	Faible niveau de preuve C
Niveau 4 : -études comparatives comportant des biais importants -études rétrospectives -séries de cas	

Figure 11 : Classification HAS selon le grade de recommandations

L'analyse qualitative représente l'étape finale de la sélection des études retenues. Elle permet de ne retenir que les études les plus pertinentes que ce soit par la crédibilité de la publication ou par l'applicabilité des résultats. Cette étape est essentielle puisque la qualité de ces études garantit la qualité des résultats exploités et donc de l'analyse qui va suivre.

4.2 - Analyse des études sélectionnées

Les études sont tout d'abord classées selon le type d'hydrogel utilisé, puis selon leur grade de recommandation et leur niveau de preuve, et enfin selon le type d'étude clinique ou animal et le type d'animaux.

4.2.1 - Classement des études selon le grade de recommandation

Chaque article sélectionné a été évalué selon les critères d'analyse qualitative, dans l'objectif de ne retenir que les études de forte puissance pour réaliser une analyse rigoureuse des résultats. Celles-ci ont alors été classées en fonction de leurs niveaux de preuves scientifiques.

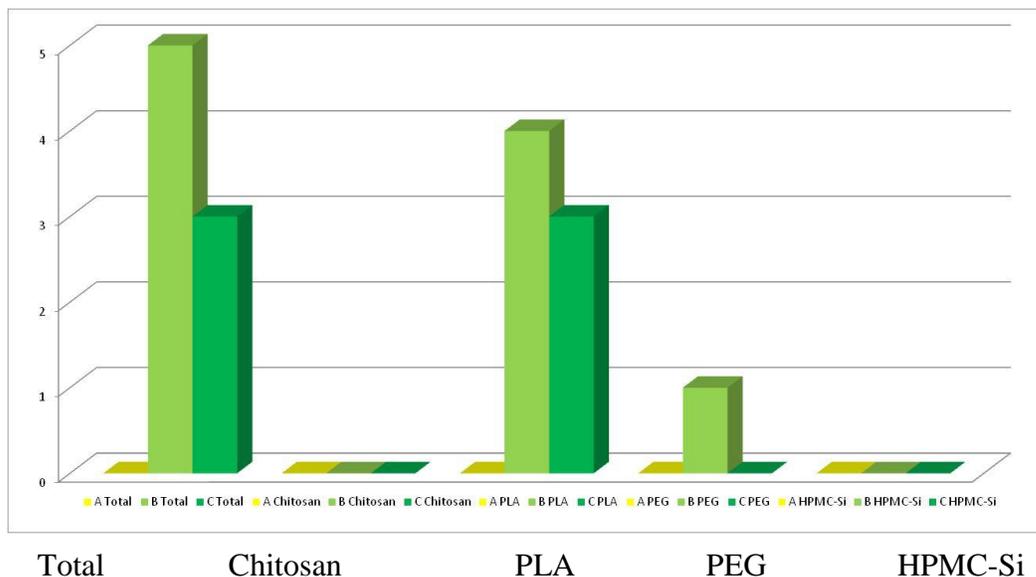


Figure 120 : Classement des études selon le grade de recommandation et le type d'hydrogel

Sur les 28 études sélectionnées, seulement 8 sont des études clinique dont 5 sont de grade B et 3 de grade C. Des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les résultats trouvés et les approfondir.

4.2.2 - Classement des hydrogels utilisés et le type d'études

Nous avons retenus 4 hydrogels utilisés en parodontologie : le chitosan, l'acide poly lactique, le polyéthylène glycol et l'hydroxypropylméthylcellulose silanisé.

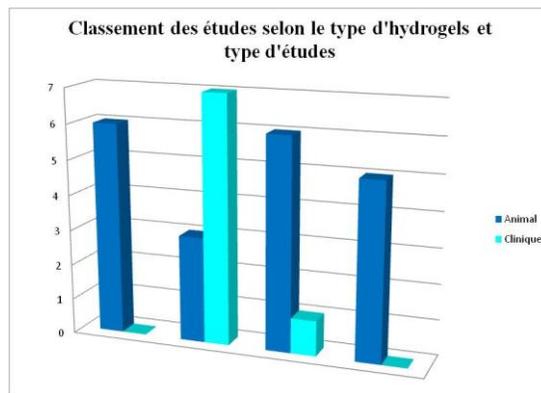


Figure 131 : Classement des études selon le type d'hydrogels et type d'études

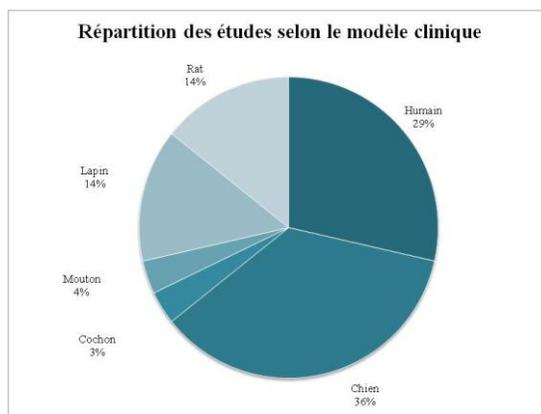


Figure 142 : Répartition des études selon le modèle clinique

Nous avons donc sélectionné 8 études cliniques au total et donc 20 études animales. La répartition des études selon le type d'hydrogel est montré dans l'histogramme de la figure 22. Les figures 23-24-25-26-27 présentent la répartition des études selon le modèle d'étude. Le chien est le modèle préclinique de référence en parodontologie. Les diagrammes suivant montrent la répartition par hydrogel des études selon le modèle d'étude.

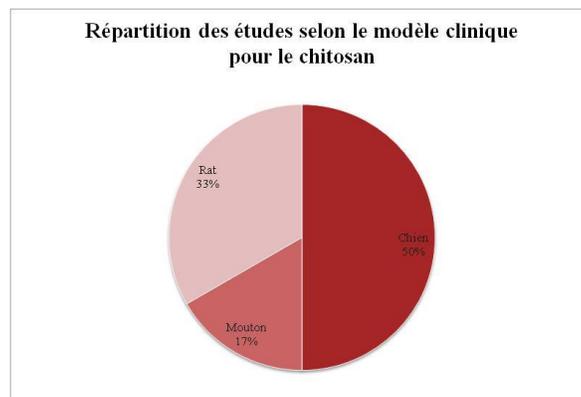


Figure 153 : Répartition des études selon le modèle clinique pour le chitosan

Le chitosan est utilisé dans 5 études animales chez le chien (2) le rat (2) et le mouton (1).

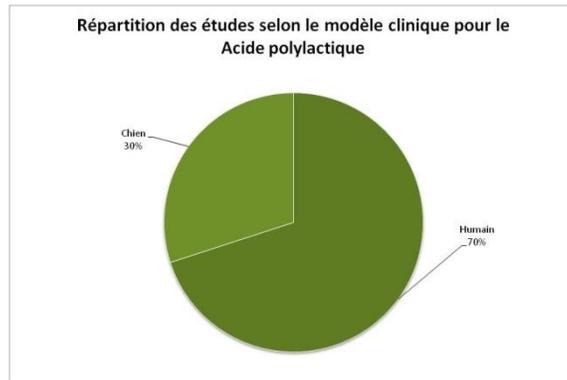


Figure 164 : Répartition des études selon le modèle clinique pour l'Acide polylactique

Le PLA est étudié dans 10 articles dont 7 cliniques avec un rapport de cas. Les 3 études animales sont chez le chien Beagle.

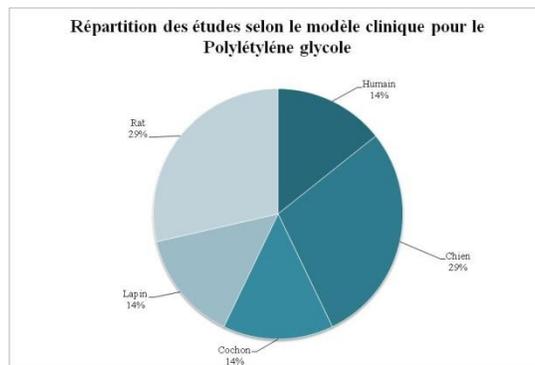


Figure 175 : Répartition des études selon le modèle clinique pour le Polyéthylène glycol

Le PEG est étudié dans 7 études dont 6 animales chez le lapin (1), le rat (2), le cochon (1) et le chien (2), et la dernière clinique.

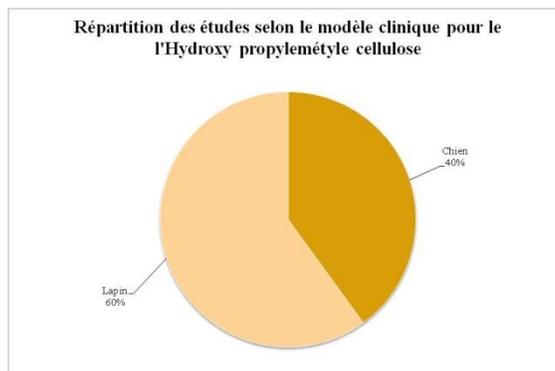


Figure 186 : Répartition des études selon le modèle clinique pour le l'Hydroxypropylmèteylecellulose

L'HPMC-Si est utilisé dans 5 études animales chez le lapin (3) et le chien (2).

Les hydrogels en parodontologie sont encore peu étudiés chez l'homme, mis à part l'acide polylactique qui a été commercialisé dans les années 90. Il reste donc à tester chez l'homme ce qui a été démontré chez l'animal.

4.3 - Les challenges des hydrogels

Nous avons jugé bon d'identifier les études les plus pertinentes et d'analyser les différents résultats obtenus afin de faciliter la tâche du praticien, informé en permanence des avancées en matière de recherche scientifique.

Nous avons souhaité procéder à l'analyse des résultats en incluant la totalité des études. Certes, nous aurions pu baser notre analyse uniquement sur les études de grade B mais notre but n'était pas de réaliser une analyse de forte puissance mais plutôt de recenser et analyser les études disponibles à l'heure actuelle.

Notre objectif est donc de faire le point sur les études disponibles en régénération parodontale à l'aide d'hydrogels et de biomatériaux.

Au vu du faible nombre d'étude par hydrogel nous nous avons choisi de présenter des fiches de lectures des articles et des tableaux résumés, afin de mieux comparer et analyser les résultats.

4.3.1 - Analyse récapitulative selon le type d'hydrogel

A la vue de la faible quantité de littérature, nous avons pensé que ce serait plus représentatif de présenter les articles sélectionnés sous forme de fiches de lecture. Ces fiches sont présentées ci-dessous en fonction du type d'hydrogel.

4.3.1.1 - Chitosan

Nous avons retenu 6 articles concernant le chitosan, uniquement des études animales qui ont reçu la validation du protocole et l'accord du comité d'éthique vétérinaire. Il y a deux études chez le rat et une sur le mouton. Trois autres études sont chez le chien Beagle avec un modèle parodontal.

(86) - Chitosan film enriched with an antioxidant agent, taurine, in fenestration defects

N. Özmeric, G. Özcan, C. M. Haytac, E. E. Alaaddinoglu, M. F. Sargon, S. Senel

Journal Biomedical Mater Research.(2000)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer le comblement de fenestration canines chez le chien Beagles à l'aide de chitosan modifié ou non par de la taurine.
- 6 chiens Beagles sont sélectionnés et 30 défauts sont analysés

Protocole chirurgical

Les gels de chitosan (C) et chitosan- taurine (CT) sont préparés avec un ajout de glycérine pour augmenter la viscosité et de pentasodium de triptophane comme agent de réticulation

Les défauts de type fenestration sont créés en intra osseux de taille 5*5*2 mm et séparé de 10mm. Le comblement se fait avec C ou CT et les gels sont réticulés in situ. Le lambeau es suturé.

En postopératoire, les chiens reçoivent des antibiotique en intramusculaire pendant 5 jours et une irrigation à la chlorexidine.

Les chiens sont sacrifiés à 7 jours.

Analyse

Une analyse qualitative et quantitative des coupes histologiques est réalisée au microscope optique et électronique, avec un comptage des cellules inflammatoires.

Résultats

On observe une augmentation des cellules macrophage et neutrophile avec une différence significative entre les groupes. Le taux dans CT est supérieur au groupe C

Le chitosan est capable d'une activation des macrophages et semble stimuler les fibroblastes et favorise l'organisation de la MEC de Collagène. Le chitosan possède une activité immunostimulante

La taurine semble augmenter les effets du chitosan sur la cicatrisation à une période plus avancée.

(88) - Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created bone-wall intrabony defects in beagle dogs

J-S. Park, S-H. Choi, I-S. Moon, K-S. Cho, J-K. Chai, C-K. Kim

Journal Clinical Periodontol (2003)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer les effets régénérateurs du tissu parodontal d'une éponge collagène/chitosan placée dans une lésion intra osseuse à une paroi créée chirurgicalement chez le chien Beagle.
- 4 chiens sont sélectionnés, et 16 défauts ont été créés répartis en 3 groupes :
 - o groupe chirurgicale contrôle vide
 - o un groupe Collagène contrôle (PBS/CS)
 - o un groupe Chitosan test (Chitosan/CS).

Protocole chirurgical

Les éponges de collagène, de dimension 25*25 mm, sont préparées au préalable et imprégnées soit de solution saline tamponnée aux phosphates, soit avec la solution incolore de chitosan.

Les chiens subissent une première chirurgie d'extraction des prémolaires maxillaires et mandibulaires. On laisse cicatriser durant 8 semaines.

Une seconde chirurgie est prévue pour la création de défauts intra osseux à 1 paroi de 4 mm entre la première et la troisième prémolaire maxillaire et entre la deuxième et la quatrième prémolaire mandibulaire. Les racines sont surfacées et marquées d'un repère à la fraise à la base du défaut. Les éponges de collagène sont implantées.

Les chiens reçoivent un traitement antibiotique postopératoire ainsi qu'un rinçage à la chlorexidine quotidien associé à un régime mou. Le sacrifice a lieu à 8 semaines postopératoires.

Analyse

Un examen histologique comparatif a été mené, avec l'analyse de 5 paramètres : DH la hauteur du défaut, JE la migration de l'épithélium de jonction, CT l'adhésion des tissus conjonctifs, NC le nouveau ciment et la NFB néoformation osseuse.

Résultats.

Le groupe Chitosan limite la migration apicale de JE avec une différence significative par rapport au groupe chirurgicale ($p < 0.05$). La NFB et la NC sont augmentées dans le groupe Chitosan avec une différence significative avec les autres groupes respectivement ($p < 0.05$) et ($p < 0.01$).

Les résultats démontrent un effet bénéfique de l'éponge collagène/chitosan au niveau des lésions intra osseuses à une paroi créée chez le chien Beagle. L'inhibition de la migration apicale de l'épithélium de jonction et l'augmentation de la quantité d'os et de ciment néoformés suggèrent l'efficacité du chitosan à promouvoir la régénération tissulaire parodontale.

(78) - An Animal Evaluation of a Paste of Chitosan Glutamate and Hydroxyapatite as a Synthetic Bone Graft Material

D. P. Mukherjee, A. S. Tunkle, R. A. Roberts, A. Clavenna, S. Rogers, and D. Smith

Journal Biomedical Mater Research (2003)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer le potentiel ostéogénique de greffe osseuse à base de chitosan-glutamate associée à des substituts osseux d'hydroxyapatites dans des défauts crâniens de taille critique chez le rat.
- 100 rats répartis en deux séries de 8 semaines et 18 semaines et séparés en 5 groupes :
 - o Groupe contrôle vide
 - o Ch-G (Chitosan-Glutamate)
 - o Ch-G + aspirât de moelle osseuse
 - o Ch-G + BMP-2
 - o Ch-G + ostéoblaste cultivé sur aspirât de moelle osseuse

Protocole chirurgical

Au préalable, on prépare la pâte CH-G (Chitosan + Glutamate) associée à des HA (hydroxyapatites) pour un ratio de 1/4.

Un prélèvement de moelle osseuse est effectué dans un second site opératoire au niveau du fémur. On fait une mise en culture des cellules ostéoblastiques durant 5 minutes avant

l'implantation. Au niveau de la suture sagittale médiane, on crée des défauts de 8 mm de diamètre pour l'application des différentes pâtes.

Analyse

Un test de la résistance mécanique est effectué par application de charge sur les prélèvements et on étudie la densité osseuse au rayon X.

De plus une analyse histologiques est réalisée avec coloration spécifique de l'os minéralisé Goldner trichrome ou à l'Hématoxyline et Eosine pour les tissus non minéralisés.

Résultats

Les testes mécaniques n'ont pas révélé de différence significative ni à 8 semaines, ni à 18 semaines. Cela indique que la croissance osseuse est à un stade trop précoce pour parvenir à une augmentation significative de la résistance. La BMD et les données histologiques montrent que la pâte associée aux ostéoblastes induit de la néoformation osseuse. Tout comme les BMP-2 ont montré une activité ostéoblastique. La pâte CH-G + HA peut être utilisée pour délivrer des facteurs de croissance ostéoinducteur, comme les ostéoblastes d'aspirât de moelle osseuse ou le BMP-2.

(40) - Bone repair by cell-seeded 3D-bioploted composite scaffolds made of collagen treated tricalciumphosphate or tricalciumphosphate-chitosan collagen hydrogel or PLGA in ovine critical-sized calvarial defects

K. Haberstroh, K. Ritter, J. Kuschnierz, K-H. Bormann, C. Kaps, C. Carvalho, R. Mülhaupt, M. Sittinger, N-C. Gellrich

Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials (2010)

- Cette étude animale pour but d'évaluer l'effet ostéogénique de 3 matrices cellulaires en trois dimensions sur des défauts crâniens de taille critique chez le mouton.
- 9 moutons mérinos sont sélectionnés et on crée 4 défauts par moutons répartis en 4 groupes:
 - o contrôle vide
 - o TCP-Collagène
 - o TCP-PLGA
 - o HYDR= Chitosan-collagène-TCP

Protocole chirurgical

Les solutions sont préparées.

Chirurgie 1: Une incision au niveau de l'angle mandibulaire gauche est réalisée pour le prélèvement à l'ostéotome. La moelle osseuse prélevée est stockée et mise en culture des prélèvements OLB et OLP // ' - 8 semaines de cicatrisation

Chirurgie 2: Une incision sagittale médiane de 15cm est réalisée puis le périoste est éliminé. Les défauts de taille critiques de 20*20*3 mm sont créés sur la voûte crânienne. 3 défauts sont comblés avec les précurseur OLB et OLP et le quatrième est laissé vide. Les solutions sont injectées dans les 3 défauts. On fini par les sutures.

En postopératoire, une injection d'anti-inflammatoire est administrée en sous cutanés pendant 3 jours. Les moutons sont sacrifiés après 14 semaines.

Analyse

On réalise une analyse qualitative et quantitative histomorphométriques. Les prélèvements sont reçoivent une coloration histologique Azur II, qui colore en rouge vif la NFB et en violet l'os d'origine. Sur les coupes on évalue la néoformation osseuse et de la densité osseuse minéralisée BMD Pour ce faire on définit des ROI et on calcule les %.

Résultats

HYDR et TCP/Collagène sont presque entièrement infiltrés par la NFB ; alors que pour PLGA la NFB est plus faible avec la présence de tissu conjonctif. La densité relative de la NFB est très supérieure dans HYDR >> PLGA. La biodégradation est plus rapide dans le groupe HYDR > PLGA > TCP/Collagène à 14 semaines.

HYDR ensemencé de cellules à montrer une augmentation de la néoformation osseuse dans les défauts crâniens de taille critique chez le mouton, malgré un manque de rigidité et une biodégradation mal adaptée.

