

UNIVERSITÉ DE NANTES  
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2021

N° 3718

**LES MEMBRANES EN ODONTOLOGIE :  
ASPECTS FONDAMENTAUX**

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

présentée  
et soutenue publiquement par

**GIRAULT Marion**

*le 18 mai 2021 devant le jury ci-dessous*

Président : Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseur : Monsieur le Docteur Christian VERNER

Assesseur : Monsieur le Docteur Charles ALLIOT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Fabienne JORDANA

<b>UNIVERSITE DE NANTES</b>	
<u>Président</u> <b>Pr BERNAULT Carine</b>	
	
<b>FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE</b>	
<u>Doyen</u> <b>Pr GIUMELLI Bernard</b>	
<u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
	
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.</b>	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte M. AMOURIQ Yves M. BADRAN Zahi M. GIUMELLI Bernard M. LABOUX Olivier M. LE GUEHENNEC Laurent	M. LESCLOUS Philippe Mme LOPEZ-CAZAUX Serena Mme PEREZ Fabienne M. SOUEIDAN Assem M. WEISS Pierre
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>	
M. BOULER Jean-Michel	
<b>MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES</b>	
Mme VINATIER Claire	
<b>PROFESSEURS EMERITES</b>	
M. JEAN Alain	
<b>ENSEIGNANTS ASSOCIES</b>	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
<b>MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.</b>	<b>ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.</b>
M. AMADOR DEL VALLE Gilles Mme ARMENGOL Valérie Mme BLERY Pauline M. BODIC François Mme CLOITRE Alexandra Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie M. DENIS Frédéric Mme ENKEL Bénédicte M. GAUDIN Alexis M. HOORNAERT Alain Mme HOUCHMAND-CUNY Madline Mme JORDANA Fabienne M. LE BARS Pierre M. NIVET Marc-Henri M. PRUD'HOMME Tony Mme RENARD Emmanuelle M. RENAUDIN Stéphane Mme ROY Elisabeth M. STRUILLOU Xavier M. VERNER Christian	M. ALLIOT Charles Mme ARRONDEAU Mathilde Mme CLOUET Roselyne M. EVRARD Lucas M. GUIAS Charles M. GUILLEMIN Maxime Mme HASCOET Emilie Mme HEMMING Cécile M. HIBON Charles M. KERIBIN Pierre Mme OYALLON Mathilde Mme QUINSAT Victoire Eugénie M. REMAUD Matthieu M. RETHORE Gildas M. SERISIER Samuel Mme TISSERAND Lise
<b>PRATICIENS HOSPITALIERS</b>	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle
<b>ATTACHÉS HOSPITALIERS</b>	
M. ELHAGE Louis-Marie M. GLOMET Jérémie Mme PAGBE NDOBO Pauline Mme PREVOT Diane	Mme RICHARD Catherine M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel M. STRUBE Nicolas

**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 Assem SOUEIDAN,**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à Diriger les Recherches, PEDR

Chef du Département de Parodontologie

Référent de l'Unité d'Investigation Clinique Odontologie

- NANTES -

*Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,*

*Pour votre passion de l'enseignement magistral et pratique,*

*Pour la grande attention que vous prêtez à chacun de vos étudiants et qui nous a particulièrement ému dans les moments stressants de la vie universitaire.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

**A Madame le Docteur Fabienne JORDANA,**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins  
d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Bordeaux

Habilité à Diriger les Recherches

Département de Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux,  
Biophysique, Radiologie.

- NANTES -

*Pour la confiance que vous nous avez accordée en acceptant la  
direction de cette thèse,*

*Pour vos connaissances pluridisciplinaires que vous partagez  
volontiers,*

*Pour votre grande bienveillance, votre réactivité, et votre  
patience,*

*Pour les précieux conseils que vous nous avez prodigués, aussi  
bien lors de l'élaboration de cet ouvrage, que durant l'ensemble  
de notre cursus,*

*Veillez recevoir, au travers de ce travail, l'expression de notre  
immense gratitude et la traduction de la grande affection que  
nous vous portons.*

**A Monsieur le Docteur Christian VERNER,**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins  
d’Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l’Université de Nantes

Département de Parodontologie

- NANTES -

*Pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury,*

*Pour la qualité de votre enseignement et pour vos compétences  
professionnelles que vous savez transmettre avec passion et  
pédagogie,*

*Pour les conseils avisés que vous nous avez donnés durant les  
vacations de parodontologie,*

*Dans ce travail, veuillez trouver la preuve de l’estime et de la  
reconnaissance que nous avons pour vous.*

**A Monsieur le Docteur Charles ALLIOT**

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Département de Parodontologie

- NANTES -

*Pour avoir accepté de participer à ce jury,*

*Pour ce temps partagé sur les bancs de la faculté,*

*Pour la qualité et la motivation que vous insufflez dans votre travail et qui sont pour nous source d'inspiration,*

*Veillez croire en notre sincère reconnaissance et en la profonde sympathie que nous vous portons.*

## Table des matières

Table des matières .....	8
Introduction .....	13
1. Pertes tissulaires, processus de cicatrisation et thérapeutiques de régénération .....	14
1.1. Le tissu osseux : histologie, physiologie et processus de résorption .....	14
1.1.1. Architecture du tissu osseux .....	14
1.1.1.1. Os cortical.....	14
1.1.1.2. Os spongieux .....	14
1.1.2. Histologie du tissu osseux .....	15
1.1.2.1. Les cellules .....	15
1.1.2.1.1. Les ostéoblastes.....	15
1.1.2.1.2. Les cellules bordantes.....	15
1.1.2.1.3. Les ostéocytes .....	16
1.1.2.1.4. Les ostéoclastes.....	16
1.1.2.2. La matrice extracellulaire .....	17
1.1.2.2.1. La matrice organique.....	17
1.1.2.2.2. La fraction minérale .....	18
1.1.2.2.3. Autres composants .....	18
1.1.3. Physiologie du tissu osseux : le remodelage osseux .....	18
1.1.3.1. La phase d'activation.....	18
1.1.3.2. La phase de résorption.....	18
1.1.3.3. La phase d'inversion .....	19
1.1.3.4. La phase de formation .....	19
1.1.3.5. La phase de quiescence .....	19
1.1.4. Résorption et cicatrisation alvéolaire .....	20
1.1.4.1. Résorption alvéolaire post-extractionnelle .....	20
1.1.4.1.1. Avulsion dentaire et modifications dimensionnelles de la crête osseuse.....	20
1.1.4.1.2. Facteurs influençant la résorption post-extractionnelle .....	21
1.1.4.1.3. Cicatrisation alvéolaire .....	22
1.1.4.2. Les processus infectieux : autres causes de résorption alvéolaire.....	23
1.2. De la cicatrisation parodontale à la régénération.....	24
1.2.1. Structure du parodonte .....	24
1.2.1.1. Le parodonte profond .....	24
1.2.1.2. Le parodonte superficiel .....	25
1.2.2. Cicatrisation parodontale.....	25
1.2.2.1. Cicatrisation épithéliale .....	25

1.2.2.2.	Cicatrisation conjonctive .....	26
1.2.2.3.	Cicatrisation osseuse .....	26
1.2.2.4.	Cicatrisation cémentaire .....	26
1.2.3.	Facteurs influençant la cicatrisation.....	26
1.2.3.1.	Facteurs inhérents au patient.....	27
1.2.3.1.1.	Facteurs systémiques .....	27
1.2.3.1.2.	Facteurs locaux .....	27
1.2.3.2.	Facteurs inhérents à la chirurgie .....	28
1.2.4.	De la réparation à la régénération .....	28
1.2.4.1.	La compétition cellulaire .....	28
1.2.4.2.	Principes biologiques des thérapeutiques régénératrices.....	29
1.2.4.2.1.	L'exclusion cellulaire .....	29
1.2.4.2.2.	Le maintien de l'espace cicatriciel .....	29
1.2.4.2.3.	L'induction cellulaire .....	30
2.	Utilisation des membranes en Odontologie.....	31
2.1.	Cahier des charges d'une membrane .....	31
2.1.1.	La biocompatibilité .....	31
2.1.2.	L'intégration tissulaire .....	32
2.1.3.	L'occlusion cellulaire.....	32
2.1.4.	La création et le maintien d'une espace de cicatrisation .....	33
2.1.5.	La maniabilité clinique.....	33
2.2.	Indications des membranes en Odontologie.....	33
2.2.1.	Indications des membranes en RTG .....	34
2.2.1.1.	Les lésions intra-osseuses .....	34
2.2.1.2.	Les lésions inter-radiculaires .....	35
2.2.1.3.	Les récessions gingivales.....	36
2.2.1.4.	La chirurgie endodontique.....	37
2.2.2.	Indications des membranes en ROG .....	39
2.2.2.1.	La préservation alvéolaire.....	39
2.2.2.2.	L'implantation immédiate .....	40
2.2.2.3.	Les défauts osseux de type déhiscences et fenestrations .....	40
2.2.2.4.	L'augmentation osseuse horizontale .....	41
2.2.2.5.	L'augmentation osseuse verticale .....	41
2.2.2.6.	Le sinus lift .....	42
2.2.2.7.	Les péri-implantites.....	43
2.3.	Contre-indications des membranes en Odontologie .....	44
2.4.	Mise en place de la membrane .....	44