(21) - In vitro and in vivo evaluation of chitosan/ β -glycerol phosphate composite membrane for guided bone regeneration

J. Cui, J. Liang, Y. Wen, X. Sun, T. Li, G. Zhang, K. Sun, X. Xu1,

Journal of Biomedical Materials Research A (2014)

- Cette étude animale pour but d'évaluer des implants sub-cutanés de chitosan / β -glycérophosphate chez le rat en vue de régénération osseuse à l'aide d'une membrane barrière biorésorbable.
- Au préalable, une culture cellulaire est effectuée sur une lignée cellulaire de type murin ST2, durant 3 jours.
- Puis 10 rats avec des implants sont posés en sub-cutané. Ce qui fait 20 implants répartis en 5 groupes :
 - o CS (chitosan) seul
 - o CS / β Glycéro Phosphate 0,6
 - o CS / β GP 0,8
 - o CS / β GP 1.0
 - o CS / β GP 1.2

Protocole chirurgical

Les solutions sont préparées avec l'ajout de β -glycérophosphate à des concentrations croissantes de 0.6 ; 0.8 ; 1.0 et 1.2 g/mol. Les implants sont réticulés et calibrés pour une taille de 10*10*3 mm. 2 poches sub-cutanées dorsales sont créées et les échantillons de Cs ou CS- β GP sont implantés, on suture.

Les rats sont sacrifiés en deux temps à 2 et 4 semaines

Analyse

In vitro, on teste l'attachement cellulaire, la prolifération et la différenciation ostéoblastique initiale par la mesure de l'activité de la phosphatase alcaline. Les échantillons sont analysés par rayons X et microscopie électronique et subissent un test de traction.

In vivo, une analyse qualitative et quantitative des coupes histologiques en microscopie à contraste de phases inversé.

Résultats

Les changements par l'ajout de β -glycérophosphate diminuent de la résistance à la traction par des liaisons hydrogènes et des interactions électrostatiques, tout en conservant la stabilité structurelle et le rôle de barrière.

L'ajout de β -GP donne une surface rugueuse à la membrane de chitosan, augmente l'hydrophilie et la porosité. Cela confère une augmentation significative ($p < 0.05$) de l'adhérence, la différenciation, la prolifération et la bioactivité cellulaire.

À 2 et 4 semaines les membranes conservent leur forme et sont entourées d'une capsule fibreuse sans infiltration cellulaire ; ce qui est favorable à la stabilité mécanique et au maintien de l'espace pour le NFB.

La membrane de CS/ β -GP a un grand potentiel pour l'application en ROG. Elles sont faciles à fabriquer, biorésorbables, avec une surface rugueuse et poreuse. Elles ont un effet bénéfique sur l'activité cellulaire et le potentiel ostéogénique.

(116) - A comparison of physicochemical properties of sterilized chitosanhydrogel and its applicability in a canine model of periodontalregeneration

S. Zang; G. Dong; B. Peng; J. Xu; Z. Ma; X. Wang; L. Liu; Q. Wang

Carbohydrate Polymers 113 (2014) 240–248

- Cette étude animale a pour but d'évaluer la régénération osseuse et parodontale de différentes solutions de chitosan-PA / GP dans des défauts mandibulaire de furcation de classe III chez le chien
- 1- étude des propriétés de l'hydrogel chitosan : thermosensibilité, réticulation, biodégradation.
- 2- analyse in vitro des solutions de chitosan : culture cellulaire
- 3- analyse in vivo chez le chien : implantation
 - 6 chiens sont sélectionnés et 24 défauts mandibulaires de furcation de classe III sont créés, répartis en 3 groupes :
 - o Chitosan-SA / GP (9: 1) d'hydrogel (n = 8),
 - o Chitosan-PA / GP (9: 1) hydrogel (n = 8),
 - o Contrôle vide négatif (n = 8).

Protocole chirurgical

Les solutions de chitosan-SA / GP et chitosan-PA / GP sont préparées ; La différence entre les solutions étant la stérilisation à l'autoclave du chitosan sous forme de poudre ou de solution.

Les défauts de furcation de classe III sont créés sur les troisièmes et quatrièmes prémolaires mandibulaires bilatérales et les solutions réticulables de chitosan sont implantées.

Les chiens sont sacrifiés à 12 semaines.

Analyse

1- Propriétés de l'hydrogel chitosan : La viscosité a été mesurée en fonction de la température et du temps. La réticulation a été évaluée selon le ratio du poids moléculaire en solution et réticulé. La biodégradation a été étudiée sur 21 jours.

2- Analyse in vitro : une culture cellulaire de 7 jours est réalisée avec un test de la cytotoxicité (méthode MTT) et un test de l'adhérence.

3- analyse in vivo : Une analyse qualitative et quantitative histomorphométrique est réalisée au microscope optique et au microscope électronique à balayage après une coloration au bleu van Gieson Alcian ou à l'Hématoxylin & Eosin. Les paramètres analysés sont la néoformation osseuse et cémentaire et la régénération du ligament parodontale et la réponse inflammatoire.

Résultats

1- Propriétés de l'hydrogel chitosan

Thermosensibilité : Les solutions de chitosan-PA / GP réticulent à une température 37°C et à un pH inférieur (de 6,5 to 6.9). Le temps de réticulation est significativement diminué avec l'augmentation de GP ($p < 0.05$), ainsi que l'augmentation de la viscosité. La réticulation de chitosan-PA / GP est légèrement supérieure au chitosan-SA / GP. La dégradation du chitosan est affectée par la longueur de chaîne, le degré de désacétylation, la densité de réticulation, le pH. La biodégradation est accélérée avec l'augmentation de la concentration en lysozyme.

2- Culture cellulaire

L'adhérence et la prolifération cellulaire sont significativement augmenté en présence des 3 solutions de chitosan. Le chitosan présente donc une biocompatibilité favorable à la régénération tissulaire.

3- Implantation de l'hydrogel de chitosan thermosensible

La NFB et NFC sont significativement augmentées dans les groupes chitosan-SA /GP et chitosan-PA /GP par rapport au contrôle vide (80% de remplissage de la zone de furcation dont 30% d'os néoformé). L'hydrogel chitosan-PA / GP a un effet positif sur la promotion de la régénération tissulaire parodontale dans des défauts de furcation de classe III chez le chien. L'hydrogel thermosensible de chitosan-PA / GP affiche des propriétés physico-chimiques et une biocompatibilité appropriés et représente un candidat prometteur comme échafaudage injectable d'ingénierie tissulaire.

4.3.1.2 - Acide poly lactique PLA

Une membrane biorésorbable à base d'acide poly lactique a été mise au point et commercialisée sous le nom d'Atrisorb®. Nous avons sélectionné 4 études une chez le chien et 6 chez l'homme.

(90) - Initial Study of Guided Tissue Regeneration in Class II Furcation Defects After Use of a Biodegradable Barrier

A. M. Polson, G. L. Southard, R. L. Dunn, A. P. Polson, J. R. Billen, L. L. Laster,

The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry(1995)

- Etude de grade C
- Cette étude clinique a pour but d'évaluer la régénération tissulaire guidée avec l'utilisation d'acide poly lactique comme barrière biodégradable dans des défauts de furcation de classe II au niveau molaire mandibulaire chez l'homme.
- 9 patients ont été sélectionnés (4 femmes et 5 hommes) âgés de 56.2 +/- 8.8 ans en moyenne (de 41 à 66 ans). Les patients présentent un défaut de furcation maxillaire ou mandibulaire vestibulaire ou lingual. Les 9 défauts sont de classe II, de profondeur au sondage supérieure à 5 mm et de profondeur horizontale supérieure à 3 mm.

Protocole chirurgical

Une phase hygiénique a été effectuée comprenant un détartrage et une motivation à l'HBD dans les 2 à 8 semaines précédant la chirurgie.

La chirurgie de GTR débute par un débridement mécanique de la zone de furcation avec une instrumentation manuelle. La barrière Atrisorb® sur mesure (600 à 750 mm d'épaisseur) est ensuite appliquée sur la furcation avec de petites pressions à la périphérie à l'aide d'un applicateur en coton humidifié. La membrane adhère directement à la surface de la couronne, la racine et l'os alvéolaire. Le lambeau est repositionné et suturé avec du fil biorésorbable, qui sera retiré si nécessaire à 1 mois. Le site chirurgical est recouvert d'un pansement parodontal changé toutes les semaines durant 2 à 3 semaines. La maintenance se résume à une cicatrisation douce et une minimalisation de la plaque bactérienne. Les patients doivent faire des bains de bouches de Peridex chlorhexidine gluconate 2 fois par jour en plus des applications topiques après le retrait du pansement parodontal. A 3 mois post chirurgical, le brossage est réintroduit avec une brosse souple et une technique BASS modifiée. De plus un détartrage est réalisé à chaque visite de contrôle toutes les semaines le premier mois puis, à 6 semaines, 2 mois, 10 semaines, 3, 4, 5 et 6 mois.

Analyse

Les paramètres cliniques mesurés sont : PI (indice plaque) GI (indice gingival) CAL verticale (niveau d'attache clinique) et PD (profondeur de poche). De plus la profondeur d'attache horizontale est mesurée, car elle révèle le niveau d'attache horizontale. Toutes ces mesures cliniques révèlent le niveau d'attache parodontale du site de furcation par rapport aux données de référence. Les mesures de base au début de la chirurgie sont refaites à 3, 4 et 6 mois.

Résultats

Les observations cliniques ne rapportent aucun événement indésirable de cicatrisation. A la phase de maintenance, il y a trois types de réponse : la première présente peu ou pas d'inflammation, la seconde donne une inflammation un peu plus importante qui commence à 1 mois et perdure, la troisième est l'apparition d'une inflammation moyenne qui se transforme à 1 mois en tissu de granulation entre la membrane et la racine. Ce tissu de granulation semble déplacer la membrane et est observé chez 3 patients sur 9.

Les données cliniques révèlent une diminution statistiquement différente du POB et de PD ainsi que la perte d'attache à 3 mois ($p < 0.001$) qui se maintient durant la période d'observation.

(91) - Periodontal Healing After Guided Tissue Regeneration With Atrisorb Barriers in Beagle Dogs

Alan M. Polson, G. L. Southard, R. L. Dunn, A. P. Polson, G. L. Vewey, D. D. Swanbom, J. C. Fuifs, P. W. Rodgers

The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry 1995; 15 (6):575-589

- Cette étude animale a pour but d'évaluer la membrane barrière d'Atrisorb® en GTR chez le chien.
- 6 chiens Beagles sont inclus dans l'étude avec des défauts de taille standardisée induits chirurgicalement ou naturellement entraînés par la parodontopathie.
- Pendant 9 et 12 mois

Protocole chirurgical

La profondeur de poche et la perte d'attache sont mesurées préalablement. Un lambeau mucopériostés est levé afin de créer chirurgicalement des défauts de furcation ou de permettre l'accès aux défauts naturellement présent. Ces derniers subissent un surfaçage de la limite coronale à la crête alvéolaire à l'aide de curettes manuelles. Les défauts chirurgicaux mesurent 3 à 4 mm et ne sont pas transfixiants. Ils sont immédiatement recouverts par la membrane barrière, qui est taillée à la forme du défaut. Des pressions sont appliquées à la périphérie. L'adhésion de la membrane se fait directement sur l'os alvéolaire et la racine. Puis on suture le lambeau avec du fil résorbable.

Pour les soins post chirurgicaux, les chiens reçoivent un régime mou, associé à un traitement antibiotique à l'amoxicilline 2g/j pendant 10 jours et antalgique au butorphanol pendant 5 jours. Le retrait des sutures si nécessaire se fait à 3 semaines

La maintenance parodontale est faite pour assurer une cicatrisation douce avec des bains de bouche au Peridex et minimisation de la plaque bactérienne. Le brossage mécanique est repris à 4 mois à la brosse douce (technique BASS).

La réintervention chirurgicale se fait entre 4 et 5 mois, sur 3 défauts naturels et chirurgicaux. On réalise un lambeau muqueux simplement afin de préserver la surface de la racine et les fibres d'attache. On observe une couverture osseuse au niveau de la surface radiculaire et de la région de furcation.

Les chiens sont sacrifiés entre 9 et 12 mois.

Analyse

Des photographies cliniques sont réalisées en pré-opératoire et à la réintervention. Une ROI est déterminée afin de calculer le pourcentage de surface osseuse ;

Une analyse qualitative et quantitative histomorphométrique prend en compte les paramètres suivants :

JEC la jonction email-cément

L'extension la plus apicale de l'épithélium de jonction

L'extension la plus coronale du tissu d'attache conjonctive

L'extension la plus coronale du ciment néoformé sur la surface radiculaire, ainsi que l'épaisseur

La crête de l'os alvéolaire

Résultats

La membrane Atrisorb® est bien tolérée. Seulement 30% des sites présente une inflammation gingivale suivie de la formation de tissu de granulation à long terme. Le pourcentage de recouvrement osseux à la ré-intervention à 4-5 mois est de 100% pour les 3 défauts chirurgicaux et naturels observés. Dans les deux groupes on distingue bien les structures du ligament parodontal et l'os alvéolaire sur les coupes histologiques. La couche de néo ciment est continue en direction coronale. Les fibres parodontales sont observées entre ce néo ciment et l'os alvéolaire et sont orientées.

(7) - Periodontal Regeneration in Naturally Occurring Class II Furcation Defects in Beagle Dogs After Guided Tissue Regeneration With Bioabsorbable Barriers

G. Bogle, S. Garretti, N. H. Stoller, D. D. Swanbom, J. C. Fulfs, P. W. Rodger, S. Whitman, R. L. Dunn, G. Lee Southard, A. M. Polson

Journal of Periodontology 1997;68:536-544.

- Cette étude animale a pour but d'évaluer les réponses histologie de guérison après l'utilisation d'acide poly lactique barrière pour traiter les défauts de furcation de classe II chez le chien Beagle. Le deuxième objectif était d'évaluer la biodégradation de la barrière à 6 mois.
- 6 chiens Beagles et 16 sites de furcation (8 de contrôle vide et 8 expérimentales)
- Pendant 6 mois

Protocole chirurgical

Les furcations et les surfaces radiculaires exposées ont été soigneusement débridées à l'aide d'ultrasons et d'instrument manuels. Dans les sites expérimentaux une barrière personnalisé 675 µ d'épaisseur a été formée et installée pour couvrir les défauts. La membrane de GTR a été placée de manière à dépassée de 3 mm en apical du défaut et à recouvrir la JEC (jonction émail-cément). Les lambeaux chirurgicaux ont été remplacés coronalement à la JEC et fixés avec des sutures biorésorbables. Après la chirurgie, les animaux ont reçu un régime doux et un traitement antibiotique à l'amoxicilline 200 mg deux fois par jour (par voie orale) et antalgique durant 5 jours, en association avec une application topique de chlorexidine 3 fois par semaine. Les animaux ont été examinés quotidiennement pendant les 2 premières semaines après la chirurgie, puis trois fois par semaines. A cette occasion un brossage ultra doux a été effectué à partir de 2 mois. Les animaux ont été sacrifiés à 6 mois.

Analyse

Les échantillons ont été préparés pour l'évaluation histologique et colorés à l'Hématoxyline & Eosine ou au Trichrome de Masson. Les analyses ont été effectuées en utilisant des coupes

histométrique de 6 µmen série dans le plan bucco-lingual, correspondant à la mesure de bucco-lingual de la furcation. Toutes les mesures ont été effectuées à partir des repères histologies appropriées:

- 1) la jonction émail-cément;
- 2) la hauteur de furcation buccale
- 3) la hauteur de nouveau cément sur la surface de la racine dans l'espace de furcation;
- 4) la hauteur de l'os alvéolaire dans l'espace de furcation
- 5) la hauteur de défaut linguale de l'épithélium de jonction à la jonction émail-cément.

De plus, les coupes ont été également évaluées afin de déterminer s'il y avait de la membrane résiduelle dans le tissu et de l'épithélium associé à la réponse de cicatrisation autour de la membrane résiduelle.

Résultats

Au niveau clinique, il n'y a pas d'inflammation post opératoire excessive. Des déplacements de membrane ont été observés sur certains sites et 3 des 8 sites expérimentaux présentent un tissu de granulation entre la membrane et la surface de la racine, apparu entre 2 et 3 mois.

La régénération parodontale est visible sur tous les sites expérimentaux, avec une moyenne de néo formation osseuse de 77% et de cément de 94% vers la JEC. Une régénération parodontale a été démontrée dans 71% des sites expérimentaux et 14% des sites de contrôle après 6 mois de cicatrisation. Il ya une augmentation significative de la néoformation osseuse et cémentaire dans les sites traités avec des membranes barrière au PLA. De plus aucune réaction inflammatoire excessive ni résidu de membrane n'est observée, ce qui confirme la biocompatibilité et la biorésorbabilité du PLA.

(35) - Comparison of a Bioabsorbable GTR Barrier to a Non-Absorbable Barrier in Treating Human Class II Furcation Defects. A Multi-Center Parallel Design Randomized Single-Blind Trial

S. Garrett, A. M. Polson, N. H. Stoller, C. L. Drisko, J. G. Caton, C. Q. Harrold, G. Bogle, H. Greenwell, R. A. Lowenguth, S.P. Duke, T. A. DeRouen*

Journal of Periodontology 1997;68:667-675.

- Etude de grade B
- Cette étude clinique a pour but de comparer le traitement de défauts de furcation de classe II en régénération tissulaire avec une nouvelle barrière à base d'acide poly lactique biorésorbable (test) ou d'une barrière non résorbable e-PTFE (contrôle).
- 130 patients (78 femmes et 52 hommes) ont été sélectionnés, et 112 molaires mandibulaires et 18 molaires maxillaires ont été retenues, réparties en 66 sites test et 64 sites contrôles.

Les patients sélectionnés devraient présenter un défaut de furcation de classe II au niveau de la première ou deuxième molaire maxillaire ou mandibulaire, avec une perte d'attache d'au moins 3 mm et une profondeur au sondage supérieure à 5 mm.

Pendant 12 mois

Protocole chirurgical

Les patients ont suivi un traitement initial comprenant une motivation à HBD (Hygiène Bucco Dentaire) et un détartrage suivi d'un surfaçage radiculaire, 6 à 8 semaines avant la chirurgie. Les défauts ont été débridés et surfacés à l'aide d'ultrasons et d'instruments manuels. Les membranes ont été placées sur les défauts selon les protocoles indiqués par les fabricants. Les membranes sont taillées à la forme du défaut. La membrane de ePTFE (contrôle) est fixée avec des sutures résorbables, alors que la PLA est collée directement à la couronne, la surface des racines et de l'os. Le lambeau est remplacé et suturé. Un pansement parodontal a été appliqué sur la plaie durant 2 à 4 semaines. Un traitement post opératoire de 100 mg de Doxycycline pendant 13 jours. La maintenance consiste en des rinçages à la chlorexidine 2 fois par jour pour minimiser la plaque bactérienne. Le brossage mécanique reprend après 3 mois. Les visites de contrôles sont hebdomadaires au premier mois puis à 6 semaine, à 2 mois, à 10 semaines et tous les mois à partir du troisième mois jusqu'à un an.

Analyse

Les paramètres cliniques évalués étaient le changement dans le niveau d'attache vertical (VAL), le niveau d'attache horizontale (HAL), la profondeur de sondage (PD), et l'emplacement de la gencive marginale (REC).

Résultats

L'évaluation des données de sécurité indiqué aucune différence significative entre les traitements d'essai et de contrôle, mais il y avait une forte tendance pour le groupe de contrôle d'avoir un abcès plus postopératoire ou suppuration que les sites de test.

A 12 mois, il y a une amélioration de tous les paramètres cliniques sauf pour la récession gingivale. Cliniquement et statistiquement, il n'y avait aucune différence dans les résultats entre ces groupes dans l'une des variables de résultats cliniques (VAL, HAL, PD, REC).