2.4.1.	Protocole de mise en place d'une membrane .....	44
2.4.1.1.	Incision et élévation du lambeau .....	44
2.4.1.2.	Préparation du défaut.....	45
2.4.1.3.	Pose de la membrane.....	45
2.4.1.4.	Fermeture du site.....	45
2.4.1.5.	Retrait de la membrane.....	45
2.4.2.	Moyens de fixation des membranes et dispositifs de maintien d'espace .....	46
2.5.	Complications liées à la mise en place des membranes .....	47
2.5.1.	Différents types de complications.....	47
2.5.1.1.	Perforation du lambeau.....	47
2.5.1.2.	Déhiscence ou nécrose .....	47
2.5.1.3.	Exposition de la membrane .....	48
2.5.1.4.	Suppuration et abcès.....	48
2.5.1.5.	Formation de tissu exophytique .....	49
2.5.2.	Gestion des complications et classification de Fontana et al.....	49
2.5.2.1.	Gestion des complications liées aux membranes résorbables .....	49
2.5.2.2.	Gestion des complications liées aux membranes non-résorbables .....	50
2.5.2.2.1.	Gestion des complications de classe I .....	50
2.5.2.2.2.	Gestion des complications de classe II .....	51
2.5.2.2.3.	Gestion des complications de classe III.....	51
2.5.2.2.4.	Gestion des complications de classe IV.....	51
2.5.3.	Facteurs de risque .....	52
3.	Proposition de classification des membranes .....	54
3.1.	Membranes conventionnelles .....	54
3.1.1.	Membranes non-résorbables.....	54
3.1.1.1.	Membranes en polytétrafluoroéthylène (PTFE).....	54
3.1.1.1.1.	Membranes en PTFE expansé (ePTFE).....	55
3.1.1.1.2.	Membranes en PTFE haute densité (dPTFE).....	57
3.1.1.1.3.	Membranes en PTFE renforcées par du titane (Ti-PTFE) .....	59
3.1.1.2.	Membranes métalliques .....	60
3.1.1.2.1.	Grilles de titane .....	60
3.1.1.2.2.	Membranes de titane.....	62
3.1.1.2.3.	Membranes de cobalt-chrome .....	62
3.1.1.3.	Autres membranes non-résorbables .....	63
3.1.1.3.1.	Membranes Millipores.....	63
3.1.1.3.2.	Membrane Biobrane .....	63
3.1.1.3.3.	Membranes en latex.....	64

3.1.2.	Membranes résorbables.....	65
3.1.2.1.	Membranes d'origine naturelle.....	65
3.1.2.1.1.	Membranes collagéniques.....	65
3.1.2.1.1.1.	Membranes de collagène natif.....	66
3.1.2.1.1.2.	Membranes de collagène réticulé.....	68
3.1.2.1.1.3.	Autres membranes à base de collagène.....	69
3.1.2.1.1.3.1.	Matrices dermiques acellulaires (MDA).....	70
3.1.2.1.1.3.2.	Membranes dérivées du placenta.....	70
3.1.2.1.2.	Membranes de PRF.....	72
3.1.2.1.3.	Barrières de sulfate de calcium.....	73
3.1.2.1.4.	Autres membranes résorbables d'origine naturelle.....	74
3.1.2.1.4.1.	Membranes de chitosane.....	74
3.1.2.1.4.2.	Membranes d'alginate.....	75
3.1.2.1.4.3.	Membranes de gélatine.....	75
3.1.2.1.4.4.	Membranes dérivées de la soie.....	76
3.1.2.1.4.5.	Membranes de cellulose bactérienne.....	77
3.1.2.1.4.6.	Membranes métalliques résorbables.....	78
3.1.2.2.	Membranes d'origine synthétique.....	78
3.1.2.2.1.	Membranes de polyesters aliphatiques.....	79
3.1.2.2.2.	Membranes de polyéthylène glycol (PEG).....	81
3.2.	Membranes modifiées pour une amélioration des propriétés biologiques et physico-chimiques.....	81
3.2.1.	Membranes de mélanges de polymères.....	82
3.2.1.1.	Mélange de polymères naturels.....	82
3.2.1.2.	Mélange de polymères synthétiques.....	82
3.2.1.3.	Mélange de polymères naturels et synthétiques.....	82
3.2.2.	Membranes hybrides incorporant des composés inorganiques.....	83
3.2.2.1.	Membranes hybrides incorporant des biocéramiques.....	83
3.2.2.1.1.	Incorporation d'hydroxyapatite.....	83
3.2.2.1.2.	Incorporation de bêta-tricalcium phosphate.....	84
3.2.2.1.3.	Incorporation de phosphate de calcium biphasé.....	84
3.2.2.1.4.	Incorporation de bioverres.....	84
3.2.2.2.	Membranes hybrides incorporant des particules métalliques.....	85
3.2.2.2.1.	Incorporation de zinc.....	85
3.2.2.2.2.	Incorporation d'argent.....	85
3.2.2.2.3.	Incorporation de magnésium.....	86
3.2.2.3.	Membranes hybrides incorporant des composés carbonés.....	86
3.2.2.3.1.	Incorporation de nanotubes de carbone.....	86

3.2.2.3.2.	Incorporation d'oxyde de graphène.....	86
3.2.2.3.3.	Incorporation de carbonate de calcium.....	87
3.2.3.	Membranes hybrides incorporant des substances médicamenteuses .....	87
3.2.3.1.	Incorporation d'antibiotiques.....	87
3.2.3.2.	Incorporation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens .....	88
3.2.3.3.	Incorporation d'agents anti-résorptifs .....	88
3.2.3.4.	Incorporation de metformine .....	88
3.2.4.	Membranes hybrides incorporant des médiateurs biologiques .....	89
3.2.4.1.	Incorporation de facteurs de croissance.....	89
3.2.4.2.	Incorporation d'acide hyaluronique .....	89
3.2.4.3.	Incorporation de peptides antimicrobiens.....	89
3.2.4.4.	Incorporation de milieux conditionnés .....	90
3.2.5.	Membranes hybrides incorporant des cellules souches.....	90
	Conclusion.....	91
	Bibliographie.....	92
	Liste des illustrations .....	135
	Liste des tableaux .....	137
	Liste des abréviations.....	138

## Introduction

La capacité du corps humain à réparer les tissus durs et mous est un phénomène biologique naturel. Malheureusement, le processus de cicatrisation, dont la cinétique est propre à chaque tissu, ne permet pas une réparation *ad integrum*.

En Odontologie, de nombreux phénomènes sont à l'origine de pertes tissulaires qui ne peuvent pas être entièrement compensées par le seul processus de cicatrisation. C'est en particulier le cas pour les avulsions dentaires, qui entraînent une diminution du volume osseux, ou pour la parodontite, une maladie inflammatoire d'origine bactérienne qui provoque la destruction des tissus de soutien de la dent.

Ainsi, la volonté de recréer à l'initial les tissus perdus a permis le développement de thérapeutiques de régénération.

Dans le large éventail des thérapeutiques de régénération disponibles, la régénération tissulaire guidée et la régénération osseuse guidée sont très utilisées et très bien documentées. Elles reposent sur le principe de compétition cellulaire développé dans les années 1980, et sont mises en œuvre grâce à l'utilisation de membranes, exerçant le rôle principal de barrières cellulaires.

Les membranes représentent une famille de biomatériaux très diversifiés, qui possèdent différents avantages et inconvénients. Face à cette variété de présentation, il peut être compliqué de déterminer quel type de membrane est le plus adapté pour une situation clinique particulière. Une compréhension du mode de fonctionnement des membranes et une connaissance des propriétés des matériaux sont donc nécessaires pour aider dans cette décision.

A travers ce travail, le lecteur sera donc amené à découvrir les mécanismes biologiques qui sous-tendent les phénomènes responsables de pertes tissulaires, et plus particulièrement de pertes osseuses. Il sera également amené à comprendre les grands principes sur lesquels s'appuient les thérapeutiques de régénération. Les modalités d'utilisation des membranes seront développées et une classification des membranes permettra au lecteur de mieux déterminer quelles sont les spécificités propres à chaque type de membranes. Une attention particulière sera portée aux développements récents réalisés dans le domaine des membranes.

# 1. Pertes tissulaires, processus de cicatrisation et thérapeutiques de régénération

## 1.1. Le tissu osseux : histologie, physiologie et processus de résorption

Le tissu osseux est un tissu conjonctif hautement spécialisé. Capable de se minéraliser, c'est un tissu dur et résistant mais qui garde toutefois des propriétés élastiques, ce qui lui confère ses rôles biomécanique et protecteur. Il possède également des rôles essentiels dans le métabolisme phosphocalcique mais surtout dans l'hématopoïèse, permettant ainsi la production de cellules précurseurs nécessaires au remodelage osseux (1).

### 1.1.1. Architecture du tissu osseux

Toute pièce osseuse est formée, dans sa partie externe, d'un os cortical, également appelé os compact, et dans sa partie la plus interne, d'un os spongieux, autrement appelé os trabéculaire (1) (Figure 1).

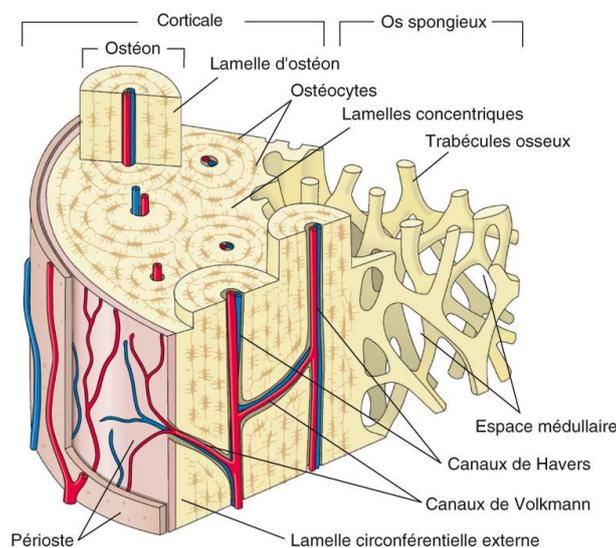


Figure 1 : Schéma de l'architecture du tissu osseux (2)

À l'extérieur se trouve la corticale composée d'ostéons cylindriques entourant l'os spongieux situé au centre.

#### 1.1.1.1. Os cortical

L'os cortical est composé d'une juxtaposition d'ostéons (unités de base). L'ostéon, qui possède une forme cylindrique d'un diamètre de 200 à 300 $\mu$ m, est traversé en son centre par un canal permettant la vascularisation, nommé canal de Havers. Les canaux de Havers sont reliés entre eux par des canaux transversaux, appelés canaux de Volkmann (1) (Figure 1).

#### 1.1.1.2. Os spongieux

L'os spongieux est constitué de travées en forme de plaques et de piliers connectés entre eux, le tout étant entouré de tissu adipeux et hématopoïétique richement vascularisé. Le réseau tridimensionnel formé par ces travées, se modèle et s'oriente en fonction des contraintes mécaniques auxquelles il est soumis.

L'unité de base de l'os trabéculaire est l'hémi-ostéon qui possède une forme de croissant (1).

### 1.1.2. Histologie du tissu osseux

Le tissu osseux est caractérisé par la présence de cellules spécialisées, dispersées au sein d'une matrice extracellulaire calcifiée.

#### 1.1.2.1. Les cellules

Quatre types cellulaires cohabitent dans le tissu osseux : les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules bordantes et les ostéoclastes (Figure 2). Les trois premiers types sont des cellules ostéoformatrices : elles composent la lignée ostéoblastique et dérivent de cellules souches mésenchymateuses. Les ostéoclastes sont, quant à eux, des cellules ostéorésorbantes et dérivent de la lignée hématopoïétique monocitaire (1,3).

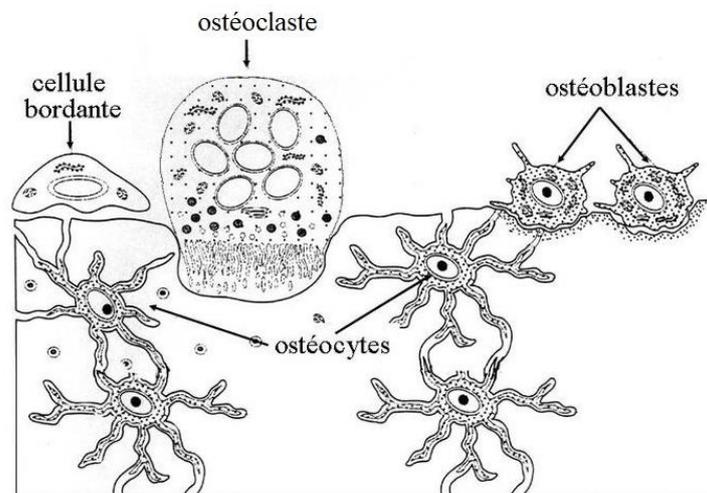


Figure 2 : Schéma des différentes cellules du tissu osseux (4)

##### 1.1.2.1.1. Les ostéoblastes

Cellule de forme cuboïdale, l'ostéoblaste a pour fonctions principales la synthèse et la minéralisation de la matrice osseuse. En effet, son activité sécrétoire permet la synthèse des composants organiques de l'ostéoïde (matrice osseuse non minéralisée) tandis que son activité phosphatase alcaline permet la minéralisation de cette matrice (1,5).

Les ostéoblastes participent également à la régulation de l'ostéoclastogénèse (6).

Les ostéoblastes peuvent évoluer suivant trois voies différentes. Certains ostéoblastes s'intègrent à la matrice osseuse pour devenir des ostéocytes, tandis que d'autres s'aplatissent à la surface de l'os nouvellement formé pour devenir des cellules bordantes. D'autres encore, non fonctionnels, entrent en apoptose (1,3).

##### 1.1.2.1.2. Les cellules bordantes

Les cellules bordantes représentent la frontière entre la moelle osseuse et l'os. Ce sont des cellules aplaties et alignées le long des surfaces osseuses inactives. Elles empêchent ainsi les

interactions directes des ostéoclastes avec la matrice osseuse si la résorption osseuse ne doit pas s'effectuer (7).

Les cellules bordantes sont reliées entre elles, ainsi qu'aux ostéocytes, pour former un réseau de communication intercellulaire régulant le remodelage osseux (7). Si sollicitées, elles ont la capacité de redevenir des ostéoblastes actifs et de reprendre une activité sécrétoire (8).

#### 1.1.2.1.3. Les ostéocytes

Les ostéocytes représentent les cellules les plus matures de la lignée ostéoblastique. Ces cellules, à la forme caractéristique en étoile, sont emmurées dans la matrice minéralisée et logent au sein de petites lacunes appelées ostéoplastes. Elles possèdent des prolongements cytoplasmiques participant au réseau de communication intercellulaire. Ce réseau permet de relier les ostéocytes entre eux ainsi qu'aux autres cellules de la surface osseuse (ostéoblastes et cellules bordantes) grâce à des jonctions communicantes (1,3,9).

Représentant le type cellulaire le plus abondant dans le tissu osseux, les ostéocytes ont de nombreuses fonctions. Ils jouent tout d'abord un rôle de mécano-récepteurs et sont donc capables de transformer les stimuli mécaniques en signaux biologiques. Ils ont également des fonctions dans la régulation du métabolisme phosphocalcique ainsi que dans le remodelage osseux par la régulation de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes (1,3,9).

#### 1.1.2.1.4. Les ostéoclastes

L'ostéoclaste est une cellule géante multinucléée qui a pour principale fonction de résorber la matrice osseuse (10).

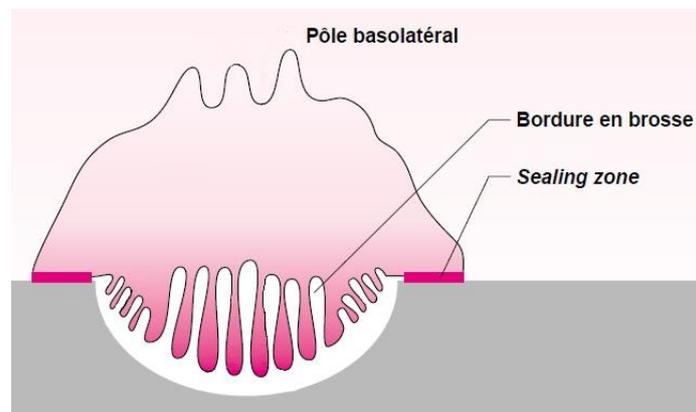


Figure 3 : Schéma d'un ostéoclaste (10)

Fonctionnant de manière cyclique, l'ostéoclaste alterne les phases de mobilité, se déplaçant le long de la surface osseuse, et les phases de résorption active. Lors des phases de résorption, cette cellule se polarise (Figure 3) :

- Le pôle apical, au contact de la matrice osseuse, présente une zone d'attachement (*sealing zone*) et une membrane plissée appelée bordure en brosse au travers de laquelle sont sécrétées des molécules permettant la dégradation de la matrice.
- Le pôle baso-latéral, n'étant pas au contact de la matrice osseuse, prend en charge la majorité des fonctions régulatrices (10).

La résorption débute par l'ancrage de l'ostéoclaste sur la travée osseuse par l'intermédiaire de molécules d'adhésion, constituant ainsi une « poche » hermétique entre l'os et la bordure en brosse de l'ostéoclaste. Au travers de sa membrane plissée, l'ostéoclaste libère notamment des protons (ions H<sup>+</sup>) grâce à des pompes à protons pour permettre la dissolution de la phase minérale de la matrice. Puis, la matrice collagénique est digérée à son tour sous l'effet d'enzymes lysosomales relarguées par exocytose telles que la cathepsine K et la phosphatase acide tartrate-résistante (TRAP) et des métalloprotéases matricielles (MMP) telles que les collagénases de type I et IV. L'os résorbé laisse alors place à une lacune de résorption dénommée lacune de Howship (1,10).

#### 1.1.2.2. La matrice extracellulaire

La matrice extra-cellulaire du tissu osseux est synthétisée et minéralisée par l'ostéoblaste. Elle présente une fraction organique, composée majoritairement de collagène de type I, liée à une fraction minérale qui est, quant à elle, essentiellement constituée de cristaux d'hydroxyapatite de calcium (3).

##### 1.1.2.2.1. La matrice organique

La matrice organique ou ostéoïde représente un tiers de la masse osseuse. Elle est formée dans sa quasi-majorité (plus de 90%) de collagène, en particulier de collagène de type I. Cependant, le collagène n'ayant pas une grande affinité avec le calcium, d'autres protéines sont nécessaires pour permettre l'étape de minéralisation et donc entrent dans la composition de la matrice organique (11).

On distingue plusieurs groupes de protéines non collagéniques (11,12) :

- Les protéoglycanes qui représentent 10% des protéines non collagéniques. La décorine et le biglycan font partie de ce groupe et semblent être impliqués dans la formation du réseau des fibres de collagène.
- Les glycoprotéines dont le nombre découvert augmente chaque année. L'ostéonectine, l'ostéocalcine (synthétisée spécifiquement par l'ostéoblaste), la protéine matricielle Gla (MGP), la fibronectine, la thrombospondine, l'ostéopontine et la sialoprotéine osseuse en sont des exemples.
- Les protéines plasmatiques qui sont synthétisées par d'autres organes puis absorbées par l'os. Parmi elles, on note l'albumine et l'alpha-2-HS-glycoprotéine (AHSG).
- Les facteurs de croissance tels que le *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ) et les *Insuline-like Growth Factors* (IGF).

Toutes ces protéines jouent un rôle dans l'organisation de la matrice osseuse et interviennent dans de nombreux processus de la physiologie osseuse (minéralisation et résorption osseuse, signalisation cellulaire, chimiotactisme, différenciation cellulaire). Elles prennent également part aux interactions avec d'autres organes (11,13,14).