(94) - Polymer-assisted regenerative therapy : case report of 22 consecutively treated periodontal defect with a novel combined surgical approach

P. S. Rosen and M. A. Reynolds

Journal of Periodontology 1999;70:554-561

- Etude de grade C
- Cet article est un rapport de 22 cas cliniques sur le traitement de défauts intra osseux et des lésions de furcation chez l'homme avec une nouvelle approche chirurgicale combinant une greffe osseuse de DFDBA à une membrane biorésorbable d'acide poly DL lactique.
- 18 patients ont été sélectionnés, avec une moyenne d'âge de 45.1 ans, pour un total de 22 lésions.

Protocole chirurgical

Un ajustement occlusal a été réalisé et une contention a été posée pour maintenir les dents à mobilité excessive.

Les mesures préopératoires ont été effectuées, à l'aide d'une sonde parodontale et d'une sonde de Nabers. La profondeur de poche PD et le niveau d'attache clinique sont les paramètres examinés, ainsi que la fermeture du défaut de furcation.

Les patients, qui ont reçu une thérapeutique parodontale initiale (avec motivation à l'HBD), effectuent un bain de bouche à la chlorexidine à 0.12%. Les défauts sont minutieusement débridés et les racines surfacées aux ultrasons et instruments manuels. Les défauts sont catégorisés puis comblés avec du DFDBA mélangé à des sulfates de calcium et de la tétracycline. L'hydrogel est ensuite appliqué directement sur le DFDBA puis aspergé d'eau stérile durant 30 secondes. Tout le défaut est recouvert. Le lambeau est repositionné et suturé de manière à entièrement recouvrir le défaut ou la furcation.

La prescription post opératoire comprend des antibiotiques à l'amoxicilline 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours et des bains de bouche à la chlorexidine 2 fois par jour pendant 30 jours. Instruction de brossage souple du site opératoire. Les sutures sont retirées à la première ou seconde visite.

Le suivi post opératoire se fait tous les 7 à 10 jours durant les deux premiers mois, puis une fois par mois jusqu'à 6 mois. Les patients reçoivent un détartrage avec polissage et une re-motivation à HDB.

Parmi les 4 patients exclus, une membrane à migrer, et les autres n'ont pas effectué le suivi post opératoire.

Analyse

L'analyse de la régénération est clinique à travers les mesures de PD et CAL.

Résultats

17 défauts intra osseux : Les résultats montrent un gain d'attache de 4.4 +/- 1.5 mm pour CAL et une réduction de 5.0 +/- 1.8 pour PD.

5 défauts de furcation maxillaires et mandibulaires de classe II sauf un mandibulaire de classe III.

3 défauts de furcation sont complètement fermés, un défaut est réduit à une classe I et la classe III est restée au même niveau

Cette approche de combinaison chirurgicale dans des lésions intra osseuses montre des résultats favorables, avec un gain moyen de 50% pour le CAL par rapport aux données de base. La moyenne de PD à 6 mois est réduite de 60.2% c'est-à-dire de supérieure ou égale à 5 mm. Cette étude de cas présente des résultats encourageants et ouvre des pistes pour de futures investigations comparatives et sur le long terme.

(14) - Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in treatment of intrabony defect in human.

PM. Camargo, V. Lekovic, M. Weinlaender, N. Vasilic, M. Madzarevic, EB. Kenney

Journal of Periodontal Research (2002)

- Etude de grade B

- Cette étude clinique a pour but de comparer l'efficacité de comblement de défauts intra-osseux à avec une association de PRP/BPBM/GTR (Palet Rich Plasma / Bovin Porous Bone Minéral / Guided Tissue Regeneration) ou PLA/GTR (acide Poly Lactique / Guided Tissue Regeneration)
- 18 patients soit 12 paires de défauts inter proximaux,

Les patients sont sélectionnés selon des critères d'inclusions (2 défauts inter proximaux avec PD > 6mm après traitement initial) et des critères d'exclusions (maladie systémique, faiblesse du système immunitaire, grossesse ou allaitement, prise de médicament avec effet d'hypertrophie gingivale, allergie médicamenteuse).

- durant 3 à 6 mois.

Avant la chirurgie :

Les patient ont suivi un traitement initial comprenant une motivation à HBD (Hygiène Bucco Dentaire) et un détartrage suivi d'un surfaçage radiculaire, associé à un ajustement occlusal si nécessaire. A la réévaluation parodontale au bout de 6 à 8 semaines, les sites inter proximaux sont validés.

Récolte de PRP par prise de sang et centrifugation

Fabrication d'une cale occlusale de positionnement en résine acrylique avec rainures de positionnement de la sonde parodontale et marquage des mesures de base.

Mesure pré-opératoire : PLI (Indice de Plaque), index de sillon gingival, PD(deep Pocket), GR (gingival Recession), Cal (niveau de fixation relatif)

Protocole chirurgical

Les défauts reçoivent une détersion complète, avec un détartrage et un surfaçage radiculaire avec des curettes manuelles et des ultrasons. On effectue les mesures avec la cale résine et sonde parodontale: PD, CAL et hauteur de crête alvéolaire par rapport à la base de la cale.

Les défauts sont comblés avec PRP/BPBM/GTR ou PLA/GTR. Le lambeau est suturé. En postopératoire, les patients reçoivent des antibiotiques à la Pénicilline (14j) et un bain de bouche à laChlorexidine(14 semaines), ave de l'Ibuprofène 800mg si nécessaire.

Les sutures sont retirées à 1 semaine et la plaie est rincée à la Chlorexidine, tandis que l'hygiène inter dentaire est reprise à 2 semaines. On pose une contention si la mobilité est supérieure à 1.

On effectue un contrôle toutes les semaines jusqu'à 1 mois, puis à 3 et 6 mois. A cette occasion on fait une re-motivation à HBD et un retrait de la plaque si nécessaire.

Analyse

On réalise une analyse clinique qualitative et quantitative, avec l'aide de la cale en résine, à la ré-intervention à 6 mois. On répète toutes les mesures cliniques dans les mêmes conditions et retrait de tous les tissus mous dans les défauts

Résultats

Les deux traitements montrent une réduction significative de la profondeur de poche et une augmentation significative du gain d'attache par rapport aux valeurs de bases

On remarque une baisse de la récession gingivale ainsi qu'une diminution de l'indice de plaque et de saignement au sondage dans les deux groupes, mais sans différence significative.

Toutes les différences entre les deux groupes sont significatives par rapport aux mesures de base et on note que le Groupe I PRP/BPBM/GTR est supérieur au Groupe II PLA/GTR.

Le PRP / BPBM semble être efficace dans la promotion de la résolution clinique de défauts intra-osseux chez les patients atteints de parodontite sévère.

(2) - Evaluation of a poly-L-lactic acid membrane and membrane fixing pin for guided tissue regeneration on bone defects in dogs

Y. Amano; M. Ota; K. Sekiguchi; Y. Shubukawa; S. Yamada.

Oral Surgery, Oral Medecin, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics (2004)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer l'utilité d'un acide poly-L-lactique avec ou sans fixation de broches, utilisée en combinaison avec la régénération osseuse guidée, sur défauts osseux chez le chien Beagles.
- 8 chiens sont sélectionnés, on réalise 32 défauts intra osseux au niveau des deuxième et quatrième prémolaires mandibulaires, répartis en 3 groupes :
 - o Groupe I: un défaut couvert par membrane test PLLA (Acide Poly L-Lactique) et fixée par des broches de fixation.
 - o Groupe II: défaut couvert par membrane test, sans broches de fixation.
 - o Groupe témoin aucune membrane contrôle vide.

Protocole chirurgical

Chirurgie 1 : extraction de toutes les prémolaires mandibulaires.

Pour le traitement postopératoire les chiens reçoivent des antibiotiques de pénicillines et régime mou et on laisse 12 semaines de cicatrisation.

Chirurgie 2 : On créé des défauts osseux (hauteur 5 * longueur M-D 8 * largeur 3mm) au niveau de PM 2 et PM 4 bilatéral. On recouvre les défauts avec une membrane PLLA groupe I avec une fixation de membrane (qui a une marge supérieure à 1mm du défaut et groupe II sans fixation. Le groupe III contrôle est vide sur le côté controlatéral. On pose des clous de fixation dans l'os (hors défaut) des groupes II et III pour marquer d'analyse statistique

Les chiens sont Sacrifiés en 2 temps à 24 et 36 semaines

Analyse

On effectue des coupes de 5µm dans le sens V-L et des colorations H&E ou tétra CHROM de Masson. On réalise une analyse qualitative et quantitative radiologique pré et postopératoire et histomorphométrique des coupes. On calcule les pourcentages de chaque type de tissu principal (NFB, tissus ostéoïde et tissu fibreux) / rapport à ROI (Region of interest, la zone du défaut)

Résultats

La dégradation et la résorption de la membrane de test n'a pas été observée à 24 semaines, mais à 36 semaines.

A 24 et 36 semaines, la plupart des défauts du groupe I étaient complètement fermé avec de l'os néoformé (NFB), tandis que dans les défauts de contrôle, seule une petite quantité d'os nouveau été observée à la partie inférieure des défauts osseux.

Après 36 semaines, le pourcentage de volume d'os nouveau (62,2%) dans l'espace situé sous l'axe membrane et la membrane essai fixation (Groupe I) était supérieure à celle sans fixation de la

membrane de broche 53,2% (groupe II), tandis que seulement 43,9% de la zone de défaut dans le groupe témoin a été remplie avec de l'os nouveau.

Les résultats de cette étude montrent que la membrane d'acide poly-L-lactique avec ou sans fixation permet la régénération osseuse qui peut être assurée par l'exclusion des tissus mous avoisinants de la zone de la plaie.

(46) - Polymer-assisted regeneration therapy with Atrisorb barriers in human periodontal intrabony defects

Hou L-T, Yan J-J, Tsai AY-M, Lao C-S, Lin S-J, Liu C-M

Journal of Clinical Periodontology(2004)

- Etude de garde B
- Cette étude clinique a pour but de comparer les résultats cliniques de GTR de défauts osseux parodontaux avec des membranes biorésorbables Atrisorb ou Resolut
- 30 patients (23 hommes et 7 femmes) avec parodontite modérée à sévère et 40 défauts (22 Atrisorb et 18 Résolut)

Critères d'inclusions pas plus de 3 défauts par patient et indice de O'Leary<15%

Protocole chirurgical

Après un traitement parodontal initial un surfaçage est effectué, puis un conditionnement radiculaire à l'acide citrique. Les défauts sont comblés par une allogreffe osseuse lyophilisée déminéralisée DFDBA et recouvert par une membrane ATRISORB ou RESOLUT. Le lambeau est suturé. Un traitement postopératoire est prescrit à base d'antibiotique de Minocins (200mg pendant 2 semaines) et de bain de bouche à la chlorhexidine à 0,1% pendant 6-8 semaines. Les sutures sont retirées à 1 ou 3 semaines postopératoires. Il n'y aura pas de brossage des sites opératoires durant 8 semaines. Le contrôle postopératoire se fait chaque semaine le premier mois, puis toutes les 2 semaines au deuxième et troisième mois. Après 3 mois, les patients sont rappelés tous les 2-3 mois pour une séance de maintenance.

Analyse

Une analyse radiologique est réalisée à différents temps opératoires : pré-op et à 3 et 6 mois

Après une vérification de l'exposition de membrane, des mesures cliniques sont relevées : PD, CAL, GR, PLI et GI.

Résultats

Atrisorb montre une amélioration de la PD et de CAL similaire au groupe Resolut, sans différence significative. Atrisorb et Resolut montrent une amélioration significative des indices clinique PLI et GI par rapport aux mesures de base. Le taux d'exposition de membrane d'Atrisorb à 23% est inférieur à celui de Resolut 39%, mais sans différence significative (p=0,279)

La membrane résorbable Atrisorb montre une GTR évidente sur les sites traités à 6 mois, mais les résultats sont semblables à la membrane Résolut et nécessite une investigation à long terme.

(17) - Comparison of the proliferative activity in gingival epithelium after surgical treatments of intrabony defects with bioactive glass and bioabsorbable membrane

B. O. Cetinkaya, G. C. Keles, Bulent Ayas, O. Aydin, T. Kirtiloglu, G. Acikgoz

Clinical Oral Investigation (2007)

- Etude de grade C
- Cette étude clinique a pour but d'évaluer la prolifération de l'épithélium dans la GTR de défauts parodontaux. Les défauts sont comblés avec une greffe de verre bioactif et une membrane biorésorbable à base d'acide poly lactique
- 10 patients (6 femmes et 4 hommes) avec des signes radiologique de perte osseuse ; 20 défauts intra osseux

Protocole chirurgical

Les reçoivent tout d'abord un traitement parodontal initial comprenant une motivation à l'HBD, un détartrage et un surfaçage, avec un ajustement occlusal. La réévaluation se fait à 4-6 semaines. Après le retrait des tissus de granulation et un surfaçage aux ultrasons, les défauts sont comblés avec une greffe de bioverres Perio Glass (BG). Puis ils ont recouvert par une membrane biorésorbable ATRISORB (BM) Le lambeau est suturé. Le traitement post opératoire comprend des bains de bouche à la Chlorexidine à 0.2% 2 fois par jour pendant 2 semaines. Le retrait des sutures se fait à 1 semaine postopératoire. Les rendez-vous de contrôle se font toutes les 2 semaines durant 12 semaines. A cette occasion un détartrage et une motivation à l'HBD ont réalisés.

Analyse

Des radiographie pré et post opératoire sont prises et des mesures cliniques : PD, CAL, PLI et GI. Puis une analyse qualitative et quantitative histomorphologique d'un prélèvement gingival est effectuée.

Résultats

PD est significativement diminuées et CAL est augmenté dans les 2 groupes ($p < 0.01$)

Les résultats de BM sont supérieurs au groupe BG.

Le nombre de cellules inflammatoire est diminué significativement à 12 semaines dans les 2 groupes ($p < 0.01$), mais sans différence significative entre les 2 groupes.

La prolifération cellulaire est augmentée après le traitement par bioverre et à un taux supérieur par rapport au traitement avec la membrane biorésorbable.

La membrane Atrisorb semble être efficace dans la prévention de la croissance des tissus gingivaux dans les défauts, mais nécessite d'autres études.

(83) - Periodontal healing following reconstructive surgery: effect of guided tissue regeneration using a bioresorbable barrier device when combined with autogenous bone grafting. A randomized controlled clinical trial

P. Nygaard-Østby; V. Bakke; O. Nesdal; H.K. Nilssen; C. Susin; UME Wikesjö.

Journal of Clinical Periodontology (2008)

- Etude de grade B
- Cette étude clinique a pour but d'évaluer l'effet adjuvant de la régénération tissulaire guidée (GTR) en utilisant un (PLA) dispositif de barrière d'acide polylactique biorésorbable lorsqu'il est combiné avec greffe osseuse autogène dans le traitement de défauts parodontaux profonds intra-osseux.
- 40 patients, dont 20 femmes; d'âge moyen de 53 ans, non-fumeurs et en bonne santé générale.

La sélection des patients s'est faite selon des critères :

→ d'inclusion : la présence d'un défaut intra-osseux inter-proximale associée avec une profondeur (crête -fond du défautalvéolaire) de >4 mm, telle que mesurée avec une sonde au cours de la chirurgie.

→ d'exclusion : sites liés à concavités radiculaires / sillons ou des défauts de furcation ont été exclus.

- 20 sujets par groupe, un défaut intra-osseux a reçu :
 - o Une GTR utilisant le dispositif biorésorbable PLA barrière (Atrisorbs), combiné avec greffe osseuse autogène.
 - o Une greffe osseuse solo (contrôle).

Les patients avaient terminé le traitement parodontal base, y compris mise à l'échelle, le surfaçage radiculaire, et la formation d'hygiène buccale au moment de l'inscription environ 3 semaines avant les interventions chirurgicales. Ils ont tous montré des normes élevées d'hygiène buccale.

Protocole chirurgical

Les patients ont terminé le traitement parodontal base (motivation à l'HBD, détartrage et surfaçage). Le tissu de granulation est supprimé et un surfaçage radiculaire est réalisé. La greffe osseuse autogène est récoltée à partir de la zone du menton. Après un broyage la greffe est implantée en comblement de défaut intra-osseux. Dans les sites de défauts GTR, un dispositif préparé au fauteuil de PLA barrière biorésorbable (Atrisorbs®), avec une marge de 3mm, a été placée sur le défaut pour couvrir la greffe osseuse autogène. Les sites de contrôle ont reçu l'autogreffe osseuse solo. Le lambeau est suturé.

Les soins postopératoires comprennent la prescription d'antibiotiques d'amoxicilline (500 mg; 2 fois par jour) et de l'ibuprofène (400 mg; 4 fois par jour) pendant 10 jours. Un pansement parodontal a été utilisé la première semaine postopératoire, en association avec des bains de bouches à la Chlorexidine 0.12% 3 fois par jour et sans brossage des sites chirurgicaux jusqu'à l'enlèvement de suture à 3 semaines post-chirurgie.

Le contrôle et la maintenance sont faits à 3, 6 et 9 mois, au cours desquels on réalise une motivation à HBD et un détartrage avec un polissage.

Analyse

Des photographies et des radiographiques ont été réalisées après le traitement initial et aux contrôles à 3, 6 et 9 mois après la chirurgie.

Les mesures cliniques suivantes sont effectuées: PLI et GI (normes d'hygiène buccale et de santé gingivale), BOP, CAL, GR, PD et la mobilité de la dent.

Les enregistrements ont été réalisés à l'aide d'une sonde parodontale au mm près en 6 sites par dent (au mésio-buccale, mi-buccale, disto-buccale, disto-linguale, mi-linguale, et les aspects mésio-lingual)

Résultats

89% des barrières de PLA a été exposé dans les 3 semaines suivant la chirurgie.

Pour les groupes de GTR PLA et Groupe de greffe autologue seule, il y a une réduction significative de profondeur de sondage, et un gain de niveau de fixation, et un comblement osseux a été observés pour la GTR et le contrôle les sites, à ($p < 0.02$).

On observe donc une différence significative par rapport aux données de base, mais il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les protocoles de traitement.

Les résultats suggèrent que GTR utilisant le dispositif de barrière PLA biorésorbable ne fournit pas une valeur supplémentaire à la chirurgie reconstructive, y compris la greffe osseuse autogène dans les défauts parodontaux intra-osseux.

4.3.1.3 - Polyéthylène glycol

Concernant la membrane hydrogel synthétique à base de PEG, un nombre de 7 articles a été trouvé concernant son utilisation en régénération en association avec les substituts osseux. Ces articles rapportent 6 études animales chez le rat (2), le lapin (1), le cochon (1) et le chien (2) et une étude chez l'homme. Ces études sont validées par le comité d'éthique vétérinaire et les protocoles suivent les procédures établies. Les attributions des traitements test ou contrôle sont attribué par randomisation. Ces études sont d'une valeur scientifique de garde B.

(58) - Evaluation of an in situ formed synthetic hydrogel as a biodegradable membrane for guided bone regeneration

R. E. Jung; R. Zwahlen; F. E. Weber; A. Molenberg; G. H. van Lenthe; C. H. F. Hämmerle

Clinical Oral Implant Research (2006)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer une membrane au PEG dans le comblement de défauts crâniens dans l'os pariétal et frontal chez le lapin
- 8 lapins sont inclus dans l'étude et 32 défauts de 6 mm de profondeur sont étudiés

Protocole chirurgical

Des défauts de 6 mm de diamètre sont créés sur les os frontal et pariétal. Chaque lapin reçoit 4 comblements de BCP, recouvert avec une membrane PEG ou e-PTFE, ou un contrôle est laissé sans membrane. Après 4 semaines de cicatrisation, les lapins sont sacrifiés et les prélèvements reçoivent une préparation histologique.