#### 1.1.2.2.2. La fraction minérale

Elle est constituée essentiellement de cristaux d'hydroxyapatite. Ces cristaux se forment au niveau de site de nucléation sur le réseau de collagène de type I grâce à une concentration en calcium et en phosphate adéquate. Ainsi, le collagène et les protéines non collagéniques de la matrice organique forment un échafaudage permettant le dépôt d'hydroxyapatite et donc la minéralisation de la matrice osseuse (3).

Ce processus de minéralisation nécessite l'implication d'enzymes telles que la phosphatase alcaline présente à la surface membranaire des ostéoblastes (1). C'est cette phase de minéralisation qui permet de donner sa rigidité et sa résistance au tissu osseux (15).

#### 1.1.2.2.3. Autres composants

La matrice extracellulaire contient également des lipides, qui entourent les cellules osseuses, ainsi que de l'eau (13).

### 1.1.3. Physiologie du tissu osseux : le remodelage osseux

Le tissu osseux est un tissu dynamique en perpétuel renouvellement. Le processus de renouvellement appelé remodelage osseux permet le maintien du tissu osseux et son adaptation aux contraintes mécaniques, la réparation des tissus endommagés et l'homéostasie du métabolisme phosphocalcique.

Par ce phénomène, environ 5% de l'os cortical et 20% de l'os trabéculaire sont renouvelés chaque année (16).

Le remodelage osseux intervient au niveau de petites zones de la surface osseuse appelées unités multicellulaires de base (BMU) dans lesquelles interviennent deux types principaux de cellules osseuses : les ostéoblastes et les ostéoclastes. Cette activité de remodelage aboutit à la formation des unités de base du tissu osseux : les ostéons ou *basic structural unit* (BSU) (17).

Une séquence de remodelage a une durée moyenne de 4 à 6 mois et peut être divisée en cinq phases : la phase d'activation, la phase de résorption, la phase d'inversion, la phase de formation et la phase de quiescence (18) (Figure 4).

#### 1.1.3.1. La phase d'activation

Au sein d'une BMU, la phase d'activation débute par la rétraction des cellules bordantes et la dégradation de la matrice collagénique sous-jacente par l'action de collagénases. Une fois exposée, la surface minéralisée attire les précurseurs ostéoclastiques (19).

#### 1.1.3.2. La phase de résorption

L'activation des pré-ostéoclastes présents dans la moelle osseuse entraîne leur différenciation en ostéoclastes et leur attachement à la surface osseuse.

Le microenvironnement acide créé par les ostéoclastes permet, dans un premier temps, la dissolution de matrice inorganique, puis, la dégradation de la fraction protéique de la matrice osseuse (20).

C'est durant cette phase de résorption qu'apparait la lacune de Howship (21).

#### 1.1.3.3. La phase d'inversion

Lors de la phase d'inversion, les ostéoclastes sont remplacés par des cellules mononuclées de type macrophagique. Ces cellules préparent le fond de la lacune, par formation de la ligne cimentante, à l'arrivée des ostéoblastes (1,19).

#### 1.1.3.4. La phase de formation

Durant la phase de formation, les ostéoblastes sont recrutés au niveau de la ligne cimentante et comblent la lacune en y déposant du tissu ostéoïde. Ce tissu nouvellement synthétisé est minéralisé dans un second temps (18).

A la fin du processus de minéralisation, les ostéoblastes matures meurent par apoptose, se transforment en cellules bordantes ou s'intègrent à la matrice osseuse pour se différencier en ostéocytes (21).

#### 1.1.3.5. La phase de quiescence

Une fois la phase de formation achevée, les cellules bordantes reprennent place au niveau de la surface osseuse. Elles empêchent ainsi l'action des ostéoclastes, jusqu'à ce qu'une nouvelle vague de remodelage s'initie (18).

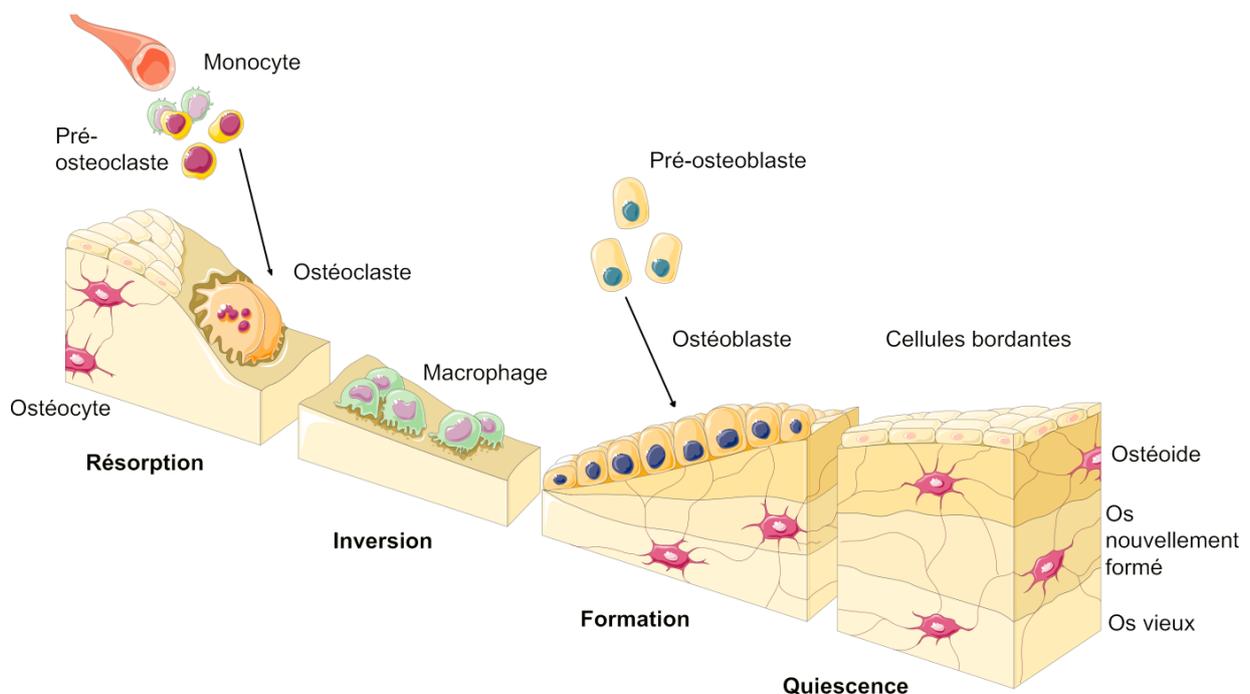


Figure 4 : Le cycle de remodelage osseux (22)

#### 1.1.4. Résorption et cicatrisation alvéolaire

Le remodelage osseux résulte d'une alternance des phases d'ostéolyse et d'ostéoformation. La rupture de l'équilibre entre ces deux phases correspondant à un phénomène appelé résorption osseuse, a pour conséquence la promotion de l'ostéolyse.

Cette résorption peut être physiologique, quand elle est par exemple liée au phénomène de vieillissement, ou alors, elle peut être pathologique, lorsque des facteurs déstabilisent l'équilibre ostéolyse-ostéoformation en faveur de l'ostéolyse (23).

En Odontologie, la résorption de l'os qui maintient les dents (os alvéolaire) est une des principales préoccupations du praticien. Il est donc nécessaire de comprendre quels sont les phénomènes qui déclenchent la résorption osseuse et quels sont les facteurs qui l'influencent.

##### 1.1.4.1. Résorption alvéolaire post-extractionnelle

Le tissu osseux en rapport avec les dents est appelé os alvéolaire ou processus alvéolaire. Extension de l'os basal, le processus alvéolaire correspond à la partie des os maxillaire et mandibulaire qui forme et supporte les alvéoles dentaires (24).

L'os alvéolaire se forme conjointement au développement et à l'éruption des dents et régresse lors de la perte des dents. Ses caractéristiques morphologiques sont étroitement liées à la forme, la taille, l'axe et le lieu d'éruption des dents (24,25). On peut ainsi dire que la préservation de l'os alvéolaire est dépendante de la présence des dents (24). De plus, l'unité fonctionnelle formée par les dents, l'os et les tissus d'attache environnants, permet la stimulation mécanique de l'os alvéolaire, notamment lors de la mastication, et permet donc le maintien de la trophicité alvéolo-dentaire (24,26).

Ainsi, il est aisé de comprendre que, lors de l'extraction d'une ou plusieurs dents, l'os alvéolaire subit une réduction de son volume ainsi qu'une modification de sa forme (24,27).

##### 1.1.4.1.1. Avulsion dentaire et modifications dimensionnelles de la crête osseuse

De nombreuses études se sont intéressées au sujet de la résorption post-extractionnelle. Dans une revue systématique de 2012, les auteurs indiquent que la résorption osseuse est particulièrement rapide lors des 3 à 6 premiers mois suivant l'avulsion dentaire, puis, qu'elle ralentit progressivement, mais en se maintenant tout de même tout au long de la vie. Les auteurs ajoutent également que la perte osseuse est plus importante dans le sens horizontal (3,79mm en moyenne à 6 mois) que dans le sens vertical (1,24mm en moyenne à 6 mois) ; et qu'elle est plus marquée en vestibulaire qu'en lingual ou en palatin (28).

Schropp et al. rapportent, quant à eux, une réduction de 50% de la largeur de la crête alvéolaire à 12 mois post-extractionnels, mais aussi, que les deux tiers de la réduction s'effectue durant les trois premiers mois suivant l'extraction (29).

La résorption alvéolaire est donc à l'origine d'un amincissement et d'une diminution de hauteur de la crête. Ceci a donc pour conséquence le repositionnement de la crête (30).

Chez le patient totalement édenté, la résorption se fait au dépend du processus alvéolaire et la crête se replace en suivant la position de l'os basal. Ainsi au maxillaire, la résorption est centripète et apicale car l'os basal maxillaire est interne à la position d'origine des dents ; tandis qu'à la mandibule, la résorption est centrifuge et apicale car l'os basal mandibulaire est externe à la position des dents (31) (Figure 5).

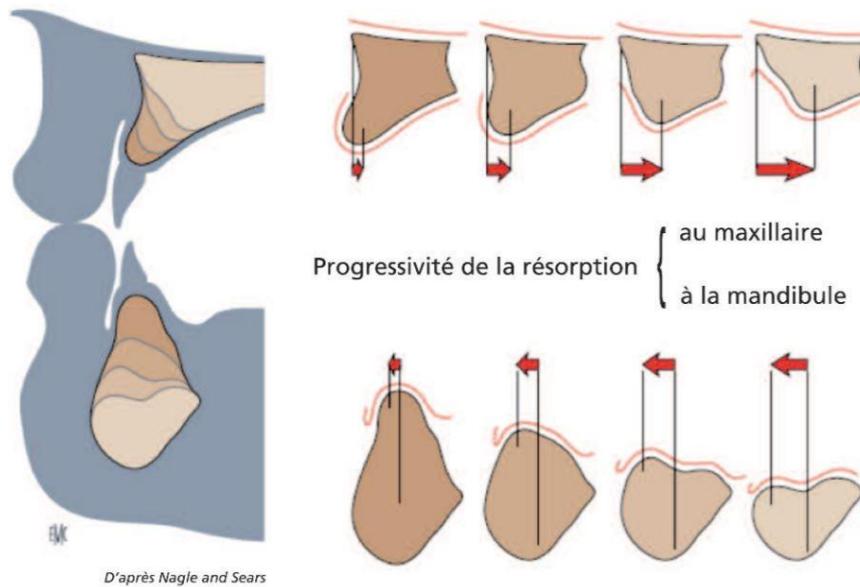


Figure 5 : Description selon « Nagle et Sears » de la résorption des maxillaires après extractions dentaires (32)

Si la résorption post-extractionnelle est un processus progressif, cumulatif, irréversible et inéluctable, il n'en reste pas moins qu'elle connaît de grandes variations interindividuelles et même intra-individuelles (33). Il paraît donc sensé de décrire les facteurs qui peuvent influencer la résorption osseuse faisant suite à l'avulsion dentaire.

#### 1.1.4.1.2. Facteurs influençant la résorption post-extractionnelle

Atwood considère la résorption post-extractionnelle comme une pathologie multifactorielle et classe les facteurs en quatre groupes (33,34) :

- Les facteurs métaboliques qui incluent l'âge, le sexe, l'équilibre hormonal, l'homéostasie osseuse, les facteurs nutritionnels ainsi que tous les autres facteurs métaboliques ayant une influence sur l'activité des cellules osseuses.
- Les facteurs anatomiques qui comprennent la taille, la forme et la densité des crêtes osseuses, l'épaisseur et le morphotype de la muqueuse recouvrant la crête, mais aussi, le nombre et la profondeur des alvéoles.
- Les facteurs fonctionnels qui correspondent à la fréquence, l'intensité, la durée et la direction des forces appliquées à l'os (ces forces se traduisant par une activité cellulaire de formation ou de résorption osseuse).

- Les facteurs prothétiques qui comptent, parmi eux, le type de prothèse et les matériaux utilisés, la forme et le type de dent ou encore la distance inter-occlusale.

Tous ces facteurs étant interdépendants, il est important de préciser que c'est le cumul de ces différents facteurs qui influencent la vitesse et le taux de résorption alvéolaire (33,34).

#### 1.1.4.1.3. Cicatrisation alvéolaire

Afin de mieux comprendre comment l'avulsion d'une dent entraîne une résorption de la crête alvéolaire, il semble intéressant d'étudier le processus de cicatrisation qui se met en place au sein de l'alvéole après l'extraction.

Ce processus est caractérisé par une série d'évènements qui peuvent être divisés en trois grandes phases : la phase inflammatoire, la phase proliférative et la phase de maturation par modelage et remodelage osseux (25) (Figure 6)

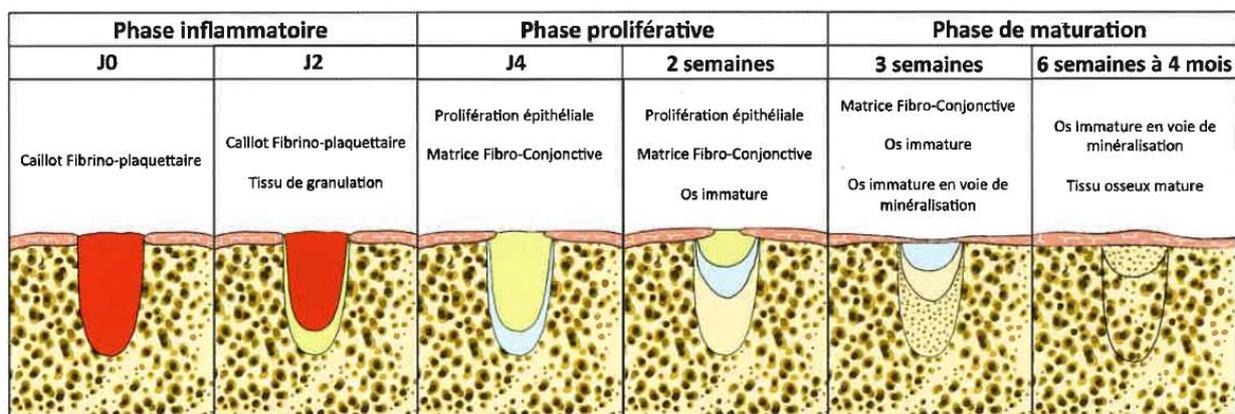


Figure 6 : Représentation schématique, d'après Amler, des étapes de cicatrisation d'une alvéole osseuse après avulsion dentaire (35)

La phase inflammatoire débute immédiatement après l'extraction. Le sang envahit l'alvéole puis, un caillot fibrino-plaquettaire se met en place permettant ainsi l'hémostase au sein du site d'extraction. Au bout de 2 à 3 jours, les cellules de l'inflammation migrent vers la plaie et réalisent une détersion du site : un tissu de granulation se forme, composé de cellules inflammatoires, de fibroblastes immatures et de vaisseaux néoformés, et remplace petit à petit le caillot (25).

La phase proliférative fait suite à la phase inflammatoire. Le tissu de granulation est graduellement remplacé par une matrice fibro-conjonctive (25). Cette matrice provisoire correspond à un tissu conjonctif riche en collagène et contenant des cellules mésenchymateuses ainsi que des structures vasculaires (36).

La transformation de la matrice fibro-conjonctive en tissu osseux commence deux semaines après l'extraction. Les cellules ostéoprogénitrices se rassemblent autour des vaisseaux et se différencient en ostéoblastes pour produire la matrice osseuse immature (24,25).

A partir de la troisième semaine intervient la phase de maturation. Cette phase est caractérisée par deux processus concomitants : le remodelage et le modelage osseux. Le remodelage se

caractérisé par la transformation de l'os immature en un tissu osseux mature. Alors que le modelage correspond à une modification du relief osseux par résorption des parois de l'alvéole par les ostéoclastes (25).

Ainsi, cette phase de maturation par modelage et remodelage du processus de cicatrisation provoque, au niveau du site d'extraction, des changements qualitatifs et quantitatifs, qui aboutissent à une réduction dimensionnelle de la crête (25).

#### 1.1.4.2. Les processus infectieux : autres causes de résorption alvéolaire

Les traumatismes de l'alvéole dus notamment aux avulsions dentaires ne sont pas les seules causes de résorption alvéolaire. En effet, d'autres phénomènes tels que les processus infectieux peuvent également engendrer une perte de l'os alvéolaire.

Dans le cas de la parodontite, pathologie inflammatoire d'origine bactérienne affectant les tissus de soutien de la dent (os alvéolaire, gencive, cément et ligament parodontal), les bactéries pathogènes présentes dans la flore sous-gingivale expriment des lipopolysaccharides, qui déclenchent une réaction inflammatoire au niveau du parodonte. Les cellules de l'inflammation libèrent, entre autres, des cytokines pro-inflammatoires qui vont (37,38):

- promouvoir l'activation des ostéoclastes et la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes.

- engendrer la production de molécules comme les métalloprotéases matricielles (MMP) ayant une action sur la dégradation de la matrice osseuse.

Tout cette cascade moléculaire déclenchée par les bactéries pathogènes a donc pour résultat la résorption de l'os alvéolaire (37,38).

Des mécanismes moléculaires similaires sont retrouvés dans les lésions inflammatoires péri-radicales d'origine endodontique. Les pathogènes proviennent cette fois-ci du système canalaire de la dent et la réaction inflammatoire provoquée aboutit à une résorption osseuse localisée autour de la racine de la dent affectée (39,40).

La régulation de la physiologie osseuse est complexe et certains déséquilibres favorisent la résorption osseuse. Au niveau de l'os alvéolaire, les parodontites ou les extractions dentaires sont notamment à l'origine de pertes osseuses dont la gestion par le praticien reste un challenge. Afin de mieux comprendre en quoi les membranes ont un intérêt thérapeutique dans le traitement et la prévention de ces pertes osseuses, il convient d'abord de replacer l'os alvéolaire au sein d'un plus grand ensemble qu'est le parodonte, et d'étudier ses mécanismes de cicatrisation ainsi que les modalités de sa régénération.

## 1.2. De la cicatrisation parodontale à la régénération

Le parodonte correspond au système d'attache de la dent au tissu osseux. Il est constitué de tissus durs : le cément et l'os alvéolaire, et de tissus mous : la gencive et le ligament alvéolo-dentaire (également dénommé ligament parodontal ou desmodonte) (41) (Figure 7).