Analyse

Une analyse qualitative et quantitative est réalisée à l'aide d'images de micro scanner et d'observations histomorphométriques.

Résultats

On observe des restes de biomatériaux de greffe et persistance de PEG, et une néoformation osseuse centripète. Les volumes osseux, obtenus après 4 semaines, sont comparés. Les deux membranes ont permis d'obtenir des quantités égales d'os. La membrane PEG possède les propriétés de gélation in situ nécessaires en GBR la membrane au PEG est seulement adaptée à l'os environnant les défauts. Ainsi, la membrane au PEG remplit tous les critères d'une membrane pour ROG en respectant la stabilité des cellules au niveau de la zone de régénération.

(110) - A novel, tissue occlusive poly(ethylene glycol) hydrogel material

S. Wechsler; D. Fehr; A. Molenberg; G. Raeber; J. C. Schense; F. E. Weber

Journal of Biomedical materials research A (2008)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer la fonction barrière d'une membrane de PEG modifié ou pas par du CMC sur des éponges d'alcool polyvinylique mélangées à de la fibrine. Ces modèles ont été implantées dans des poches sub-cutanées dorsales chez le rat.
- 14 rats sont sélectionnés pour une implantation de 40 éponges

Protocole chirurgical

Les implants sont préparés avec des éponges d'acide polyvinylique avec fibrine (3 mm de diamètre et de 3 mm de profondeur). Puis, ils sont entouré de PEG avec ou sans modification par CMC pour les tests. Des implants ne sont pas entourés pour le contrôle. Des tests de reproductibilité et analyse de la rhéologie avec ou sans CMC sont effectués au préalable.

Les rats reçoivent dans 4 poches sub-cutanées, 3 implants test PEG et PEG-CMC et dans la dernière poche 2 implants PVA contrôle.

Les rats sont sacrifiés à 1 mois puis 4-3 mois et le reste à 7 mois et les prélèvements reçoivent une préparation histologique avec séparation de noyau et immunohistochimique anti-DC68 en direction des macrophages.

Analyse

Une analyse qualitative et quantitative est réalisée dans un premier temps au micro scanner avec VOI et dans un second temps sur coupes histomorphométriques

Résultats

L'analyse histologique a révélé la prévention de la pénétration cellulaire jusqu'à 16 semaines ou 4 mois. Le PEG membrane est donc une bonne barrière d'occlusion cellulaire et commence à se biodégrader à partir de 6 mois.

(44) - Biodegradation of different synthetic hydrogels made of polyethylene glycol hydrogel/RGD-peptide modifications: an immunohistochemical study in rats

M. Herten; R. E. Jung; D. Ferrari; D. Rothamel; V. Golubovic; A. Molenberg; C. H. F. Hämmerle; J. Becker; F. Schwarz

Clinical Oral Implant Research (2008)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer la biodégradation d'un hydrogel PEG modifié ou pas par un peptide RGD (Arginine-Glycine-Asparagine) en comparaison à une membrane collagène dans une implantation sub-cutanée chez le rat.
- 6 rats albinos sont sélectionnés, sur lesquels 24 implants sont posés.

Les implants sont préparés :

le PEG 1 comprend un mélange de PEG thiol et PEG acrylate

le PEG 2 comprend un mélange de PEG thiol et de PEG acrylate modifié par un peptide RGD

Les PEG sont modifiés par l'ajout de CMC pour améliorer la viscosité.

Protocole chirurgical

Après la création de 4 poches sub-cutanées dorsales, les 24 implants test PEG 1 et PEG 2 et contrôle collagène sont placés.

Les 24 implants en 6 groupes de sacrifice à 1, 2, 4, 8, 16 et 24 semaines et les prélèvements reçoivent une préparation histologique.

Analyse

Une analyse qualitative et quantitative est réalisée en histomorphométries et immunohistochimie pour une investigation de la dégradation.

Résultats

Le PEG est hautement biocompatible et ne perturbe pas de l'intégration tissulaire initiale. La résistance à la biodégradation de PEG1 est supérieure au collagène et l'ajout d'un peptide RGD ne retarde pas la biodégradation au contraire il l'accélère. Le PEG1 montre une apparition de cellules géantes à 8 semaines et la formation d'une capsule, qui commence à se dégrader à 6 mois.

(105) - Evaluation of a new biodegradable membrane to prevent gingival ingrowth into mandibular bone defects in minipigs

D. S. Thoma; G-A. Hälg; M. M. Dard; R. Seibl; C. H. F. Hämmerle; R. E. Jung

Clinical Oral Implant Research (2009)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer la membrane PEG sur l'invagination des tissus mous dans le comblement de défauts intra-osseux post extractionnels sur des prémolaires mandibulaires chez le petit cochon.
- 16 cochons sont sélectionnés et 64 défauts intra-osseux sont créés, répartis en 4 groupes:
 - o PEG + éponge de collagène
 - o PLA + éponge de collagène
 - o Eponge de collagène seul
 - o Contrôle vide.

Protocole chirurgical

Il y a deux temps chirurgicaux :

- Chirurgie 1: extraction a traumatique bilatérale de toutes les prémolaires mandibulaires
- Chirurgie 2: création des défauts standardisés (10mm de profondeur). Le comblement se fait avec des éponges de collagène. On recouvre de membrane PEG ou de PLA.

Les animaux sont sacrifiés en 3 temps: à 10j pour 5 cochons, un deuxième groupe de 5 cochons à 21j et à 2 mois les 6 derniers cochons.

Analyse

L'évaluation de l'invagination des tissus mous et de la néoformation osseuse se fait par une analyse qualitative et quantitative des radiographies et des coupes histologiques.

Résultats

On observe une néo formation osseuse sans différence significative entre les groupes. Il existe une différence significative entre le PEG et le contrôle (PEG > Contrôle, $p < 0,05$). Le PEG prévient l'invagination des tissus mous de manière similaire au PLA. Le PEG confirme sa capacité à maintenir l'espace et à prévenir l'invagination des tissus mous, un critère de plus pour valider le PEG comme membrane de GBR.

(104) - Evaluation of a biodegradable synthetic hydrogel used as a guided bone regeneration membrane: an experimental study in dogs

D. S. Thoma; M. M. Dard; G-A. Hälg; C. F. Ramel; C. H. F. Hämmerle; R. E. Jung

Clinical Oral Implant Research (2012)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer si la membrane de PEG maintient ou pas le volume de greffe osseuse au-delà du temps et contribue à la préservation des contours rigides en utilisant les principes de ROG, et de comparer ces données avec une membrane synthétique commerciale au PGA-TMC chez le chien.
- 18 chiens sont sélectionnés et 36 défauts sont créés, répartis en 4 groupes :
 - o PEG + DBBM
 - o PGA-TMC (Triméthylène Carbonate) + DBBM
 - o DBBM seul
 - o Contrôle vide

Protocole chirurgical

Le mélange de PEG thiol et acrylate est préparé avec un ajout de CMC pour augmenter la viscosité.

- Chirurgie 1 extraction des 4 prémolaires et 1ère molaire D et G mandibulaire.
- Chirurgie 2 : création de défauts (10mm de long * 5mm de large * 6mm de profondeur) à droite et à gauche et comblement avec DBBM puis les différentes membranes PEG, PLA, collagène ou laissés vide.

Les animaux sont sacrifiés en 3 temps: un premier groupe de 5 chiens à 1 jour comme données de référence, puis un deuxième groupe 7 chiens à 4 semaines et le dernier groupe de 7 chiens à 16 semaines.

Analyse

Une analyse qualitative et quantitative est réalisée par spectroscope avec des VOI et sur de coupes histomorphométriques. On calcul de l'air de greffe osseuse et de néoformation osseuse avec la prise compte des paramètres suivants : substitut osseux présence et dégradation, néoformation osseuse, dégradation de membrane et résidus, invagination des tissus mous.

Résultats

Il existe des différences significatives ; le PEG est supérieur au contrôle et le PEG est supérieur au DBBM seul. A 4 et 16 semaine la néoformation osseuse est plus importante dans PEG > PGA-TMC > DBBM > CTL. L'association de PEG membrane et DBBM est capable de maintenir le volume de greffe osseuse plus longtemps que le contrôle et à un temps adapter pour la régénération osseuse.

Le PEG membrane associé aux DBBM est la méthode la effective pour préserver les contours rigides. Au cours de toutes ces études les PEG membrane à valider tous les critères d'une membrane de GBR. Il reste à évaluer cette membrane PEG en clinique et ainsi vérifier si les résultats trouvés chez l'animal sont transposables chez l'homme.

(76) - Influence of two barrier membranes on staged guided bone regeneration and osseointegration of titanium implants in dogs. Part 2: augmentation using bone graft substitutes

I. Mihatovic; J. Becker; V. Golubovic; A. Hegewald; F. Schwarz

Clinical Oral Implant Research (2012)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer l'influence de deux membranes PEG et PGA-TMC dans le comblement de défauts péri-implantaires mandibulaire et l'ostéointégration implantaire chez le chien.
- 6 chiens sont sélectionnés et 24 défauts sont créés, répartis en 4 groupes :
 - o PEG + NBM (Natural Bone Mineral)
 - o PEG + SBC (Phosphate de Calcium Biphase)
 - o PGA-TMC + NBM

- PGA-TMC + SBC.

Protocole chirurgical

Le mélange de PEG thiol et acrylate est préparé avec un ajout de CMC pour augmenter la viscosité.

- Chirurgie 1 :extraction a traumatiques en préservant les crêtes osseuses des 3 prémolaires et 2 molaires droite et gauche maxillaire et mandibulaire
- Chirurgie 2 :après 10j de cicatrisation, les défauts sont comblésavec NBM ou SBC (deux substituts osseux différents) et recouvert de membrane PEG ou PGA-TMC.
- Chirurgie 3 après 8 semaines pose d'implants titane.

A 8 + 2 semaines, soit 2 mois et demie les chiens sont sacrifiés.

Analyse

Une analyse qualitative et quantitative est réalisée par histomorphométrie avec un calcul de l'air de tissu minéralisé et du BIC.

Résultats

Toutes les investigations supportent la régénération osseuse et conduisent à une ostéointégration de l'implant

Le PEG membrane semble efficace dans le comblement de défauts péri-implantaires en association avec des substituts osseux.

(56) - A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants

R. E. Jung; G-A. Hälg; D. S. Thoma; C. H. F. Hämmerle

Clinical Oral Implant Research (2009)

- Etude de grade B
- Cette étude clinique a pour but de comparer l'utilisation d'une membrane biorésorbable à base d'hydrogel synthétique PEG ou à base de Collagène en association à une greffe osseuse bovine dans le comblement de défauts péri-implantaires chez l'homme.
- 37 patients hommes et femmes sont sélectionnés et présentent un édentement postérieur maxillaire ou mandibulaire avec un défaut osseux.
- 37 défauts sont inclus dans l'étude, répartis en 2 groupes :
 - Test PEG de 19 sites
 - Contrôle Collagène de 18 sites

Protocole chirurgical

La chirurgie commence par la pose d'implant et vérification de la stabilité primaire Puis, on mesure la taille du défaut osseux avec une sonde parodontale (exclusion de défauts <3mm). Les défauts sont comblés avec une greffe de DBBM et membrane PEG ou Collagène. En postopératoire les patients ont reçu une antibiothérapie pendant 5 jours, avec desanti-

inflammatoire et des antalgiques pendant 2 jours, en association à des bains de bouche à la chlorhexidine à 0.2% pendant 7 jours.

Analyse

Une ré-intervention à 6 mois est prévue pour une analyse macroscopique avec résection de lambeau. On mesure le volume et la qualité de l'os néoformé et le BIC (Bone implant Contact).

Résultats

La membrane au PEG permet de stabiliser correctement le volume d'os greffé. Le volume et la qualité osseuse est suffisante dans tous les sites même lors de retard de cicatrisation. La densité osseuse varie : si l'os est dense les particules de biomatériaux ne sont plus visibles et l'os néoformé est similaire à l'os natif.

Contrairement à la membrane de collagène, la membrane au PEG diminue notablement la pression des tissus mous environnants sur le volume de régénération.

4.3.1.4 - Hydroxypropylméthyl cellulose silanisé

5 articles ont été sélectionnés rapportant des études animales chez le lapin (2) et le chien (3).

(33) - Bone repaire using a new injectable self-crosslinkable bone substitute

B. H. Fellah, P. Weiss, O. Gauthier, T. Rouillon, P. Pilet, G. Daculsi, P. Layrolle

Journal of orthopaedic research, (2006)

- Cette étude animale a pour but d'étudier la régénération osseuse dans le comblement de défaut osseux dans épiphyse distal de fémur de lapins avec l'IBS2.
- 9 lapins blancs de Nouvelle Zélande, 16 défauts

L'IBS2 est un hydrogel à base HPMC-Si auto-réticulant mélangé à des granules de BCP pour un ratio de 50/50.

Protocole chirurgical

Au préalable une préparation du mélange d'IBS2 est réalisée et les lapins sont mis en quarantaine de 10 jours. Les lapins sont anesthésiés et les défauts sont créés à la fraise sous irrigation stérile pour une taille de 6mm de diamètre et 10mm de profondeur. Les défauts sont comblés à L'IBS2 et refermé avec des sutures. Après 8 semaines de cicatrisation, les lapins sont sacrifiés. Au final 16 défauts sont prélevés et conditionnés pour être analysés.

Analyse

La force compressive est calculée sur les échantillons d'épiphyse. Une analyse qualitative et quantitative est réalisée par micro scanner sur la base des différence de niveau de gris pour calculer les pourcentage de croissance osseuse sur des VOI. Ensuite une analyse histomorphométrique est réalisée sur des coupes histologiques de 100µm.

Résultats

On n'observe pas d'effet adverse. Il n'y a pas de fuite de granules de BCP, ce qui indique une bonne réticulation du biomatériau. La résistance aux forces mécaniques est augmentée dans l'IBS2. L'analyse au micro scanner permet un calcul de VOI et une comparaison avec le reste de matériau greffé. En histologie, on observe une néoformation osseuse centripète de 24.6% à +/- 5.6%, avec une persistance d'HPMC-SI et un faible pourcentage de granules au centre du défaut (21.6% +/- 5.8%). L'analyse histomorphométrique consiste en un calcul de la profondeur du défaut. On trouve 75% de contact entre l'os et les céramiques, ce qui démontre l'ostéoconductivité.

(63) - The "in vivo" degradation of ruthenium labelled polysaccharide-based hydrogel for bone tissue engineering

S. Laïb, B. H. Fellah, A. Fatimi, S. Quillard, C. Vinatier, O. Gauthier, P. Janvier, M. Petit, B. Bujoli, S. Bohic, P. Weiss

Journal Biomaterial (2008)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer la viabilité cellulaire en culture cellulaire et la biocompatibilité in vivo chez le lapin blanc de Nouvelle Zélande d'un hydrogel à base de polysaccharide l'HPMC-Si.
- 11 lapins blancs de Nouvelle Zélande soit 22 défaut subcutanés en paravertébral dorsal et 22 défauts intraosseux épiphysaires fémoraux.

Protocole chirurgical

On prépare la solution d'HPMC-Si au ruthénium. On teste la viabilité cellulaire en culture de chondrocytes durant 7 jours. D'un autre côté on teste la biocompatibilité en réalisant des implantations sub-cutanées et intra osseuse dans l'épiphyse fémorale chez 11 lapins. On crée des défauts de 10mm de profondeur et 6mm de diamètre. Les défauts sont comblés avec des granules de BCP (60/40), puis recouvert d'hydrogel réticulable d'HPMC-Si ou ICPCS-Si. Les animaux sont sacrifiés au fur et à mesure à 1, 2, 3 et 8 semaines.

Analyse

Une analyse radiologique est réalisée par micro fluorescence, spectroscopie FTIR, micro scanner, puis une analyse microscopique histomorphométrique avec coloration.

Résultats

Les résultats ne montrent pas de cytotoxicité évidente. On observe une bonne ostéointégration avec un remaniement similaire. A 8 semaines on remarque des zones d lacune autour des

granules de BCP, preuve d'un début de néoformation osseuse accompagné d'une concentration des cellules macrophages pour le remaniement.

Cette étude a permis de prouver qu'HPMC-Si est biodégradable et de mieux prédire la dégradation in vivo.

(24) - Developments in injectable multiphasic biomaterials. The performance of microporous biphasic calcium phosphate granules and hydrogels

G. Daculsi, A. P. Uzel, P. Weiss, E. Goyenvalle, E. Aguado

Journal Mater Science: Mater Medecine (2010)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer le comblement de défauts critiques dans épiphyse de fémur de lapin à l'aide d'IBS1 ou IBS2.
- 18 lapins blancs de Nouvelle Zélande femelles. On répartie les défauts en 3 groupes de 6 IBS1 / IBS2 / HPMC-Si seul.

L'IBS1 (injectable bon substitut) est un mélange injectable de Hydroxyl propylméthylcellulose, un polymère semi-synthétique dérivé de polysaccharide hydrosoluble associé à des granules de BCP (HA 60% / β TCP 40%) de taille 80-200 μ m.

L'IBS2 est un mélange de ces même BCP avec un hydrogel auto-durcissable à base de HPMC modifié par l'ajout de silanes.

Protocole chirurgical

On créé des défauts cylindriques de 10mm de long sur 6mm de diamètre. On effectue deux types d'implantation l'une dans l'épiphyse distale fémorale bilatérale et l'autre en intramusculaire en para vertébrale (3implants). On utilise de l'IBS1, de l'IBS2 et de l' HPMC-Si seul en contrôle. Les animaux sont sacrifiés à 6 et 12 semaines.

Analyse

On procède à une analyse quantitative au micro scanner et Quantimeter. Par la suite, on fait une observation microscopique en lumière polarisée ainsi que une analyse qualitative histomorphométrique. On ne note pas de signe clinique de rejet, pas d'inflammation majeure dans l'os ou les muscles.

Résultats

Pour les sites implantaires osseux:

IBS1: à 6 semaines, colonisation cellulaire macrophage et cellules géantes multi nucléées et croissance osseuse centripète, grande résorption des particules 56%. À 12 semaines, augmentation de la croissance osseuse et de la résorption des particules 69%.

IBS2: à 6 semaines, colonisation cellulaire macrophage et cellules géantes multi nucléées limitée à la surface de l'implant, faible résorption des particules 39% peu de trabéculations observées et uniquement à la surface. À 12 semaines, augmentation de la pénétration cellulaire et des trabéculations, résorption des particules 56%.

HPMC-Si: pas de formation osseuse, ni de tissu ostéoïde à 6 semaines, ni à 12 semaines. Défaut rempli seulement de tissus mous

Pour les sites implantaires musculaires: pas de formation osseuse ectopique et présence de tissu mou entre les particules restantes HPMC-Si difficile à trouver dans le muscle après 6 semaines et voir impossible à trouver à 12 semaines

(103) - Treatment of periodontal defects in dogs using an injectable composite hydrogel/biphasic calcium phosphate

X. Struillou, H. Boutigny, Z. Badran, B. H. Fellah, O. Gauthier, S. Sourice, P. Pilet, T. Rouillon, P. Layrolle, P. Weiss, A. Soueidan

Journal Mater Science: Mater Medecine (2011)

- Cette étude animale a pour but d'évaluer des comblements defenestration canine et de défautsinter radriculaire prémolaire chez le chien à l'aide d'HPMC-Si mélangé à des granules de BCP et une membrane d'HPMC-Si.
- 4 chiens Beagles sont inclus, sur lesquels on créé 8 défauts de fenestrations canines(4 HPMC-Si et 4 contrôle vide) et 15 défauts inter radiculaires prémolaires(7 HPMC-Si et 8 contrôle vide).