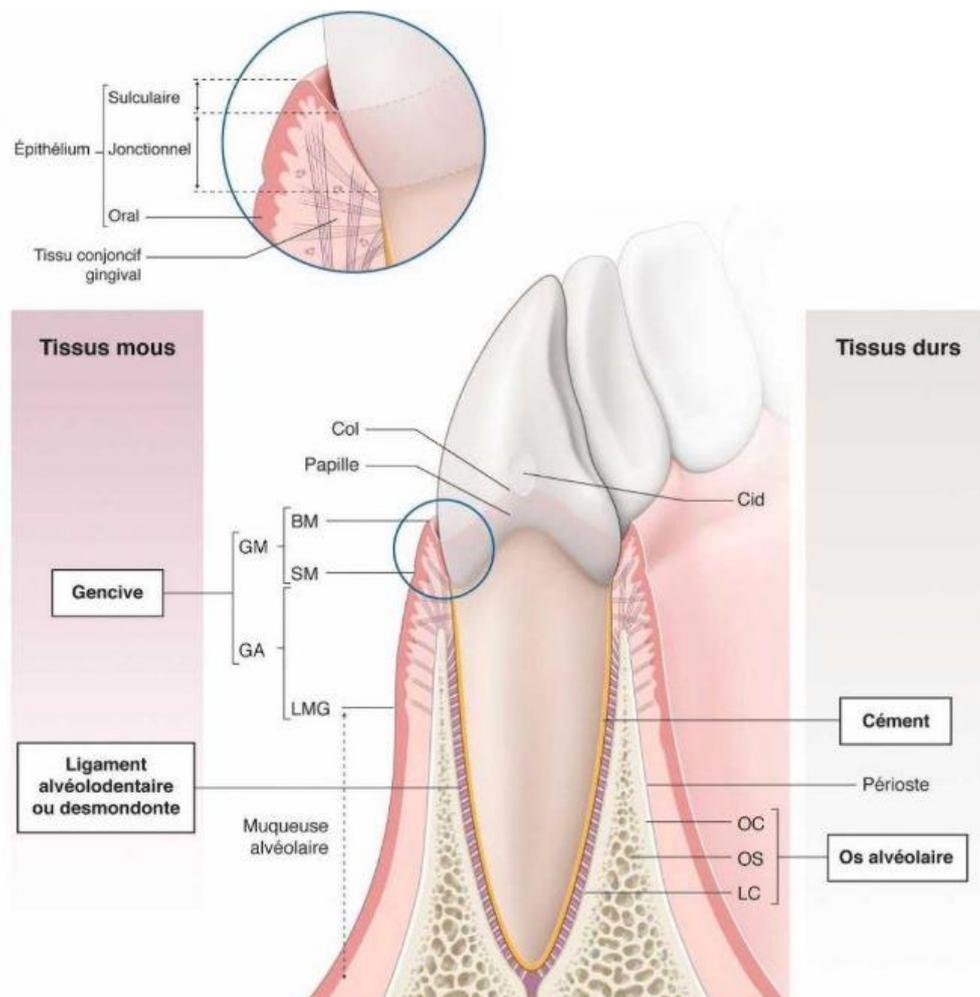


Figure 7 : Les différents composants du parodonte (42)

BM : bord marginal ; Cid : contact inter-dentaire ; GA : gencive attachée ; GM : gencive marginale ou libre ; LC : lame cribriforme ; LMG : ligne mucogingivale ; OC : os cortical ; OS : os spongieux ; SM : sillon marginal

### 1.2.1. Structure du parodonte

Le parodonte peut être divisé en deux parties : le parodonte profond et le parodonte superficiel (42).

#### 1.2.1.1. Le parodonte profond

Il se compose du ligament parodontal (qui lie le cément à l'os alvéolaire), de l'os alvéolaire et du cément (qui recouvre la surface radiculaire de la dent) (Figure 7). Le parodonte profond constitue l'appareil d'ancrage de la dent au sein de son alvéole, permettant ainsi la stabilité de l'organe dentaire et l'amortissement des forces masticatrices (42).

### 1.2.1.2. Le parodonte superficiel

A l'état sain, il s'agit de la seule entité du parodonte visible lors de l'examen clinique. Il est constitué uniquement de la gencive (42).

La gencive est une muqueuse masticatoire et deux zones lui sont indentifiables :

- La gencive libre : elle entoure la surface dentaire le long de la jonction amélo-cémentaire mais n'y est pas mécaniquement attachée.
- La gencive attachée : elle prolonge la gencive libre et adhère fermement à l'os alvéolaire et au cément.

Dans la continuité de la gencive attachée et délimitée par la ligne muco-gingivale, se trouve la muqueuse alvéolaire (43) (Figure 7).

Histologiquement, le tissu gingival est composée d'un tissu conjonctif (ou chorion gingival) revêtu d'un épithélium. Trois zones de cet épithélium sont à distinguer (Figure 7) :

- L'épithélium gingival oral qui fait face à la cavité buccale et s'étend jusqu'au bord marginal de la gencive. C'est un épithélium kératinisé.
- L'épithélium sulculaire qui fait face à la surface dentaire sans lui adhérer et qui constitue la paroi molle du sulcus, c'est-à-dire le sillon gingivo-dentaire présent autour de chaque dent.
- L'épithélium jonctionnel qui adhère à la surface dentaire et s'étend du fond du sulcus jusqu'à la jonction amélo-cémentaire de la dent.

Avec le tissu conjonctif sous-jacent ancré au cément, l'épithélium jonctionnel forme le système d'attache de la gencive à la surface dentaire. Lors d'une parodontite, cette attache épithélio-conjonctive est détruite et entraîne la formation d'une poche parodontale (41,43).

### 1.2.2. Cicatrisation parodontale

La cicatrisation parodontale permet la fermeture de la plaie parodontale, produite lors d'une agression, par une nouvelle adhésion des tissus mous à la dent.

Elle peut être comparée à la cicatrisation cutanée. En effet, elles suivent un modèle semblable comprenant quatre phases : l'hémostase, l'inflammation, la prolifération et la maturation/remodelage de la matrice (44).

Néanmoins, la cicatrisation parodontale diffère de la cicatrisation cutanée, notamment par la présence d'une plus grande diversité de types cellulaires mis en jeu (participation des cellules osseuses et desmodontales) mais aussi par la différence de nature des tissus situés sur les berges de la plaie (45).

#### 1.2.2.1. Cicatrisation épithéliale

Suite à l'apparition d'une lésion, la réparation épithéliale se met rapidement en place. Elle a pour principal but de préserver l'intégrité des tissus, c'est-à-dire de recouvrir rapidement le tissu conjonctif exposé, mais aussi de protéger la surface radiculaire d'un éventuel processus de résorption ou d'ankylose (en cas de contact avec des cellules d'origine osseuses ou conjonctives) (46,47).

Ainsi la prolifération et la migration des cellules épithéliales, les kératinocytes, aboutissent, au bout de 7 à 14 jours (48,49), à l'établissement d'un long épithélium de jonction le long de la surface radulaire (48,50).

#### 1.2.2.2. Cicatrisation conjonctive

Elle se déroule conjointement à la réparation épithéliale, notamment par la prolifération et la migration de fibroblastes, mais également par l'action contractile des myofibroblastes pour rapprocher les berges de la plaie (46).

Cependant, la cicatrisation conjonctive, qui s'effectue en 10 à 30 jours (49), est plus longue que celle du tissu épithélial. Alors que les cellules épithéliales ont déjà colonisé une grande partie de la surface radulaire, la réattache du tissu conjonctif sur cette surface se limite à la partie la plus apicale du site de cicatrisation (51).

Cette réattache peut être qualifiée de nouvelle attache conjonctive lorsque les fibres de collagène s'insèrent, au niveau de la surface radulaire, sur le ciment néoformé à partir des cellules ligamentaires (51,52).

Sur les zones où il n'y a pas de formation cémentaire, les fibres de collagène s'orientent parallèlement à la surface radulaire et forment l'attache collagénique (49,51).

#### 1.2.2.3. Cicatrisation osseuse

Lors de la cicatrisation parodontale, le tissu osseux subit un cycle de remodelage de type Activation/Résorption/Inversion/Formation tel qu'il a été décrit dans les parties précédentes (51).

#### 1.2.2.4. Cicatrisation cémentaire

Sur les surfaces radulaires dénudées, il est possible d'obtenir une néoformation de ciment durant le processus de cicatrisation parodontale. Elle se produit à la base de la lésion à partir des cellules du ligament (52). Comme ont pu le démontrer les travaux d'Isidor et al., la recolonisation de la surface radulaire par les cellules du desmodonte est un pré-requis pour l'établissement d'une nouvelle attache (néo-ciment dans lequel s'insèrent les fibres de collagène) (53).

Dans les conditions « naturelles », cette régénération spontanée du ciment par les cellules desmodontales reste toutefois limitée (51).

### 1.2.3. Facteurs influençant la cicatrisation

De nombreux facteurs sont susceptibles d'influencer le processus de cicatrisation. Ils peuvent être classés en deux catégories : les facteurs inhérents au patient et les facteurs inhérents à la chirurgie. Les facteurs qui sont décrits dans cette partie ne représentent évidemment pas une liste exhaustive.

### 1.2.3.1. Facteurs inhérents au patient

#### 1.2.3.1.1. Facteurs systémiques

Des facteurs tels que l'âge, le diabète ou le tabagisme peuvent avoir un effet négatif sur la cicatrisation.

Avec le vieillissement, la réponse inflammatoire et les mécanismes de cicatrisation sont affectés. Toutefois, ces perturbations ne sont pas tant responsables d'un défaut de qualité de la cicatrisation, que d'un retard de cicatrisation (54,55).