Protocole chirurgical

Le protocole chirurgical comprend un détartrage une semaine avant l'intervention. Puis on créé des défauts defenestrations canines et inter radiculaires sur les prémolaires. La taille des défauts est définit comme suit pour les fenestrations canines 6 mm de diamètre et pour les défauts inter radiculaires sur les prémolaires 6 mm de hauteur et 3 mm de profondeur. Le comblement des défauts se fait à l'aide d'HPMC-Si et BCP ou sont laissés vide. Après 3 mois de cicatrisation, les chiens sont sacrifiés.

Analyse

Une analyse qualitative et quantitative est réalisée par reconstitution 3D au micro scanner et sur coupes histologiques. On calcule le pourcentage de croissance osseuse et de contact entre os et biomatériaux.

Résultats

On n'observe pas de complications de cicatrisation. Dans le groupe des fenestrations canines: il n'y a pas de cicatrisation ni de régénération complète, mais on observe une néoformation osseuse plus importante dans le teste que dans le contrôle. La croissance osseuse centripète part de l'os natif des parois et va vers le centre les granules de BCP sont dispersés distantes des parois entouré de tissu ostéoïde et d'os néoformé

Dans les défauts de furcation, il y a une régénération partielle du défaut néoformation osseuse dans la partie coronale qui semble plus importante dans le test que dans le contrôle. La résorption du biomatériau est incomplète dans le test. Les granules de BCP ne sont jamais en contact direct avec la surface radriculaire ou le desmodonte (interposition de tissu ostéoïde ou fibreux).

(102) - The association of hydrogel and biphasic calcium phosphat in the treatment of dehiscence-type peri-implant defects: an experimental study in dogs

X. Struillou, M. Rakic, Z. Badran, L. Macquigneau, C. Colombeix, P. Pilet, C. Verner, O. Gauthier, P. Weiss, A. Soueidan

Journal Mater Science: Mater Medecine (2013)

- Cet article animale a pour but d'étudier le comblement de déhiscences sur défauts péri-implantaires au niveau des sites des molaires maxillaires et mandibulaires chez le chien Beagle.
- Le comblement se fait à l'aide BCP, de MBCP/Putty HPMC, de BCP/HPMC-Si et On dispose de 24 défauts sur 5 chiens beagles, divisés en 4 groupes de 8.
 - o Un groupe contrôle vide
 - o Un groupe BCP (granules de HA-βTCP de ratio 60/40 et de taille (500µm - 1mm)
 - o Un groupe MBCP putty : BCP + HPMC mélangé
 - o Un groupe HPMC-Si en membrane + BCP

Protocole chirurgical

On procède à deux chirurgies :

- Chirurgie 1 : extraction des molaires maxillaires et mandibulaires. On laisse 3 mois de cicatrisation spontanée.
- Chirurgie 2: création de défauts et pose d'implant avec une déhiscence de 4mm de profondeur sur 2mm de large. Les déhiscences sont comblées par les différents produits et un contrôle vide. On administre une antibiothérapie postopératoire. Après 3 mois de cicatrisation les chiens sont sacrifiés et on fait des prélèvements.

Analyse

La néoformation osseuse est analysée qualitativement et quantitativement. Cette dernière est optimisée par l'indice de contact entre l'os et l'implant, le Bone Implant Contact (BIC). Ces mesures sont faite par un passage des prélèvements au micro scanner avec détermination de ROI au Quantimeter et des coupes histologiques.

Résultats

A 3 mois, la cicatrisation et la néo formation osseuse sont incomplètes, mais en cours ; elle commence du côté apical du défaut.

Les résultats dans les différents groupes sont variables :

BCP néoformation osseuse en contact direct, de densité variable en fonction de la localisation dans le défaut. On observe plus de granules au sommet du défaut qu'en profondeur mélangées à un tissu ostéoïde et invagination des tissus mous.

MBCP/Putty HPMC: Néoformation osseuse plus importante en coronale en contact direct avec les parois et entouré de tissus ostéoïde. Le biomatériau reste stable et il n'y a pas d'invagination tissulaire. C biomatériau semble être le plus efficace pour le comblement osseux

BCP/HPMC-Si: Néoformation osseuse importante en coronale mais inférieure à MBCP/Putty HPMC en contact direct avec les parois et entouré de tissus ostéoïde. Le biomatériau reste stable et il n'y a pas d'invagination tissulaire.

4.3.2 - Analyse comparative des types d'hydrogel

4.3.2.1 - Chitosan

Le chitosan est un hydrogel d'origine naturel qui nécessite des modifications de structure pour une bonne adaptation en régénération tissulaire guidée. Les modifications par ajout de taurine ou de β glycérophosphate améliore les capacités du chitosan dans l'adhérence et la prolifération cellulaire. Le chitosan présente une bonne biodégradation, plus rapide par rapport à d'autres membranes comme l'acide polylactique co-glycolide, mais cela est au profit de la néoformation osseuse et cémentaire. La membrane de chitosan présente aussi des résultats intéressants au niveau de la stabilité et de l'invagination des tissus mous, car elle limite la migration de la jonction émail ciment par rapport au collagène.

Le chitosan est un hydrogel qui montre des résultats intéressants et des bonnes pistes d'investigation pour l'avenir.

Le Chitosan est un hydrogel naturel très connu et très étudié biochimiquement. Son étude en tant qu'hydrogel dans la GTR est toute récente et les publications en sont encore au stade de l'étude animale. Toute fois les résultats trouvés sont encourageant.

4.3.2.2 - PLA

L'acide poly lactique est un polymère synthétique biodégradable contenu dans une solution de N-méthyl-2- pyrrolidone (NMP), qui réticule au contact de l'eau ou d'une solution aqueuse comme le sang ou la salive. Cet hydrogel est utilisé en tant que membrane de recouvrement. La réticulation est initiée en extra orale afin de maîtriser l'épaisseur et elle se fini une fois la membrane mise en place, ce qui assure l'adhésion. La membrane de PLA a été étudiée chez le chien et chez l'homme. On observe une bonne biocompatibilité de la membrane de PLA, malgré l'apparition dans quelque cas de tissus de granulation entre la membrane et l'os alvéolaire. La biodégradation est démontrée chez le chien à 6 mois. Les résultats de cette membrane sont encourageants en faveur de la régénération parodontale. Le PLA a une action sur les indices de la perte d'attache. En effet, les résultats montrent une diminution de la profondeur de poche et une augmentation du niveau d'attache conjonctive. La néo-formation osseuse est augmentée, ainsi que la néo-formation cémentaire. De plus, avec cette membrane on observe une diminution du taux d'exposition.

L'acide polylactique est un hydrogel réticulable intéressant dans la régénération osseuse parodontologie. Les études sont d'autant plus intéressantes qu'elles rapportent plusieurs expérimentations cliniques.

4.3.2.3 - PEG

Un hydrogel synthétique fabriqué à base de polyéthylène glycol (PEG) comme membrane barrière pour la RTG a été évalué dans une série d'études. Dans l'une de ces études, le PEG de formation in situ est comparé avec une membrane au e-PTFE. Il a été conclu que la membrane PEG peut être utilisée avec succès comme membrane barrière biodégradable dans le traitement de défauts non critiques sur des crânes de lapin. Dans une étude suivante, la prévention de l'invagination des tissus mous dans des défauts standardisés comblés avec une éponge de

collagène a été testée en utilisant la même membrane PEG expérimentale. La membrane PEG prévient avec succès le collapsus des tissus mous environnants dans les défauts alvéolaires à un degré similaire à la membrane de PLA. De plus le PEG a une formation osseuse supérieure durant la phase de cicatrisation primaire. Il a été conclu que la membrane PEG expérimentale peut être appliquée avec succès pour prévenir l'invagination des tissus mous et par conséquent promouvoir la formation osseuse. De plus, la capacité à contenir la couche sous jacente de greffe osseuse au-delà du temps n'a pas encore été évalué. Selon les études de Wechsler et coll en 2008, la résistance à l'infiltrat cellulaire et la biodégradation sont évalué avec des implants de PVA-fibrine entourés de PEG sur des rats. Le PEG montre une capacité à résister à l'infiltrat cellulaire grâce à une capsule qui entoure l'implant. L'infiltration cellulaire commence entre 1 mois et 4 mois d'implantation lorsque la capsule s'altère. La biodégradation du PEG commence 6 mois d'implantation, à 7 mois la membrane est résorbée. Une autre étude montre cette biodégradation avec des implants de PEG modifiés ou pas par un peptide RGD en comparaison au collagène dans des poches sub-cutanées chez le rat. L'intégration tissulaire n'est pas perturbée, le PEG est bien biocompatible et la formation d'une capsule est observée, suivi d'un infiltrat cellulaire à 8 semaines. L'infiltrat cellulaire augmente en fonction de la dégradation de la membrane PEG, celle-ci commence à 6 mois.

Il a été démontré que la membrane PEG expérimentale rempli les 4 critères pour une membrane de GBR : la fonction occlusive, la fonction de barrière pour les tissus mous, et la capacité à conduire la régénération osseuse et la biodégradation.

Un des points importants de l'utilisation de la membrane au PEG est qu'elle permet d'obtenir des résultats de régénération osseuse similaires à ceux d'une membrane classique, mais avec une dégradation plus lente. L'avenir nous dira si les résultats peuvent être reproductibles et s'il est possible d'optimiser le tau de régénération osseuse avec cette membrane PEG.

4.3.2.4 - HPMC-Si

L'HPMC-Si a été étudié sur des modèles animaux tels que le lapin blanc de Nouvelle Zélande (3) et sur le chien Beagle (2). La valeur scientifique de ces articles est de grade de C. Le plus souvent, nous sommes confrontés à un faible nombre de sujet pour des raisons de coup, ce qui diminue la valeur statistique des études.

Les forces mécaniques de l'hydrogel sont suffisamment résistantes pour maintenir l'espace de régénération osseuse. On observe une faible perméabilité aux cellules ostéogéniques, lié au processus de réticulation et d'encapsulation. On note une bonne stabilité du gel jusqu'à sa résorption ce qui permet d'éviter les fuites de biomatériaux. Le temps de résorption de 12 semaines est aussi bien adapté à la régénération osseuse.

L'HPMC-Si semble être un bon biomatériau de RTG grâce à sa bonne biocompatibilité et sa résorbabilité, sa bonne étanchéité aux cellules des tissus mous, ainsi que sa résistance mécanique. Cependant, l'utilisation de cet hydrogel utilisé en mélange injectable avec les phosphates de calcium semble retarder la croissance osseuse par le phénomène d'encapsulation et par l'imperméabilité aux cellules de régénération osseuse venant de l'apport sanguin. Ces propriétés sont plus appropriées pour une utilisation en membrane.

De futures études seront nécessaires pour permettre un meilleur apport cellulaire dans le défaut et avec un plus grand nombre de sujet.

CONCLUSION

La régénération parodontale est un challenge technique alliant les biomatériaux et les mécanismes physiologiques. Nous avons déjà établi que les substituts osseux tels que les BCP (HA + β TCP) ou les greffes autogène ou bovines sont de bonnes alternatives à la perte osseuse. On obtient une bonne ostéointégration ainsi qu'une bonne biocompatibilité.

Le challenge de la régénération parodontale réside dans la nécessité de maintenir l'espace de la zone de croissance osseuse plus lente, contre l'invasion des tissus mous, de prolifération plus rapide.

Les hydrogels sont intéressants à utiliser dans ce contexte de régénération et de chirurgie mini-invasive, car il est possible de les mettre place par injection et leur réticulation in situ permet une bonne adaptation de la membrane à l'architecture du défaut. La réticulation forme un réseau de mailles tridimensionnelles, créant ainsi un échafaudage solide. Les hydrogels, malgré leur aspect liquide au départ, sont capables de résister aux forces mécaniques appliquées par la croissance des tissus mous. De plus, la rigidité des hydrogels est suffisante pour assurer le maintien de l'espace de régénération osseuse et la stabilité du biomatériau dans le défaut.

Les membranes hydrogels ont montré une imperméabilité aux cellules gingivales assurant une bonne barrière d'exclusion des tissus mous. Les membranes deviennent plus perméables avec le temps, car le processus de biodégradation, éliminant l'hydrogel de l'extérieur vers l'intérieur. La perméabilité aux cellules du métabolisme osseux est variable selon l'application de l'hydrogel. Ce dernier est plus efficace en application membranaire. L'application en ciment crée une encapsulation des granules de biomatériaux, les isolants du flux sanguin et du contact direct avec l'os naturel natif.

Les hydrogels associés aux phosphates de calcium dans la régénération parodontale sont favorables à la croissance osseuse. Cependant, la comparaison à l'utilisation de la membrane de collagène ne montre pas de différence significative. Il n'y a pas un taux de croissance supérieur avec les hydrogels.

Il semblerait que les hydrogels soient une bonne piste à investiguer pour améliorer les performances de la régénération parodontale, mais il est nécessaire d'apporter des améliorations, afin d'optimiser leurs performances.

La mise œuvre du produit doit être simple et rapide. Le PEG est un hydrogel qui demande une certaine préparation avant injection, alors que les autres hydrogels sont des préparations prêtes à l'emploi. De plus, l'injection doit être homogène sur toute la surface du défaut pour donner une épaisseur régulière à la membrane réticulable. Pour la manipulation du PLA, nous avons vu une pré-réticulation sur une surface à plat avec une épaisseur contrôlée. La réticulation se termine in situ et permet une bonne adhérence directement à la surface de la racine et de l'os.

Le taux de régénération osseuse avec les hydrogels est pour les données actuelles aussi élevé qu'avec les membranes de collagène. Cette régénération pourra peut être améliorée par une

modification du taux de réticulation et la taille du réseau de réticulation pour augmenter la perméabilité interne afin de faciliter la circulation sanguine dans le réseau et donc l'apport en cellules progénitrices du métabolisme osseux.

Le taux de biodégradation doit être bien adapté aux tissus régénérés, de manière non toxique et afin de ne pas détruire le tissu néoformé. Ce taux ne doit ni trop précocement pour maintenir l'espace et soutenir l'adhérence cellulaire ; ni trop tard afin de permettre la maturation du tissu néoformé. Enfin, le coût des hydrogels est encore trop important pour être utilisés au quotidien dans les cabinets dentaires.

La régénération tissulaire guidée est l'avenir de la médecine régénérative. Avec les hydrogels, nous avons eu des résultats encourageants. Cela reste à expérimenter sur un plus grand nombre de sujets, ainsi que chez l'homme, pour en tester la reproductibilité et l'adaptabilité.

ANNEXES

Chitosan

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			■	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
86		Comblement de fenestration canine vestibulaire chez le chien Beagle	- Préparation des gel avec un ajout de glycérine pour augmenter la viscosité et de pentasodium de triptophane comme agent de réticulation - 2 gels C: Chitosan et CT Chitosan et Taurine	- Création de défauts intra osseux de type fenestration de 5*5*2 mm séparé de 10mm - Comblement avec C ou CT et réticulation <i>in situ</i> - Sutures du lambeau	- ATB intra-musculaire 5j et irrigation à la chlorexidime - biopsie à 7j	- 6 chiens Beagles - 30 défauts	7 jours	Analyse qualitative et quantitative des coupes histologiques au microscope optique et électronique avec comptage des cellules inflammatoires	- On observe une augmentation des cellules macrophage et neutrophile avec une différence significative entre les groupes où CT > C - Le chitosan est capable d'une activation des macrophages et semble stimuler les fibroblastes et favorise l'organisation de la MEC de Collagène. - Le chitosan possède une activité immunostimulante
88		- Comblement de défaut intra-osseux à 1 pari chez le chien Beagle - Maxillaire entre PM1 et PM3 - Mandibulaire entre PM2 et PM4	- Préparation des implants éponges de collagène (25*25 mm) imprégnées de chitosan ou de PBS - 3 groupes : - groupe chirurgical contrôl vide (4) - groupe PBS/CS (solution saline tamponnée au phosphate /éponge de collagène) contrôl + (4) - groupe chitosan/CS (8)	- Chir 1: extraction des 2 prémolaires maxillaires et 3 prémolaires mandibulaires - Chir 2: résection de lambeaux mucopériostés vestibulaire et lingual + création de défauts intra osseux à 1 pari entre 1er et 3ième PM MXL et entre 2ième et 4ième PM Mdb + surfaçage radiculaire et création d'un repère à la fraise à la base du défaut + implantation des éponges de collagène	- ATB en IM + chlorexidine quotidienne + régime mou - Retrait des sutures à 7jours - Sacrifice à 8 semaines	- 4 chiens Beagles mâles - 16 défauts en 3 groupes	- 8 semaines de cicatrisation post-extraction - 8 semaines	Analyse histomorphométrique sur 5 paramètres : - DH hauteur du défaut - JE migration de l'épithélium de jonction - CT adhésion des tissus conjonctifs - NC nouveau ciment - NFB néoformation osseuse	- Groupe Chitosan test : Il n'y a pas de migration de JE. Le NC est en grande quantité le long de la racine au niveau de l'épithélium de jonction. Les NFB et NC sont au dessus de l'os alvéolaire. On observe une matrice ostéoïde avec des ostéoblastes et de l'os lamellaire. - Le groupe Chitosan limite la migration apicale de JE avec une différence significative par rapport au groupe chirurgicale (p<0.05) - La NFB et la NC sont augmentées dans le groupe Chitosan avec une différence significative avec les autres groupes respectivement (p<0.05 et p<0.01)

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
78		Comblement de défauts crâniens de taille critique chez le rats	Préparation de pâte CH-G Chitosan + Glutamate associés à des hydroxyapatites (ratio de 1/4)	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement de moelle osseuse dans un second site opératoire au niveau du fémur et culture des cellules ostéoblastiques durant 5 minutes avant implantation - Levée de lambeau peau + périoste sur la suture sagittale médiane - Création de défauts de 8 mm de diamètre - Application des différentes pâtes et sutures 		<ul style="list-style-type: none"> 100 rats 5 groupes de 2*10 rats: - Contrôle vide - Ch-G - Ch-G + aspirat de moelle osseuse - Ch-G + BMP-2 - Ch-G + ostéoblaste cultivé sur aspirat de moelle osseuse 	<ul style="list-style-type: none"> Sacrifice en 2 temps: - 9 semaines 10 rats / groupe - 18 semaines 10 rats / groupe 	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse de la densité osseuse et de la résistance mécanique au rayon X - Analyse histologiques avec coloration spécifique de l'os minéralisé Goldner trichrome ou Hématoxyline et Eosine 	<ul style="list-style-type: none"> - Les testes mécaniques n'ont pas révélé de différence significative ni à 8 semaines, ni à 18 semaines. Cela indique que la croissance osseuse est à un stade trop précoce pour parvenir à une augmentation significative de la résistance. - La BMD et les données histologiques montrent que la pâte associée aux ostéoblastes induit de la néoformation osseuse, tout comme les BMP-2 ont montré une activité ostéoblastique. - La pâte CH-G + HA peut être utilisée pour délivrer des facteurs de croissance ostéoinducteur, comme les ostéoblastes d'aspirat de moelle osseuse ou le BMP-2.
40		Comblement de défauts de taille critique crâniens chez le mouton	préparation des solution des TCP/Col + PGLA + HYDR // Stockage et mise en culture des prélèvements OLB et OLP	<ul style="list-style-type: none"> - Chir 1: incision 3cm angle mandibulaire G et prélèvement à l'ostéotome // - Chir 2: incision sagittale médiane 15cm et élimination du périoste + création de défauts critiques 20*20*3 mm sur la voûte crânienne + 3 défauts comblés avec les précurseurs OLB et OLP 4ième laissés vide + injection des hydrogels 	<ul style="list-style-type: none"> - Stockage et mise en culture cellulaire // - Antalgique : injection sous-cutanée d'anti-inflamm 	<ul style="list-style-type: none"> - 9 moutons mérinos - 4 défauts / moutons - 4 groupes: contrôle vide / TCP-Collagène / TCP-PLGA / HYDR= Chitosan-collagène-TCP 	<ul style="list-style-type: none"> - 8 semaines de cicatrisation - Sacrifice des moutons à 14 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse qualitative et quantitative histomorphométriques coloration Azur II - Evaluation de la néoformation osseuse et de la BMD (calcul des % dans les ROI) 	<ul style="list-style-type: none"> - HYDR et TCP/Collagène sont presque entièrement infiltrés par la NFB ; alors que pour PLGA la NFB est plus faible avec la présence de tissu conjonctif. - La densité relative de la NFB est très supérieur dans HYDR >> PLGA - La biodégradation est plus rapide dans le groupe HYDR > PLGA > TCP/Collagène à 14 semaines. - HYDR ensemencé de cellules à montrer une augmentation de la néoformation osseuse dans les défauts crâniens de taille critique chez le mouton, malgré un manque de rigidité et une biodégradation mal adaptée.

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
21		<ul style="list-style-type: none"> - Culture cellulaire de type MSC murin ST2 - Implants subcutanés dans 2 poches dorsales de rats 	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation des solution CS et CS-β GP - Réticulation des implants de 10*10*3mm - 5 groupes : - CS (chitosan) seul - CS /β Glycéro Phosphate 0,6 - CS /β GP 0,8 - CS /β GP 1.0 - CS /β GP 1.2 	<ul style="list-style-type: none"> - Création de 2 poches subcutanées dorsales - Implantation des échantillons de Cs ou CS-βGP 	<ul style="list-style-type: none"> - cellules de type MSC murin ST2 - 10 rats et 20 implants 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 jours - Sacrifice en 2 temps à 2 et 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> Test in vitro - Test de l'attachement cellulaire, de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes par la mesure de l'ALP. Test in vivo - Analyse qualitative et quantitative des coupes histologiques en microscopie à contraste de phases inversé. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'ajout de β-GP diminue de la résistance à la traction - L'ajout de β-GP donne une surface rugueuse, augmente l'hydrophilie et la porosité de la membrane chitosan. - Les membranes de CS/β-GP conservent leur forme et sont entourées d'une capsule fibreuse sans infiltration cellulaire. - augmentation significative (p<0.05) de l'adhérence, la différenciation, la prolifération et la bioactivité cellulaire. - La membrane de CS/β-GP a un grand potentiel pour l'application en ROG 	
116		Etude des propriétés					<ul style="list-style-type: none"> Etude de thermosensibilité, la viscosité en fonction de la température et du temps, de la réticulation, la biodégradation 	<ul style="list-style-type: none"> Les solutions de chitosan-PA / GP réticulent à T° = 37°C et pH < (6,5 - 6.9). Le temps de réticulation et la viscosité sont significativement diminués avec l'augmentation de GP (p<0.05). La réticulation de chitosan-PA / GP est légèrement supérieure au chitosan-SA/ GP. La dégradation du chitosan est affectée par la longueur de chaîne, le degré de désacétylation, la densité de réticulation, le pH, l'augmentation de la concentration en lysozyme. 	
		Culture cellulaire				21 jours	<ul style="list-style-type: none"> Calcul de la cytotoxicité et de l'adhérence cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> L'adhérence et la prolifération cellulaire sont significativement augmenté pour les 3 solutions de chitosan. Le chitosan est biocompatible. 	
		Comblement de défauts de furcation de classe III chez le chien	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation des solution chitosan-SA / GP ou chitosan-PA / GP - 3groupes: -chitosan-SA / GP (8) -chitosan-PA / GP (8) -contrôle vide (8) 	<ul style="list-style-type: none"> - Chir 1: incision 3cm angle mandibulaire G et prélèvement à l'ostéotome - Chir 2: incision sagittale médiane 15cm et élimination du périoste + création de défauts critiques 20*20*3 mm sur la voute crânienne + 3 défauts comblés avec les précurseurs OLB et OLP 4ième laissés vide + injection des hydrogels 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 chiens - 4 défauts / chiens - 24 défauts répartis en 3 groupes de 8 	<ul style="list-style-type: none"> - Sacrifice des chiens à 12 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse qualitative et quantitative au microscope optique et au microscope électronique à balayage après une coloration au bleu van Gieson/ Alcian ou à l'Hématoxylin & Eosin - paramètres analysés: la néo formation osseuse et cémentaire, la régénération du ligament parodontale. 	<ul style="list-style-type: none"> - La NFB et NC sont significativement augmentées dans les groupes chitosan-SA /GP et chitosan-PA /GP par rapport au contrôle vide (80% de remplissage de la zone de furcation dont 30% d'os néoformé) . - L'hydrogel chitosan-PA / GP a un effet positif sur la promotion de la régénération tissulaire parodontale dans des défauts de furcation de classe III chez le chien. - L'hydrogel thermosensible de chitosan-PA / GP affiche des propriétés physico-chimiques et une biocompatibilité appropriés et représente un candidat prometteur comme échafaudage injectable d'ingénierie tissulaire. 	

Acide Polylactique

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
90	C	Comblement de défauts de furcation de classe II chez l'homme	Phase de traitement initial (motivation à HBD et détartrage) 2 à 8 semaines pré-opératoires	<ul style="list-style-type: none"> - Débridement de la zone de furcation et racines avec une instrumentation manuelle - Application de la membrane Atrisorb® sur mesure (épaisseur 650-700µm) avec des petites pressions périphériques - La membrane adhère directement à la dent et l'os - Repositionnement du lambeau et sutures - Pose d'un pansement parodontale changé toutes les semaines pdt 2-3 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> - Bains de bouche à la chlorhexidine 2*/j et application topique de chlorhexidine - Reprise du brossage à 3 mois - Visite de contrôle avec détartrage toutes les semaines le premier mois puis, à 6 semaines, 2 mois, 10 semaines, 3, 4, 5 et 6 mois. 	<ul style="list-style-type: none"> - 9 patients - 9 défauts de classe II (HAL > 5mm et HAL > 3mm) 	3, 4 et 6 mois de cicatrisation	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse des paramètres cliniques PI, GI, POB, PD, VAL et HAL 	<ul style="list-style-type: none"> - La réponse inflammatoire peut être varié et peut aboutir à la formation d'un tissu de granulation entre la membrane et la racine à partir d'un 1 mois - Les données cliniques révèlent une diminution statistiquement différente du POB et de PD ainsi que la perte d'attache à 3 mois (p<0.001) qui se maintient durant la période d'observation. - La membrane Atrisorb semble être efficace dans la régénération parodontale des défauts de furcation
91		Comblement de défauts de furcation de classe II chez le chien Beagle	Mesures de base pour la PD et la perte d'attache	<ul style="list-style-type: none"> - Création de défauts chirurgicaux non transfixants ou débridement des défauts naturels - Application avec une légère pression périphérique de la membrane taillée sur mesure - La membrane adhère directement à la dent et l'os - Sutures résorbables du lambeau 	<ul style="list-style-type: none"> - Régime mou - ATB Amoxicilline 2g/j pdt 10j et ATG Butorphanol pdt 5 j - Retrait des sutures à 3 semaines si nécessaire - Maintenance assurée par des bains de bouche à la CHX et brossage Bass à 4 mois. 	<ul style="list-style-type: none"> - 6 chiens Beagles avec affection parodontale sévère 	<ul style="list-style-type: none"> - Ré-intervention entre 4-5 mois sur 3 défauts naturels et chirurgicaux - Sacrifice des chiens à 9 et 12 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Réalisation de photographie pré-opératoire et à la ré-intervention pour calculer le % de surface osseuse de ROI - Analyse qualitative et quantitative histomorphométrique des paramètres: JEC, niveau apical de l'épithélium de jonction, niveau coronal de l'attache conjonctive, la NFB et NC. 	<ul style="list-style-type: none"> - La membrane Atrisorb® est bien tolérée. Seulement 30% des sites présente une inflammation gingivale suivie de la formation de tissu de granulation à long terme. - Le pourcentage de recouvrement osseux à la ré-intervention à 4-5 mois est de 100% pour les 3 défauts chirurgicaux et naturels observés. - Dans les deux groupes on observe une régénération parodontale comprenant la formation d'os de ciment et des fibres ligamentaires.

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
7		<p>- Comblement de défaut de furcation de classe II chez le chien Beagle</p> <p>- Evaluation de la biodégradation et de la cicatrisation</p>		<p>- Les défauts sont surfacés à l'aide d'instruments manuels et d'ultrasons</p> <p>- La membrane de PLA est appliquée sur les défauts expérimentaux</p> <p>- Le lambeau est remplacé coronnellement et fixé avec des sutures biorésorbable</p>	<p>- Régime mou + ATB Amoxicilline 200mg2*/j pdt 10j + antalgique 5 j + application topique de chlorhexidine 3*/semaines</p> <p>- Contrôle quotidien les 2 premières semaines puis introduction du brossage 3*/semaines jusqu'à 6 mois</p>	<p>- 6 chiens Beagles</p> <p>- 16 sites de furcation (8 expérimental et 8 contrôle)</p>	<p>Sacrifice des chiens à 6 mois</p>	<p>- Analyse qualitative et quantitative histomorphométriques</p> <p>- Coloration Hématoxyline & Eosine + Trichrome de Masson</p> <p>- Evaluation des restes de membrane associé ou pas à la présence d'épithélium</p>	<p>- 3 des 8 sites expérimentaux présentent un tissu de granulation entre la membrane et la surface de la racine, apparu entre 2 et 3 mois.</p> <p>- Une régénération parodontale a été démontrée dans 71% des sites expérimentaux et 14% des sites de contrôle après 6 mois de cicatrisation, augmentation significative de la néoformation dans les sites avec PLA.</p> <p>- Pas de réaction inflammatoire excessive ni résidu de membrane n'est observée, ce qui confirme la biocompatibilité et la biorésorbabilité du PLA.</p>
35	B	<p>Comblement de défauts de furcation de classe II chez l'homme PLA / ePTFE</p>	<p>Phase de traitement initial (motivation à HBD et détartrage) 6 à 8 semaines pré-opératoires</p>	<p>- débridement manuel + ultrasons des défauts</p> <p>- Application de membrane à la taille du défaut ePTFE + suture ou PLA (la membrane adhère directement à l'os et la dent</p> <p>- Suture du lambeau et pose d'un pansement parodontal durant 2-4 semaines</p>	<p>- ATB 100mg de Doxycycline pdt 13j et bain de bouche à la CHX 2*/j</p> <p>- Le brossage est repris à 3 mois</p>	<p>- 130 patients (78 femmes et 52 hommes)</p> <p>- 112 M Mdb et 18 M Mxl soit 66 sites test et 64 sites contrôles.</p>	<p>Les visites de contrôle sont hebdomadaires au premier mois puis à 6 semaines, à 2 mois, à 10 semaines et tous les mois à partir du troisième mois jusqu'à 12 mois.</p>	<p>- Analyse des paramètres clinique de VAL, HAL, PD et REC</p>	<p>- A 12 mois, il y a une amélioration de tous les paramètres cliniques sauf pour la récession gingivale.</p> <p>- Cliniquement et statistiquement, il n'y avait aucune différence statistique et clinique dans les résultats entre ces groupes dans l'une des variables de résultats cliniques (VAL, HAL, PD, REC).</p>

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
94		Comblement de défaut intra-osseux post extractionnel mandibulaire chez le chien	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapeutique parodontale initiale - Ajustement occlusale (avec contention) - Mesure préopératoire avec sonde parodontale droite et de Nabers : PD et CAL, et la fermeture du défaut de furcation 	<ul style="list-style-type: none"> - Débridement et surfaçage des défauts - Comblement avec du DFDBA mélangé à des sulfates de calcium et de la tétracycline. - Application de l'hydrogel de PLA et aspersion d'eau stérile pour la réticulation - Repositionnement du lambeau et sutures. Le défaut est entièrement recouvert 	<ul style="list-style-type: none"> - ATB Amoxicilline 500m 3*/j pdt 10j et bain de bouche à CHX 2*/j pdt 30j - Détartrage et polissage à la visite de contrôle et re motivation à HBD 	<ul style="list-style-type: none"> - 18 patients - 22 défauts 	<ul style="list-style-type: none"> Visite de contrôle tous les 7 à 10 jours durant les deux premier mois, puis une fois par mois jusqu'à 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure clinique avec sonde parodontale droite et de Nabers : PD et CAL, - Fermeture du défaut de furcation ou non 	<ul style="list-style-type: none"> - Cette approche chirurgicale dans des lésions intra osseuse montre des résultats favorables, avec un gain moyen de 50% pour le CAL par rapport aux données de base. - La moyenne de PD à 6 mois est réduite de 60.2% c'est-à-dire de supérieure ou égale à 5 mm. - Cette étude de cas présente des résultats encourageant et ouvre des pistes pour de futures investigations comparatives et sur le long terme.
14	B	Comblement de défaut interproximaux chez l'homme	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapeutique parodontale initiale - Récolte de PRP par prise de sang et centrifugation - Fabrication d'une cale occlusale de positionnement en résine avec raynures de positionnement de la sonde parodontale et marquage des mesures de base 	<ul style="list-style-type: none"> - Détersion complète des défauts, détartrage et surfaçage (curettes manuelles et US) - Mesure avec la cale résine et sonde de: PD, CAL et hauteur de crête alvéolaire - Comblement PRP/BPBM/GTR ou PLA/GTR - Suture du lambeau - Ré-intervention: répétition de toutes les mesures cliniques dans les mêmes conditions et retrait de tous les tissus mous dans les défauts 	<ul style="list-style-type: none"> - ATB Penicilline 14j + bain de bouche à la chlorexidine 14 semaines + Ibuprophène 800mg si nécessaire - Rinçage de la plaie à la CHX et Contention si mobilité >1 	<ul style="list-style-type: none"> - 18 patients (10 femmes et 8 hommes) - 12 paires de défauts interproximaux 	<ul style="list-style-type: none"> Contrôle toutes les semaines jusqu'à 1 mois, puis à 3 et 6 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesures cliniques : PLL, index de sillon gingival, PD, GR, CAL - Analyse qualitative et quantitative histomorphométriques - Micro scanner avec calcul de VOI en 3D 	<ul style="list-style-type: none"> - Les deux traitements montrent une réduction significative de PD et une augmentation significative du CAL par rapport aux valeurs de bases - Toutes les différences entre les deux groupes sont significatives par rapport aux mesures de base et on note que le Groupe I PRP/BPBM/GTR et supérieur au Groupe II PLA/GTR. - Le PRP / BPBM semble être efficace dans la promotion de la résolution clinique de défauts intra-osseux chez les patients atteints de parodontite sévère.

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
2	C	Comblement de défauts intra osseux de prémolaire 2 et 4 mandibulaires chez le chien Beagle	<p>Radiographie pré opératoire</p> <p>3 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe I: un défaut couvert par membrane test PLLA et fixée par des broches de fixation. - Groupe II: défaut couvert par membrane test, sans broches de fixation. - Groupe témoin aucune membrane. 	<ul style="list-style-type: none"> - Chir 1 : extraction de toutes les prémolaires mandibulaires. - Chir 2 : on crée des défauts osseux (hauteur 5 * longueur M-D 8 * largeur 3mm) au niveau de PM 2 et PM 4 bilatéral. Les défauts sont recouvert avec une membrane PLLA groupe I avec une fixation de membrane (qui a une marge supérieure à 1mm du défaut et groupe II sans fixation. Le groupe III contrôle est vide sur le côté controlatéral. On pose des clous de fixation dans l'os (hors défaut) des groupes II et III pour un marquage 	<ul style="list-style-type: none"> - ATB thérapie Penicilline - Régime mou 	- 8 chiens, 32 défauts répartis en 3 groupes	Sacrifice des chiens en 2 temps à 24 et 36 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse qualitative et quantitative radiologique et histomorphométrique - Calcul de de pourcentage de NFB, tissu ostéoïde et tissu fibreux sur une ROI 	<ul style="list-style-type: none"> - La dégradation et la résorption de la membrane de test est observée à 36 semaines. - A 24 et 36 semaines, la plupart des défauts du groupe I étaient complètement fermé avec de l'os néoformé NFB. - Après 36 semaines, le pourcentage de NFB dans l'espace situé sous la membrane d'essai avec fixation (Groupe I) était de 62,2% et supérieure à la membrane sans fixation 53,2%, et dans les défauts du groupe témoin 43,9%.
46	B	Comblement de défauts de furcation de classe II (2-3 parois) chez l'homme	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographie et mesures préopératoires - Traitement parodontal initial 	<ul style="list-style-type: none"> - Surfaçage et conditionnement radiculaire à l'acide citrique - Comblement par allogreffe osseuse lyophilisée déminéralisée DFDBA - Recouvrement par une membrane ATRISORB ou RESOLUT 	<ul style="list-style-type: none"> - ATB minocins 200mg/j pdt 2 semaines + bain de bouche à la CHX 0,1% pdt 6-8 semaines - Pas de brossage des sites chirurgicaux pendant 8 semaines - Contrôle postopératoire et maintenance 	- 30 patients (23 hommes et 7 femmes)	pré-opératoire et à 3 et 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse radiologique est réalisée à différents temps opératoires : pré-opératoire et à 3 et 6 mois - Mesures cliniques: PD, CAL, GR, PLI et GI - Vérification de l'exposition de membrane 	<ul style="list-style-type: none"> - Atrisorb montre une amélioration de la PD et de CAL similaire au groupe Resolut, sans différence significative. - Atrisorb et Resolut montrent une amélioration significative des indices clinique PLI et GI par rapport aux mesures de base. - Le taux d'exposition de membrane d'Atrisorb à 23% est inférieur à celui de Resolut 39%, mais sans différence significative (p=0,279) - La membrane résorbable Atrisorb montre une GTR évidente sur les sites traité à 6 mois, mais les résultats sont semblables à la membrane Resolut et nécessite une investigation à long terme.

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
17	C	<ul style="list-style-type: none"> - Comblement de défauts intra osseux (bioverre + PLA) chez l'homme - Mesure de la prolifération épithéliale et de la cicatrisation parodontale 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement parodontale initiale (motivation à l'HBDD, détartrage et surfaçage, ajustement occlusal, réévaluation à 4-6 semaines) - Radiographie pré opératoire - Mesures clinique 	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait des tissus de granulation et surfaçage aux ultrasons - Comblement par greffe de bioverres Perio Glass (BG) - Recouvrement par une membrane biorésorbable ATRISORB (BM) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bain de bouche à la CHX 0.2% 2*/j pdt 2 semaines - Retrait des sutures à 1 semaines - RDV de contrôle toutes les 2 semaines durant 12 semaines (détartrage et motivation à l'HBDD) 	<ul style="list-style-type: none"> - 10 patients - 20 défauts intra osseux interdentaires, avec PD > 6mm 	12 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Radiographie pré et post opératoire - Mesures clinique : PD, CAL, PLI et GI - Analyse qualitative et quantitative histomorphologique du prélèvement gingival 	<ul style="list-style-type: none"> - PD est significativement diminuées et CAL est augmenté dans les 2 groupes (p<0.01) - Les résultats de BM sont supérieure au groupe BG. - Le nombre de cellules inflammatoire est diminué significativement à 12 semaines dans les 2 groupes (p<0.01), mais sans différence significative entre les 2 groupes. - La prolifération cellulaire est augmentée après le traitement par bioverre et à un taux supérieur par rapport au traitement avec la membrane biorésorbable.
83	B	<ul style="list-style-type: none"> - Comblement de défaut intra osseux interdentaires chez l'homme 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement parodontale initiale (motivation à l'HBDD, détartrage et surfaçage, ajustement occlusal, réévaluation à 4-6 semaines) - Photographie et radiographie pré opératoire - Mesures clinique 	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait des tissus de granulation et surfaçage aux ultrasons - Prélèvement de la greffe osseuse autogène au niveau mentonnier - Comblement par la greffe autogène seul (contrôle) ou avec membrane biorésorbable Atrisorb (test) 	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilline 500mg 2*/j et Ibuprophène 400mg 4*/j pendant 10 jours - Pansement parodontale et bain de bouche à la chlorhexidine 0,1% 3*/j - Contrôle postopératoire et maintenance (détartrage et motivation à HBD) 	<ul style="list-style-type: none"> - 40 patients - 40 défauts intra osseux interdentaires, avec PD > 4mm (20 groupe PLA et 20 groupe contrôle) 	pre-opératoire et à 3, 6 et 9 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse photographique et radiologique est réalisée à différents temps opératoires : pré-opératoire et à 3, 6, et 9 mois - Mesures cliniques: GI, PLI, BOP, GR, CAL et PD 	<ul style="list-style-type: none"> - Pour les groupes de GTR PLA et Groupe de greffe autologue seule, il y a une réduction significative de profondeur de sondage, et un gain de niveau de fixation, et un comblement osseux a été observées pour la GTR et le contrôle les sites, à (p<0.02). - On observe donc une différence significative par rapport aux données de base, mais il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les protocoles de traitement.