Dans le diabète, une pathologie métabolique chronique, les patients présentent un stress oxydatif, un dysfonctionnement de certains types cellulaires, mais surtout une diminution de la perfusion tissulaire et une hypoxie dues à des micro- et à des macroangiopathies. La combinaison de tous ces éléments altèrent aussi bien les défenses immunitaires que la cicatrisation. Ainsi, les patients diabétiques, et en particulier ceux dont le diabète n'est pas équilibré, ont un risque plus important de diminution de la qualité de cicatrisation mais également de nécrose (54,56,57).

Quant au tabagisme, ses effets doses-dépendants sont une diminution des défenses immunitaires ainsi qu'une réduction du flux sanguin et de l'oxygénation au sein des tissus. Le résultat étant un retard de cicatrisation et une augmentation du risque de complications (54,56).

#### 1.2.3.1.2. Facteurs locaux

Au niveau local, le contrôle de plaque, la salive et l'anatomie du site ont un impact déterminant sur la cicatrisation.

La présence de plaque induit une inflammation des tissus qui perturbe et retarde le processus de cicatrisation. Le déclenchement du processus inflammatoire est en fait dû à l'activation de cytokines et d'enzymes par les bactéries pathogènes présentes dans la plaque, et il engendre, entre autres, une destruction du collagène (55,56).

En ce qui concerne la salive, elle présente des caractéristiques physico-chimiques qui offrent un environnement propice à une cicatrisation rapide des tissus, telles que son pH ou la présence d'ions calcium et magnésium. L'environnement humide qu'elle génère est également un facteur favorisant la cicatrisation puisqu'il prévient notamment la déshydratation des tissus et la mort cellulaire. Enfin, la quantité importante de facteurs de croissance présents dans la salive pourrait aussi potentialiser la cicatrisation des tissus du parodonte (46).

La cicatrisation est également influencée par les caractéristiques anatomiques du site de cicatrisation. Ainsi, des facteurs comme la taille de la plaie, la morphologie du défaut parodontal ou le biotype parodontal sont à prendre en compte pour prédire la capacité de cicatrisation du patient (51,58).

### 1.2.3.2. Facteurs inhérents à la chirurgie

Le déroulement de la chirurgie a un impact direct sur la cicatrisation.

Les incisions et le tracé du lambeau doivent être pensés et réalisés dans l'objectif de préserver au mieux les structures anatomiques et vasculaires pour éviter les complications post-chirurgicales telles que les ischémies tissulaires.

D'une manière générale, l'approche chirurgicale doit être la plus atraumatique possible.

De plus, une attention particulière doit être portée aux sutures, qui doivent à la fois permettre la stabilité du caillot en formation et des tissus en cours de cicatrisation. Les sutures doivent également permettre, si cela est possible, une cicatrisation de première intention (c'est-à-dire par un affrontement correct des berges) et elles ne doivent pas créer de tension au niveau du lambeau (56,59).

Pour terminer, les compétences de praticien doivent également être prises en compte. Même si ce facteur reste difficilement mesurable, il n'en reste pas moins qu'un praticien expérimenté pourra plus aisément adapter sa thérapeutique à la spécificité du patient afin d'obtenir les meilleurs résultats (55).

### 1.2.4. De la réparation à la régénération

Pour une meilleure compréhension de cette partie, il paraît pertinent de définir les termes « réparation » et « régénération ».

La régénération correspond à la cicatrisation d'une plaie qui aboutit à la restauration complète des tissus dans leur architecture et dans leur fonction. Tandis que la réparation se réfère à une restauration incomplète du tissu, dans son architecture et sa fonction, suite au processus de cicatrisation (60).

#### 1.2.4.1. La compétition cellulaire

La cicatrisation parodontale est conditionnée, en particulier, par la cinétique de cicatrisation des différents compartiments cellulaires. Ainsi dans des conditions « naturelles », la cicatrisation parodontale aboutit à la formation d'un long épithélium de jonction car l'épithélium est le tissu le plus rapide à cicatriser (50,51). En effet, la cicatrisation de l'épithélium s'effectue en quelques jours seulement, contre plusieurs semaines pour la cicatrisation du tissu conjonctif gingival et plusieurs mois pour les autres tissus (51).

Même si le long épithélium jonctionnel obtenu est une solution tissulaire viable pour le maintien de la santé parodontale (61), ce type de cicatrisation ne correspond pas à une régénération mais à une réparation puisque l'ensemble des tissus n'est pas restauré intégralement (60).

En 1976, Melcher introduit la notion de compétition cellulaire en postulant que les différents types cellulaires (cellules épithéliales, cellules du tissu conjonctif gingival, cellules du ligament parodontal et cellules du tissu osseux) sont capables de régénération et que la nature de l'attache est déterminée par le type cellulaire qui recolonise la surface radiculaire (60) (Figure 8).

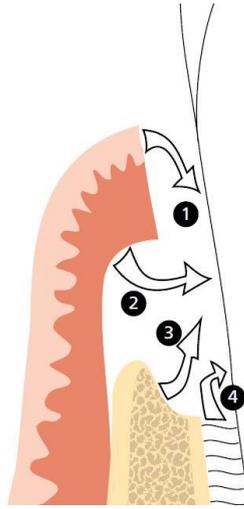


Figure 8 : Représentation des différents types cellulaires pouvant recoloniser la surface radiculaire (24)

1 : cellules épithéliales ; 2 : cellules du chorion gingival ; 3 : cellules osseuses ; 4 : cellules ligamentaires

Cette théorie, qui a été mise en pratique par la suite dans de nombreuses expériences (53,62), a donné naissance à différents principes de régénération du parodonte.

#### 1.2.4.2. Principes biologiques des thérapeutiques régénératrices

Les thérapeutiques de régénération visent à la restauration *ad integrum* du complexe parodontal en favorisant le développement du tissu osseux pour obtenir un gain osseux et/ou en favorisant le développement du ligament parodontal pour obtenir un gain d'attache.

Ces thérapeutiques s'appuient sur différents principes biologiques et trois de ces principes sont décrits ci-dessous.

##### 1.2.4.2.1. L'exclusion cellulaire

Directement inspirée du concept de compétition cellulaire, l'exclusion cellulaire consiste à limiter la progression de l'épithélium en direction apicale et d'éviter le contact du chorion gingival avec la surface radiculaire. Pour cela, une membrane est interposée entre la surface interne du lambeau gingival et la surface radiculaire. Ceci permet de promouvoir l'expression du compartiment ostéo-desmodontal.

Ainsi, le résultat obtenu est majoritairement un gain d'attache grâce à la migration coronaire et la prolifération des cellules ligamentaires (63,64).

C'est sur ce principe d'exclusion cellulaire que reposent les thérapeutiques de régénération tissulaire guidée (RTG) (51).

##### 1.2.4.2.2. Le maintien de l'espace cicatriciel

Ce principe met en avant l'importance de fournir et de préserver un espace favorable à la cicatrisation des tissus dont la régénération est souhaitée. L'objectif est donc d'utiliser des matériaux (membranes, substituts osseux, ...) comme support des tissus mous, afin d'éviter que ces derniers ne s'effondrent dans la lésion.

Grâce à cette mise en œuvre, il est possible d'obtenir un gain d'attache et/ou un gain osseux (58,63).

Les thérapeutiques de régénération tissulaire guidée (RTG), les thérapeutiques de régénération osseuse guidée (ROG) et les greffes osseuses s'appuient sur ce principe (51).

#### 1.2.4.2.3. L'induction cellulaire

Le principe d'induction repose sur la promotion de cellules ayant un potentiel de régénération. Ainsi, l'utilisation de matériaux bio-inducteurs (greffons autogènes, protéines de la matrice amélaire, facteurs de croissance, ...) permet le recrutement, la prolifération, et la différenciation de cellules nécessaires à la régénération d'un tissu donné (65).

Au niveau du parodonte, la mise en place de biomatériaux tels que les protéines de la matrice amélaire permet d'obtenir un gain d'attache, tandis que la mise en place de greffons osseux autogènes permet d'obtenir un gain osseux (51).

L'induction cellulaire permet donc la réalisation de techniques de greffes osseuses et de thérapeutiques de régénération tissulaire induite (RTI) (51).

Les thérapeutiques de régénération reposent sur différents principes biologiques et, pour leur mise en application, une grande variété de biomatériaux existe. Ces biomatériaux peuvent être utilisés seuls ou en association, dans des techniques combinées, afin de jouer sur un ou plusieurs principes biologiques et de tenter de potentialiser la régénération des tissus (66).

Parmi ces biomatériaux, les membranes représentent une solution pour permettre la régénération des tissus. Il est donc important d'étudier leurs compositions, leurs indications et leurs modalités de fonctionnement pour comprendre en quoi leur utilisation représente un vrai intérêt thérapeutique.

## 2. Utilisation des membranes en Odontologie

Les membranes sont des biomatériaux qui participent au maintien de l'espace de régénération et qui agissent comme des barrières physiques contre la prolifération des cellules épithélio-conjonctives (67). Elles sont considérées comme des dispositifs médicaux implantables (68).

C'est avec l'avènement de la régénération tissulaire guidée (RTG), thérapeutique visant à la reconstruction d'une nouvelle attache parodontale, dans les années 1980, que les premières membranes ont fait leur apparition en Odontologie (69,70). Depuis, de nombreuses membranes ont été développées et il est possible de distinguer plusieurs générations de membranes (71).

La première génération de membrane utilise des matériaux tels que l'acétate de cellulose ou le polytétrafluoroéthylène (PTFE) qui ne sont pas résorbables et qui nécessitent donc une deuxième intervention pour les retirer. Les membranes résorbables ne sont apparues qu'un peu plus tard, constituant ainsi la deuxième génération. D'origine naturelle ou synthétique, ces membranes permettent de réaliser la procédure de régénération en un seul temps opératoire (71). Actuellement une troisième génération de membrane se développe, afin de pallier aux défauts majeurs des deux premières générations. Les innovations concernant ces membranes reposent surtout sur le renforcement des propriétés mécaniques et l'apport de propriétés bio-actives (71,72).