Polyéthylène glycol

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			■	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
58		Comblement de défauts crâniens dans l'os pariétal et frontal chez le lapin	régime vétérinaire standard	- Création de 4 défauts de 6 mm par animal - Comblement avec BCP et Membrane de PEG ou E-PTFE fixés avec des clous titane		8 lapins / 32 défauts de 6mm de profondeur	4 sem de cicatrisation	- Analyse qualitative et quantitative - Micro scanner avec VOI et coupes histomorphométriques	- PEG possède les propriétés de gélation in situ nécessaires en GBR - On observe des restes de biomatériaux de greffe et persistance de PEG, - une néoformation osseuse centripète - PEG membrane peut être utilisée comme barrière biodégradable pour la GBR dans le traitement de défauts de taille non critique chez le lapin
110		Implant subcutané de PVA avec fibrine entouré de PEG modifié ou pas avec CMC chez le rat	- Préparation des implants éponge de PVA avec fibrine (3mm de diamètre et de 3mm de profondeur) - Test de reproductibilité et analyse de la rhéologie avec ou sans CMC	- Céation de poches subcutanées - Implantation de 4 éponges de fibrine Soit contrôle, soit test entouré de PEG avec ou sans modification par CMC		- 14 rats femelles - 40 implants	Sacrifice à 1, 4-3 et 7 mois	- Analyse des propriétés de dégradation in vitro, in vivo, et de son occlusion tissulaire in vivo - Mesure de l'infiltration cellulaire et de la biodégradation	- Observation d'une capsule formée autour de l'implant toléré - A 6 mois, début de la dégradation des l'éponge de fibrine entouré de PEG - limitation de l'infiltration cellulaire entre 1 et 4,5 mois légère infiltration à 6 mois et 7 mois. La dégradation du PEG augmente l'infiltration cellulaire.
44		Implants subcutanés dans 4 poche dorsales de rat	- Préparation de PEG 1 et PEG 2 (modification de PEG thiol par ajout de peptide terminal RGD) - Régime standard	- Création de 4 poches subcutanées dorsales - Implantation de PEG1 / PEG2 / collagène contrôle		- 6 rats albinos - 24 implants	Sacrifice à 1, 2, 4, 8, 16 et 24 semaines	- Analyse qualitative et quantitative des coupes histomorphométriques et immunohistochimie - Investigation de la dégradation	- Haute biocompatibilité de PEG et pas de perturbation de l'intégration tissulaire initiale - Résistance à la biodégradation: PEG1 > PEG2 > Collagène contrôle - PEG1: apparition de cellules géantes à 8 semaines et observation de formation d'une capsule, qui commence à se dégrader à 6 mois

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
105		Comblement de défaut intra-osseux post extractionnel sur des prémolaires mandibulaire chez le petit cochon	- ATB prophylaxie 1j avant l'intervention - Régime mou	- Chir 1: extraction a traumatique bilatérale de toutes les prémolaires mandibulaires - Chir 2: création des défauts standardisés (10mm de profondeur) + comblement - groupes : PEG + éponge de collagène / PLA + éponge de collagène / éponge de collagène seul / contrôle vide	- ATB thérapie de 7j - retrait des fils à 10j	- 16 petits cochons - 64 défauts intra-osseux	Sacrifice des animaux en 3 temps: - 10j 5 cochons - 21j 5 cochons - 2 mois 6 cochons	- Analyse qualitative et quantitative radiographique et coupes histomorphométriques - Evaluation de l'invagination des tissus mous et de la NFB	- On observe une néo formation osseuse sans différence significative entre les groupes - Il existe une différence significative entre le PEG et le contrôle (PEG > Ctl, p<0,05) - PEG prévient l'invagination des tissus mous de manière similaire au PLA
104		Comblement de défaut intra-osseux post extractionnel mandibulaire chez le chien	- Préparation du PEG mélange des PEG thiol et acrylate et ajoute de CMC - Régime mou	- Chir 1 extraction des 4 prémolaires et 1ère molaire D et G mandibulaire - Chir 2 Création de défauts (10mm de long * 5mm de large * 6mm de profondeur) D et G - Comblement des défauts 4 groupes (PEG + DBBM) (PGA-TMC + DBBM) (DBBM seul) (contrôle vide)	- ATB thérapie de 7j - Anti-inflammatoire et antidouleur 3j - Désinfection par spray de chloroxidine 0.2%	- 18 chiens - 2 sites sur 18 femelles adultes - 36 défauts	Sacrifice des animaux en 3 temps: - j1 5 chiens - 4 sem 7 chiens - 16 sem 7 chiens	- Analyse qualitative et quantitative - Spectroscopie avec VOI et histomorphométriques - Paramètre substitut osseux présence et dégradation, néoformation osseuse, dégradation de membrane et résidus, tissus mous - Calcul de l'air de greffe osseuse et de néoformation osseuse	- Il existe une différence significative entre PEG > contrôle et PEG > DBBM seul - A 4 et 16 semaine la néoformation osseuse est plus importante dans PEG > PGA-TMC > DBBM > CTL - L'association de PEG membrane et DBBM est capable de maintenir le volume de greffe osseuse plus longtemps que le contrôle - PEG membrane + DBBM est la méthode la effective pour préserver les contours rigides
76		- Comblement de défauts intra-osseux post extractionnels mandibulaire chez le chien - Analyse de l'ostéointégration implantaire	- Préparation du PEG mélange des PEG thiol et acrylate et ajoute de CMC - Régime de nourriture légère 1/j	- Chir 1 Extraction a traumatiques en préservant les crêtes osseuses des 3 prémolaires et 2 molaires D et G maxillaire et mandibulaire - Chir 2 10j de cicatrisation et comblement des défauts mandibulaire avec NBM ou SBC - Chir 3 après 8 semaines pose d'implants titane	- ATB prophylaxie et thérapie 10j	- 6 chiens - 24 défauts	- 10j de cicatrisation puis comblement - à 8 semaines pose d'implants - à 8 + 2 semaines: sacrifice	- Analyse qualitative et quantitative histomorphométriques - Calcul de l'air de tissu minéralisé et de BIC	- Toutes les investigations supportent la régénération osseuse et conduisent à une ostéointégration de l'implant

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			■	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
56	B	- Comblement de défauts périimplantaires chez l'homme	/	- Pose d'implant et vérification de la stabilité primaire - Mesure du défaut osseux avec une sonde parodontale (exclusion de défauts <3mm) - Comblement des défauts avec une greffe de DBBM et membrane PEG ou Collagène	- ATB thérapie de 5j - Anti-inflammatoire et antidouleur 2j - Bain de bouche de chlorhexidine 0.2% pendant 7j	- 37 hommes (moyenne d'âge 48 ans) et femmes (54 ans) - 19 sites avec PEG - 18 sites avec Collagène	6 mois	- Analyse macroscopique avec résection de lambeau - Volume et qualité de l'os - Mesure du BIC	- Tous les cas montrent une qualité osseuse avec des particules greffées toujours visibles mais entouré de tissu ostéoïde - Le volume et la qualité osseuse est suffisante dans tous les sites même lors de retard de cicatrisation - Variation de la densité osseuse, si l'os est dense les particules de biomatériaux ne sont plus visibles et l'os néoformé est similaire à l'os natif.

Hydroxypropylmethylcellulose-Silanisé

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
33		<ul style="list-style-type: none"> - Comblement de défauts osseux dans épiphyse de fémur de lapin - Investigation de dégradation 	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation de IBS 2 50/50 = BCP(HA+βTCP60/40) + (HPMC-Si) - Quarantaine de 10j avant la chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> - Création de défaut de 10mm de profondeur et 6mm de diamètre - Comblement des défauts avec des BCP + HPMC-Si (IBS 2) 		<ul style="list-style-type: none"> - 9 lapins blancs de NZ - 18 sites sur 9 femelles adultes 3-3,5 kg - 16 défauts 	8 sem	<ul style="list-style-type: none"> - Calcul de la force compressive - Analyse qualitative et quantitative au micro scanner avec VOI - Analyse histomorphométrique des coupes histologiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Néof ormation osseuse centripète et persistance de HPMC-Si - Il n'y a pas de fuite de granules de BCP, ce qui indique une bonne réticulation du biomatériau. - IBS 2 a augmenté la résistance aux forces mécaniques
63		culture cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation de 2 solutions d'HPMC-Si au ruthénium et ICPCS-Si 	<ul style="list-style-type: none"> - Implantation subcutanée des 2 solutions 2 sites par lapin 			7j	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse radiologique par micro fluorescence - Spectroscopie infrarouge FTIR - Micro scanner 	viabilité cellulaire - pas de cytotoxicité évidente
		épiphyse de fémur de lapin	<ul style="list-style-type: none"> - Quarantaine de 10j avant la chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> - Création de défauts à la fraise et sous irrigation stérile 10mm de profondeur et 6mm de diamètre - Implantation dans l'épiphyse distale fémorale d'HPMC-Si marqué au ruthénium ou ICPCS-Si 	<ul style="list-style-type: none"> - 11 lapins blancs de NZ - 22 sites subcutanés para vertébral et 22 sites intraosseux (6 * 10mm) 	1 - 2 - 3 et 8 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Microscopie optique avec coloration histologique et histomorphométrique 	Biocompatibilité <i>in vivo</i> - Cette étude a permis de prouver qu'HPMC-Si est biodégradable et de mieux prédire la dégradation <i>in vivo</i> .	

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
24		Comblement de défauts critiques dans épiphyse de fémur de lapin		<ul style="list-style-type: none"> - Création de défauts cylindrique de 10mm de profondeur et 6mm de diamètre - Implantation épiphyse distale fémorale bilatérale 		<ul style="list-style-type: none"> - 18 lapins blancs de NZ femelles - 3 groupes de 6 : IBS1 / IBS2 / HPMC-Si seul 	6 et 12 semaines	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse quantitative au micro scanner et Quantimeter - Observation microscopique en lumière polarisée et analyse histomorphométrique 	<ul style="list-style-type: none"> - IBS1: à 6 semaines, colonisation cellulaire macrophage et cellules géantes multinucléées et croissance osseuse centripète, grande résorption des particules 56%. À 12 semaines, augmentation de la croissance osseuse et de la résorption des particules 69%. - IBS2: à 6 semaines, colonisation cellulaire macrophage et cellules géantes multinucléées limitée à la surface de l'implant, faible résorption des particules 39% peu de trabéculations observées et uniquement à la surface. À 12 semaines, augmentation de la pénétration cellulaire et des trabéculations, résorption des particules 56%. - HPMC-Si: défaut rempli seulement de tissus mous => seul pas d'induction de formation osseuse

ETUDE	VALEUR	SITE	TRAITEMENT			n	TEMPS	EVALUATION	RESULTATS
			Pré-opératoire	Per-opératoire	Post-opératoire				
103		Comblement à L'IBS	detrage 1 semaine avant l'intervention	<ul style="list-style-type: none"> - Création de défaut (fenestration C et inter radiculaire PM) - Comblement des défauts au IBS ou laisser vide 	/	4 chiens Beagles	3 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse qualitative et quantitative par reconstitution 3D - Micro scanner et sur coupes histologiques - Calcule du % de croissance osseuse et % de contact entre os et biomatériaux 	<ul style="list-style-type: none"> - défaut de furcation: néoformation osseuse dans la partie coronale qui semble plus importante dans le test que dans le contrôle - BCP entouré de tissus ostéoïde ou fibreux
		fenestration canine 6 mm de diamètre				fenestration canine 8 défauts (4 HPMC-Si et 4 Ctl vide)			
		interradiculaire prémolaire 6 mm de hauteur et 3 mm de profondeur				interradiculaire prémolaire 15 défauts (7 HPMC-Si et 8 Ctl vide)			
102		<ul style="list-style-type: none"> - Comblement de déhiscences sur défauts péri-implantaires - Molaires maxillaires et mandibulaires 	échelle standard	<ul style="list-style-type: none"> - Chir 1 : extraction M1 et M2 - Chir 2: création de défaut et pose d'implant avec déhiscence de 4mm de profondeur sur 2mm de large 	ATB	<ul style="list-style-type: none"> - 6 chiens beagles - 24 défauts divisés en 6 groupes 	3 mois	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse qualitative et quantitative de néoformation osseuse + BIC - Analyse au microscanner avec ROI et coupes histologiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Cicatrisation spontanée et néoformation osseuse incomplète, en cours, commence du côté apical du défaut
						3 mois	<ul style="list-style-type: none"> - BCP/HPMC-Si: néoformation osseuse importante en coronale mais inférieure à MBCP/Putty HPMC en contact direct avec les parois et entouré de tissus ostéoïde. Le biomatériau reste stable et il n'y a pas d'invagination tissulaire. - MBCP/Putty HPMC: néoformation osseuse plus importante en coronale en contact direct avec les parois et entouré de tissus ostéoïde. Le biomatériau reste stable et il n'y a pas d'invagination tissulaire. Le biomatériau semble être le plus efficace pour le comblement osseux. 		

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ALBREKTSSON T. et JOHANSON C.**
Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration.
Eur Spine J 2001; 10 (suppl 2):96–101.
- 2- AMANO Y., OTA M., SEKIGUCHI K. et coll.**
Evaluation of a poly-l-lactic acid membrane and membrane fixing pin for guided tissue regeneration on bone defects in dogs.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97(2):155-63.
- 3- ALEXANDER A., AJAZUDDIN J.K., KHAN J. et coll.**
Polyethylene glycol (PEG)–Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) based thermosensitive injectable hydrogels for biomedical applications.
Eur J Pharm Biopharm 2014;88(3): 575-585.
- 4- ANNABI N., TAMAYOL A., UQUILLAS J.A. et coll.**
25 th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine.
Adv Mater 2014;26(1):85-123.
- 5- BARBUCCI R.(Ed)**
Hydrogels. Biological Proprieties and Applications.
Milan: Springer-Verlag, 2009: 1-19.
- 6- BARRERE F., MAHOMOOD T., DE GROOT K. et coll.**
Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart functions.
Mater Sci Engineer 2008;59:38-71.
- 7- BOGLE G., GARRETT S., STOLLER N.H. et coll.**
Periodontal regeneration in naturally occurring class ii furcation defects in beagle dogs after guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers.
J Periodontol 1997;68(6):536-544.
- 8- BOIX D., GAUTHIER O., GUICHEUX J. et coll.**
Alveolar bone regeneration for immediate implant placement using an injectable bone substitute: an experimental study in dogs.
J Periodontol 2004;75(5):663–71.
- 9- BONEWALD L.F. et MUNDY G.R.**
Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling.
Clin Orthopaed Relat Res 1990;(250): 261-276.
- 10- BOULER J-M., LEGEROS R.Z. et DACULSI G.**
Biphasic calcium phosphates: Influence of three synthesis parameters on the HA/βTCP ratio.
J Biomed Mater Res 2000; 51(4): 680-4.
- 11- BOURGES X., WEISS P., DACULSI G. et LEGEAY G.**
Synthesis and general properties of silated-hydroxypropyl methylcellulose in prospect of biomedical use.
Adv Colloid Interface Sci 2002;99(3):215-28.
- 12- BUNYARATAVEJ P. et WANG H-L.**
Collagen membranes: A review.
J Periodontol 2001;72(2):215-229.
- 13- CAFFESSE R.G., MOTA L.F., QUINONES C.R. et MORRISON E.C.**

Clinical comparison of resorbable and non-resorbable barriers for guided periodontal tissue regeneration.

J Clin Periodontol 1997;24(10):747-752.

14- CAMARGO P.M., 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.

15- CAPELLI M.

Augmentation du volume osseux par greffe d'os autogène prélevée dans la branche horizontale de la mandibule.

Parodont Dent Rest 2003; 23(3):277-284.

16- CARANO R. A.D. et FILVAROFF E. H.

Angiogenesis and bone repair.

Drug Discovery Today 2003;8(21):980-989.

17- CETINKAYA B.O., KELES G.C., AYAS B. et coll.

Comparison of the proliferative activity in gingival epithelium after surgical treatments of intrabony defects with bioactive glass and bioabsorbable membrane.

Clin Oral Invest 2007 ; 11(1):61-68.

18- COLOMBIER M.L., LESCLOUS P. et TULASNE J.F.

La cicatrisation des greffes osseuses.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 2005; 106(3):157-164.

19- CONSTANTIN A.

Appareil locomoteur - Physiologie du tissu osseux.

Université de Toulouse, 2013.

http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/semiologie/doc/Physiologie_Tissu_Osseux_2013.pdf

20- CORTELLINI P. et TONETTI M.S.

Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defect science evidence and clinical experience.

J Periodontol 2005; 76(3):341-350.

21- CUI J., LLIANG J., WEN Y. et coll.

In vitro and in vivo evaluation of chitosan/b-glycerol phosphate composite membrane for guided bone regeneration.

J Biomed Mater Res Partie A. 2014;102(9):2911-7.

22- DACULSI G., LABOUX O., MALARD O. et WEISS P.

Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics.

J Mater Sci Mater Med 2003;14(3):195-200.

23- DACULSI G. et LEGEROS JP.

Three-dimensional defects in hydroxyapatite of biological interest.

J Biomed Mater Res 1996; 31(4):485-501.

24- DACULSI G., UZEL AP., WEISS P. et coll.

Developments in injectable multiphasic biomaterials. The performance of microporous biphasic calcium phosphate granules and hydrogels.

J Mater Sci: Mater Med 2010;21(3):855-61.

25- DACULSI G.; BAGOT M.; CORLIEU P. et GERSDORFF M.

Macroporous biphasic calcium phosphate efficiency in mastoid cavity obliteration: experimental and clinical findings.

Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101(8):669-74.

26- DESSI M., BORZACCHIELLO A., MOHAMED T.H. et coll.

Novel biomimetic thermosensitive β -tricalcium phosphate/chitosan-based hydrogels for bone tissue engineering.

J Biomed Mater Res A. 2013;101(10):2984-93.

27- DIES F.

Régénération osseuse guidée par membrane PTFE-e : intérêt de l'association d'une greffe autogène ou d'un biomatériau.

J Parodontol Implantol Orale 1997 ;16(1) :15-30.

28- DUPOIRIEUX L., POURQUIER D., PICOT M.C. et NEVES M.

Comparative study of three different membranes for guided bone regeneration of rat cranial defects.

Int J Oral Maxillofac Surg 2001;30(1):58-62.

29- ELBERT D.L., PRATT A.B., LUTOLF M.P. et coll.

Protein delivery from materials formed by self-selective conjugate addition reactions.

J Control Release 2001;76(1-2): 11–25.

30- EL-SHERBINY I.M. et YACOUB M.H.

Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges.

Glob Cardiol Sci Pract. 2013;2013(3):316-42.

31- FATIMI A., TASSIN J.F., QUILLARD S. et coll.

The rheological properties of silated hydroxypropylmethylcellulose tissue engineering matrices. Biomaterials 2008;29(5):533-43.

32- FATIMI A., TASSIN J.F., TURCZYN R. et coll.

Gelation studies of a cellulose-based biohydrogel: the influence of pH, temperature and sterilization.

Acta Biomater 2009;5(9):3423-32.

33- FELLAH B.H., WEISS P., GAUTHIER O. et coll.

Bone repair using a new injectable self-crosslinkable bone substitute.

J Orthopaed Res 2006;24(4):628-35.

34- FRANCIS SUH J.K. et MATTHEW H.W.T.

Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review.

Biomaterials 2000;21(24): 2589–98.

35- GARRETT S., POLSON A.M., STOLLER N.H. et coll.

Comparison of a Bioabsorbable GTR Barrier to a Non-Absorbable Barrier in Treating Human Class II Furcation Defects. A Multi-center parallel design randomized sigel-blind trial.

J Periodontol 1997. 68(7):667-675.

36- GAUTHIER O., BOULER J-M., 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.

37- GRIMANDI G., WEISS P., MILLOT F. et DACULSI G.

In vitro evaluation of a new injectable calcium phosphate material.

J Biomed Mater Res 1998;39(4):660-6.

38- GUICHEUX J., GAUTHIER O., AGUADO E. et coll.

Human growth hormone locally released in bone sites by calcium- phosphate biomaterial stimulates ceramic bone substitution without systemic effects: a rabbit study.

J Bone Miner Res 1998;13(4): 739-48.

39- GUPTA B., REVAGADE N. et HILBORN J.

Poly(lactic acid) fiber: An overview.

Prog PolymSci 2007;32(4):455-482.

40- HABERSTROH K., RITTER K., KUSSCHIERS J. et coll.

Bone repair by cell-seeded 3D-bioplotted composite scaffolds made of collagen treated tricalciumphosphate or tricalciumphosphate-chitosan-collagen hydrogel or PLGA in ovine critical defects.

J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater 2010;93(2):520-30.

41- HARDYA I.J., WINDBERG-BAARUPB A., NERIA C. et coll.

Modulation of drug release kinetics from hydroxypropylmethyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone.

Int J Pharm 2007;337(1-2):246-53.

42- HARRIS D.

Advanced surgical procedures: Bone augmentation.

Dent Update 1997;24(8):332-37.

43- HATE AUTORITE DE SANTE

Les substituts osseux.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1773308/fr/substituts-osseux.

44- HERTEN M., JUNG R.E., FERRARRI D. et coll.

Biodegradation of different synthetic hydrogels made of polyethylene glycol hydrogel/RGD-peptide modifications: an immunohistochemical study in rats.

Clin Oral Implant Res 2009; 20(2):116-125.

45- HO M.H.H., HSIEH C.C., HSIAO S.W. et THIEN D.V.H.

Fabrication of asymmetric chitosan GTR membranes for the treatment of periodontal disease. Carbohydrate Polymers 2010;79:955-963.

46- HOU L.T ., YAN J.J., TSAI A.Y. et coll.

Polymer-assisted regeneration therapy with Atrisorb barriers in human periodontal intrabony defects.

J Clin Periodontol 2004;31(1):68-74.

47- HUBBELL J.A.

Materials as morphogenetic guides in tissue engineering.

Curr Opin Biotechnol 2003;14(5):551-558.

48- IGNATIUS A.A., AUGAT P., , CLAES L.E.

Degradation behavior of composite pins made of tricalcium phosphate and poly(L,DL-lactide). J Biomater Sci Polym Ed 2001;12(2):185-94.

49- IMBRONITO A.V., TODESCAN J.H., CARVALHO C.V. et ARANA-CHAVEZ V.E.

Healing of alveolar bone in resorbable and non-resorbable membrane-protected defects. A histologic pilot study in dogs.

Biomaterials 2002;23(20):4079-86.

50- INGBER D.E.

Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again.

FASEB J 2006;20:811-827.

51- JARRY C., LEROUX JC., HAECK J. et CHAPUT C.

Irradiating or autoclaving chitosan/polyol solutions: effect on thermogelling chitosan-beta-glycerophosphate systems.

Chem Pharm Bull 2002;50(10): 1335-1340.

52- JAYAKUMAR R., CENNAZHI KP., SRINIVASAN S. et coll.

Chitin scaffolds in tissue engineering.

Int J Mol Sci 2011; 12(3):1876-1887.

53- JEPSEN S., HEINZ B., KERMANIE MA. et JEPSEN K.

Evaluation of a new bioabsorbable barrier for recession therapy: a feasibility study.

J Periodontol 2000;71(9):1433-40.

54- JI QX., CHEN XG., ZHAO QS. et coll.

Injectable thermosensitive hydrogel based on chitosan and quaternized chitosan and the biomedical properties.

J Mater Sci Mater Med 2009;20(8):1603-1610.

55- JORDANA F. et COLAT-PARROS J.

Les substituts osseux.

Société Francophone de Biomatériaux Dentaires, 2010.

<http://umvf.univ-nantes.fr/odontologie/enseignement/chap223/site/html/cours.pdf>

56- JUNG R.E., HALG G.A., THOMA D.S. et HAMMERLE C.H.

A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants.

Clinical Oral Implants Res 2009;20(2):162-8.

57- JUNG R.E., HAMMERLE C.H., KOKOVIC V. et WEBER F.E.

Bone regeneration using a synthetic matrix containing a parathyroid hormone peptide combined with a grafting material.

Int J Oral Maxillofac Implants 2007;22(2):258-66.

58- JUNG R.E., ZWAHLEN R., WEBER F.E. et coll.

Evaluation of an in situ formed synthetic hydrogel as a biodegradable membrane for guided bone regeneration.

Clin Oral Implants Res 2006;17(4):426-33.

59- KARTSOGIANNIS V. et NG K.W.

Cell lines and primary cell cultures in the study of bone cell biology.

Mol Cell Endocrinol 2004;228(1-2):79-102.

60- KHOSLA S.

Minireview: The OPG/RANKL/RANK system.

Endocrinology 2001;142(12): 5050-5055.

61- KOYAMA Y., KIKUCHI M., YAMADA T. et coll.

Guided bone regeneration with novel bioabsorbable membranes.

Int J Series C Mechan Syst, Machine Elements Manufact 2003;46:1409.

62- KUO S.M., CHANG S.J., CHEN T.W., KUAN T.C.

Guided tissue regeneration for using a chitosan membrane: an experimental study in rats.

J Biomed Mater Res A. 2006;76(2):408- 15.

63- LAIB S., FELLAH B.H., FATIMI A. et coll.

The "in vivo" degradation of ruthenium labelled polysaccharide-based hydrogel for bone tissue engineering.

Biomaterials 2009;30(8):1568-77.

64- LIEBERMAN J.R., DALUISKI A. et EINHORN T. A.

The role of growth factors in the repair of bone biology and clinical applications.
J Bone Joint Surg - Series A 2002;84(6): 1032-1044.

65- LINDHE, J.

Manuel de parodontologie clinique.
Paris: CDP, 1986.

66- MA Z., YANG C., SONG W. et coll.

Chitosan Hydrogel as siRNA vector for prolonged gene silencing.
J Nanobiotechnol 2014; 12:23.

67- MACHTEI E.E.

The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: A meta-analysis.

J Periodontol 2001;72(4):512-516.

68- MALTESE A., BORZACCHIELLO A., MAYOL L. et coll.

Novel polysaccharides-based viscoelastic formulations for ophthalmic surgery: rheological characterization.

Biomaterials 2006;27(29):5134-42.

69- MAQUET V., BOCCACCINI A.R., PRAVATA L. et coll.

Preparation, characterization, and in vitro degradation of bioresorbable and bioactive composites based on bioglass-filled polylactide foams.

J Biomed Mater Res A 2003;66(2):335-346.

70- MARIEB E.N. et HOEHN K.

Human Anatomy and Physiology.
Boston : Pearson.2006

71- MATTOUT P. et MATTOUT C.

Les thérapeutiques parodontales et implantaires.

Paris : Quintessence Internationale, 2003 : 496.

72- MATTSON J.S., GALLAGHER S.J. et JABRO M.H.

The use of 2 bioabsorbable barrier membranes in the treatment of interproximal intrabony periodontal defects.

J Periodontol 1999;70(5):510-517.

73- MAYFIELD L., NOBREUS N., ATTSTROM R. et LINDE A.

Guided bone regeneration in dental implant treatment using a bioabsorbable membrane.

Clin Oral Implants Res 1997;8(1):10-17.

74- MCALLISTER B.S. et HAGHIGHAT K.

Bone augmentation techniques.

J Periodontol 2007;78(3):377-396.

75- MIGAUD H., SENNEVILLE E., GOUGEON F. et coll.

Risque infectieux en chirurgie orthopédique.

Encycl Méd Chir (Paris), Rhumatologie Orthopédie, 2, 151-172, 2005.

76- MIHATOVIC I., BECKER J., GOLUBOVIC V. et coll.

Influence of two barrier membranes on staged guided bone regeneration and osseointegration of titanium implants in dogs. Part 2: augmentation using bone graft substitutes.

Clin Oral Implants Res 2012;23(3):308-315.

77- MOE K.S. et WEISMAN R.A.

Resorbable fixation in facial plastic and head and neck reconstructive surgery: An initial report on polylactic acid implants.

Laryngoscope 2001;111(10):1697-1701.

78- MUKHERJEE D.P., TUNKLE A.S., ROBERTS R.A. et coll.

An Animal Evaluation of a Paste of Chitosan Glutamate and Hydroxyapatite as a Synthetic Bone Graft Material.

J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater 2003;.67(1):603-609.

79- MUZZARRELLI R.A., EL MEHTEDI M. et MATTIOLI-BELMONTE M.

Emerging biomedical applications of nano-chitins and nano-chitosans obtained via advanced eco-friendly technologies from marine resources.

Mar Drugs. 2014;12(11):5468-502.

80- NAKASHIMA T, TAKAKURA K et KOMOTO Y.

Thromboresistance of graft-type copolymers with hydrophilic-hydrophobic microphase-separated structure.

J Biomed Mater Res 1977;11(5):787-98.

81- NEEDLEMAN I., TUCKER R., GIEDRYS-LEEPER E. et WORTHINGTON H.

A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal infrabony defects.

J Periodont Res 2002; 37(5):380-388.

82- NGYEN MK. et LEE DS.

Injectable biodegradable hydrogels.

Macromol Biosci 2010;10(6):563-579.

83- NYGAARD-ØSTBY P., BAKKE V., NESDAL O. et coll.

Periodontal healing following reconstructive surgery: effect of guided tissue regeneration using a bioresorbable barrier device when combined with autogenous bone grafting. A randomized controlled clinical trial.

J Clin Periodontol 2008;35(1):37-43.

84- NYMAN S., LINDHE J., KARRING T. et RYLANDER H.

New attachment following surgical treatment of human periodontal disease.

J Clin Periodontol 1982;9(4):290- 296.

85- OTTENBRITE RM., PARK K. et OKANO T.

Biomedical applications of hydrogels handbook.

New York: Springer Science, Buisness Media, 2010: 1 – 32.

86- OZMERIC N., OZCAN G., HAYTAC CM. et coll.

Chitosan film enriched with an antioxidant agent, taurine, in fenestration defects.

J Biomed Mater Res 2000;51(3):500-3.

87- PARAKHAKSAR.

Site du Docteur Parakhasar.

http://www.parakhaksar.fr/?page_id=117.

88- PARK J.S., CHOI S.H., MOON I.S. et coll.

Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs.

J Clin Periodontol 2003;30(5):443-53.

89- POIRIER J. et CATALA M.

Histologie : Les tissus.

Paris: Masson, 2006.

90- POLSON A.M., SOUTHARD G.L., DUNN R.L. et coll.

Initial study of guided tissue regeneration in Class II furcation defects after use of a biodegradable barrier.

Int J Periodont Rest Dent 1995;15(1):43-55.

91- POLSON A.M., SOUTHARD G.L., DUNN R.L. et coll.

Periodontal healing after guided tissue regeneration with Atrisorb barriers in beagle dogs.

Int J Periodont Rest Dent 1995; 15(6):574-89.

92- RETZEPI M. et DONOS N.

Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications.

Clin Oral Implants Res 2010;21(6):567-76.

93- ROKKANEN PU., BOSTMAN O., HIRVENSALO E. et coll.

Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology.

Biomaterials 2000a;21(24):2607-2613.

94- ROSEN P.S. et REYNOLDS M.A.

Polymer-assisted regenerative therapy : case report of 22 consecutively treated periodontal defect with a novel combined surgical approach.

J Periodontol 1999;70(5):554-61.

95- SALGADO A.J., COUTINHO O.P. et REIS R.L.

Bone tissue engineering: state of the art and future trends.

Macromol Biosci 2004;4(8):743-765.

96- SCHUESSELE A., MAYR H., TESSMAR J. et GOEPFERICH A.

Enhanced bone morphogenetic protein-2 performance on hydroxyapatite ceramic surfaces.

J Biomed Mater Res - Part A 2009;90(4): 959-971.

97- SCHULTEN E.A., PRINS H.J., OVERMAN J.R. et coll.

A novel approach revealing the effect of a collagenous membrane on osteoconduction in maxillary sinus floor elevation with β - tricalcium phosphate.

Eur Cells Mater 2013; 25:215-228.

98- SCULEAN A., NIKOLIDAKIS D. et SCHWARZ F.

Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials—biological foundation and preclinical evidence: asystematic review.

J Clin Periodontol 2008;35(Suppl 8):106-16.

99- SHUE L., YUFENG Z. et MONY U.

Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers.

Biomater 2012;2(4):271-7.

100- STERIEZEL F.P., KHONGKHUNTHIAN P., KHATTIYA R. et coll.

Healing pattern of bone defects covered by different membrane types—a histologic study in the porcine mandible.

J Biomed Mater Res 2006;78(1):35-46.

101- STREET J., BAO M., DE GUZMAN L. et coll.

Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover.

Proceed Nat Acad Sci USA 2002; 99(15): 9656-9661.

102- STRUILLOU X., RAKIC M., BADRAN Z. et coll.

The association of hydrogel and biphasic calcium phosphate in the treatment of dehiscence-type peri-implant defects: an . - experimental study in dogs.

J Mater Sci: Mater Med 2013;24(12):2749-60.

103- STRUILLOU X., BOUTIGNY H., BADRAN Z. et coll.

Treatment of periodontal defects in dogs using an injectable composite hydrogel/biphasic calcium phosphate.

J Mater Sci: Mater Med 2011;22(7):1707-17.

104- THOMA D.S., DARD M.M., HALG G.A. et coll.

Evaluation of a biodegradable synthetic hydrogel used as a guided bone regeneration membrane: an experimental study in dogs.

Clin Oral Implants Res 2012;23(2):160-8.

105- THOMA D.S., HALG G.A., DARD M.M. et coll.

Evaluation of a new biodegradable membrane to prevent gingival ingrowth into mandibular bone defects in minipigs.

Clin Oral Implants Res 2009;20(1):7-16.

106- VAN DE WETERING P., METTERS A.T., SCHOEMMAKERS R.G. et HUBBELL J.A.

Poly(ethylene glycol) hydrogels formed by conjugate addition with controllable swelling, degradation, and release of pharmaceutically active proteins.

J Control Release 2005;102(3):619-27.

107- VINATHIER C., MAGNE D., WEISS P. et coll.

A silanized hydroxypropyl methylcellulose hydrogel for the three-dimensional culture of chondrocytes.

Biomaterials 2005;26(33):6643-51.

108- WANG V., MISRA G. et AMSDEN B.

Immobilization of a bone and cartilage stimulating peptide to a synthetic bone graft.

J Mater Sci Mater Med 2008;19(5): 2145-2155.

109- WARIS E., ASHAMMAKHI N., KAARELA O. et coll.

Use of bioabsorbable osteofixation devices in the hand. Review.

J Hand Surg Br 2004;29(6):590-8.

110- WECHSLER S., FEHR D., MOLENBERG A. et coll.

A novel, tissue occlusive poly(ethylene glycol) hydrogel material.

J Biomed Mater Res Part A 2008;85(2):285-92.

111- WEISS P.

La chimie des polymères.

Société Francophone de Biomatériaux Dentaires, 2010.

<http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap3/site/html/cours.pdf>

112- WEISS P., BOHIC S., LAPKOWSKI M. et DACULSI G.

Application of FT-IR microspectroscopy to the study of an injectable composite for bone and dental surgery.

J Biomed Mater Res 1998;41(1):167-70.

113- WEISS P., GAUTHIER O., BOULER J-M. et coll.

Injectable bone substitute using a hydrophilic polymer.

Bone 1999;25(Suppl 2):67-70.

114- XU C., LEI C., MENG L. et coll.

Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration.

J Biomed Mater Res B 2012;100(5):1435-43.

115- YAMAGUCHI A., KOMORI T. et SUDA T.

Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1.

Endocrine Rev 2000;21(4): 393-411.

116- ZANG S., DONG G., PENG B. et coll.

A comparison of physicochemical properties of sterilized chitosanhydrogel and its applicability in a canine model of periodontal regeneration.

Carbohydrates Polymers. 2014;113:240-8.

117- ZHANG W.L., ZHANG J. et DING J.

Fabrication of three-dimensional porous scaffolds of complicated shape for tissue engineering. I. Compression molding based on flexible-rigid combined mold.

Tissue Eng 2005;11(7-8):1105-14.

118- ZHU J. et MARCHANT R.E.

Design properties of hydrogel tissue engineering scaffolds.

Expert Rev Med Devices 2011; 8(5):607-26.

TALVANDE (Sophie). – Les hydrogels associés aux phosphates de calcium dans la régénération osseuse en parodontologie, étude de la littérature - 134 f. ; fig. ; tabl. ; 118 ref. ; 30cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2015)

RESUME

Les hydrogels sont des polymères réticulables, biocompatibles et biodégradables. Leurs applications biomédicales sont nombreuses, en particulier en tant que membrane de régénération parodontale ou osseuse, en association avec des phosphates de calcium. L'étude de la littérature a révélé quatre hydrogels utilisés en parodontologie et en implantologie : le chitosan, l'acide polylactique, le polyéthylène glycol et l'hydroxypropylméthylcellulose silanisé. Les hydrogels sont principalement au stade de la recherche pré-clinique animale et clinique mais certains ont déjà été commercialisés. Les résultats encourageants montrent une régénération osseuse augmentée autour des dents et des implants, avec une bonne résistance à l'envahissement par les tissus mous. D'autres expérimentations, notamment des essais cliniques randomisés et à long terme, sont nécessaires pour valider l'efficacité des hydrogels dans la régénération parodontale.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Parodontologie

MOTS CLES MESH

Hydrogel - Hydrogel
Phosphates de calcium - Calcium phosphates
Régénération osseuse - Bone regeneration
Régénération Tissulaire Guidée - Guided Tissue Regeneration
Parodontie - Periodontics

JURY

Président : Professeur Weiss P.
Assesseur : Professeur Soueidan A.
Assesseur : Docteur Badran Z.
Directeur : Docteur. Struillou X.

ADRESSE DE L'AUTEUR

24, rue de la Distillerie 44000 Nantes
talvande.sophie@gmail.com