Même si les compositions et les propriétés des membranes sont variées, leur rôle premier reste bien le même : le contrôle du repeuplement cellulaire lors du processus de cicatrisation (73).

### 2.1. Cahier des charges d'une membrane

En 1993, Scantlebury décrit cinq critères auxquels doivent répondre les membranes : la biocompatibilité, l'intégration tissulaire, l'occlusion cellulaire, la création et le maintien d'un espace de cicatrisation, et la maniabilité clinique (74).

#### 2.1.1. La biocompatibilité

La biocompatibilité se définit comme « la capacité d'un matériau à remplir une fonction spécifique avec une réponse appropriée de l'hôte » (75). Selon cette définition, trois facteurs sont à prendre en compte : le matériau, l'hôte et la fonction attendue du matériau. La biocompatibilité se situe donc à l'interface entre ces trois facteurs (76). L'interaction de la membrane avec les tissus ne doit donc pas avoir d'effets néfastes, que ce soit à court ou à long terme, sur les tissus environnants, sur la santé globale du patient, ou encore sur le résultat de guérison attendu (74).

Aucun biomatériau n'est totalement « inerte ». Il existe toujours une interaction qui se produit lorsqu'un biomatériau est inséré dans un tissu vivant, et qui se traduit par une réponse biologique (76).

De ce fait, ce sont les membranes résorbables qui posent le plus de problème à l'heure actuelle, car leur dégradation s'accompagne systématiquement d'une réaction inflammatoire.

L'objectif dans la conception de ces membranes est donc que la réaction inflammatoire engendrée lors de leurs dégradations soit la moins importante et la moins longue possible (67,74).

### 2.1.2. L'intégration tissulaire

L'intégration tissulaire est un critère clé dans les techniques de régénération tissulaire et se traduit par l'incorporation du matériau dans les tissus environnants. Dans le cas des membranes, leurs microstructures et leur adaptation par rapport à l'os ou à la dent (de manière à former un joint étanche) doivent limiter la migration épithéliale, permettre une stabilité des tissus pendant le processus de cicatrisation, mais aussi, éviter une encapsulation fibreuse ou une exposition de la membrane (74,77).

### 2.1.3. L'occlusion cellulaire

La membrane doit agir telle une barrière : elle doit séparer les différents types cellulaires et permettre la promotion du type cellulaire souhaité au sein du défaut (74).

Ainsi, le critère d'occlusion cellulaire est tout particulièrement lié à la porosité du matériau, puisque ce facteur influence la capacité de migration des cellules au travers de la membrane (78). La taille des pores doit permettre de limiter la pénétration des cellules épithélio-conjonctives au sein du défaut, mais doit aussi permettre le passage de molécules (oxygène, nutriments, facteurs de croissance, ...) nécessaires à la néovascularisation et la formation osseuse (79). Ce dernier point est toutefois à nuancer, puisque certains auteurs ont démontré qu'il était possible, en utilisant des membranes non poreuses, d'obtenir une régénération osseuse lors de procédures de ROG (77,80) ou d'obtenir une régénération osseuse et cimentaire lors de procédures de RTG (81).

A ce jour, il paraît encore compliqué de déterminer une taille optimale de pores membranaires. En effet, les études ayant étudié le sujet ont révélé des résultats assez divergents.

Pineda et al. ont évalué l'effet de trois tailles différentes de pores d'une membrane résorbable sur la régénération osseuse chez le lapin. Ils ont conclu que la régénération osseuse était la plus intense pour les membranes microporeuses (2-4 $\mu$ m), suivi par les membranes à pore moyens (10-20 $\mu$ m), puis par les membranes à pores larges (20-200 $\mu$ m) (82).

Marouf et al. ont, quant à eux, étudié, chez le lapin, la régénération osseuse qui s'effectue sous des membranes non résorbables haute densité (micro-poreuses) en comparaison avec des membranes non résorbables semi-perméable (macro-poreuses). Leurs résultats ont montré que la régénération osseuse était plus rapide et plus importante avec les membranes semi-perméables (83).

Enfin, Zellin et Lindhe ont analysé l'influence de la porosité membranaire sur la capacité d'ostéogénèse chez le rat. Les membranes, en forme de dômes, avaient des tailles de pores, soit inférieurs à 8 $\mu$ m, soit entre 20 et 25 $\mu$ m, soit de 100 $\mu$ m. Les résultats ont révélés que les membranes, dont la taille des pores était inférieure à 8 $\mu$ m, présentaient un retard d'ostéogénèse, mais qu'elles atteignaient finalement des niveaux d'augmentation osseuse similaires à ceux des autres groupes au cours des périodes de cicatrisation ultérieures. Ce retard était dû à un défaut d'intégration tissulaire entraînant un manque de stabilité de la

membrane. Les auteurs ont donc conclu de leurs travaux, qu'il existait une plage dans la taille des pores pour laquelle l'ostéogénèse sous la membrane est optimale, la croissance des tissus mous est évitée et l'intégration tissulaire est suffisante pour permettre une stabilité de la membrane (79).

D'une manière générale, plus la membrane est occlusive, plus la pénétration bactérienne et la croissance des tissus mous au sein du défaut sont limitées. Cependant, quand le diamètre des pores diminue, l'intégration tissulaire de la membrane et la perfusion nutritive des tissus diminuent également (79,83,84).

Aujourd'hui, les techniques de fabrication permettent de contrôler finement la porosité membranaire et permettent même de créer des membranes à plusieurs couches afin d'optimiser leurs utilisations (85,86).

#### 2.1.4. La création et le maintien d'une espace de cicatrisation

La membrane doit être capable de délimiter et protéger un espace adjacent aux surfaces osseuse et radiculaire. Cela permet une régénération des tissus souhaités, dans le volume de cet espace défini.

La membrane doit également pouvoir supporter, de manière durable, la pression exercée par les tissus mous sus-jacents, et ainsi, éviter un effondrement dans le défaut, ce qui réduirait considérablement le volume de régénération (74).

Ce sont des propriétés mécaniques adéquates qui permettent à la membrane d'assurer ces fonctions, et, la rigidité de la membrane est une propriété qui doit être particulièrement prise en compte (67,74).

#### 2.1.5. La maniabilité clinique

Ce dernier critère correspond à la facilité d'utilisation de la membrane durant l'intervention. Les membranes doivent être aisément manipulables en pratique clinique. Elles doivent pouvoir être coupées et façonnées, rapidement et simplement. Elles ne doivent pas être compliquées à suturer et ne pas se déchirer trop facilement. Dans le cas des membranes non résorbables, le taux d'intégration tissulaire doit également être contrôlée, par une porosité adaptée, pour ne pas que la membrane soit difficile à retirer (74).

Si une membrane est trop rigide, il sera donc difficile de la modeler, et des bords tranchants pourront être susceptibles de perforer les tissus mous, déclenchant par la suite une exposition de la membrane. A l'inverse, une membrane trop souple une fois hydratée, pourra être difficile à manipuler et pourra se déchirer facilement (67,74).

## 2.2. Indications des membranes en Odontologie

Les membranes trouvent leurs applications dans plusieurs domaines de l'Odontologie. Seules ou combinées à d'autres biomatériaux, elles sont employées en chirurgie parodontale, en chirurgie pré-implantaire, en chirurgie implantaire, mais également en chirurgie endodontique.

Puisque les membranes sont utilisées dans les thérapeutiques de RTG et de ROG, leurs indications sont relatives aux indications de ces thérapeutiques.

### 2.2.1. Indications des membranes en RTG

Comme décrit dans les parties précédentes, le concept de RTG repose sur le principe d'exclusion des cellules épithélio-conjonctives et sur la prévention de la migration apicale de l'épithélium jonctionnel. Cette procédure permet aux cellules ayant un potentiel régénératif de s'exprimer et d'envahir sélectivement le site de la plaie. Les cellules progénitrices, situées dans le ligament alvéolo-dentaire restant et l'os alvéolaire adjacent, sont alors capables de recoloniser la surface radiculaire et de se différencier en une nouvelle attache parodontale, par la formation de nouvel os, de ligament parodontal et de ciment.

Ainsi, la technique de RTG consiste en l'utilisation d'une membrane barrière positionnée entre les tissus mous gingivaux d'un côté, et l'os alvéolaire et le desmodonte d'un autre côté. Ceci permet de stabiliser le caillot, de préserver un espace suffisant pour le processus de régénération, et surtout de contrôler le repeuplement cellulaire au sein de la plaie (87).

Les thérapeutiques de RTG sont indiquées, en parodontologie, dans le traitement des lésions infra-osseuses et des lésions inter-radiculaires, et sont utilisées pour le traitement des récessions. La RTG est aussi indiquée dans le traitement des défauts osseux lors des chirurgies endodontiques.

#### 2.2.1.1. Les lésions intra-osseuses

Une lésion intra-osseuse correspond à une perte osseuse verticale ou angulaire concernant une seule dent et résultant en une poche parodontale dont le fond est situé apicalement au niveau de la crête osseuse (88).

Ces lésions sont catégorisées en fonction du nombre de parois osseuses qui les délimitent. Selon la classification de Papapanou et al. (88) (Figure 9), il est possible de distinguer :

- La lésion intra-osseuse à 3 parois : la lésion est délimitée par trois parois osseuses.
- La lésion intra-osseuse à 2 parois : la lésion est délimitée par deux parois osseuses.
- La lésion intra-osseuse à 1 paroi : la lésion est délimitée par une seule paroi osseuse.
- La lésion intra-osseuse combinée : la lésion est complexe et la portion coronaire du défaut possède un nombre de parois osseuses inférieur au nombre de parois osseuses de la portion apicale.

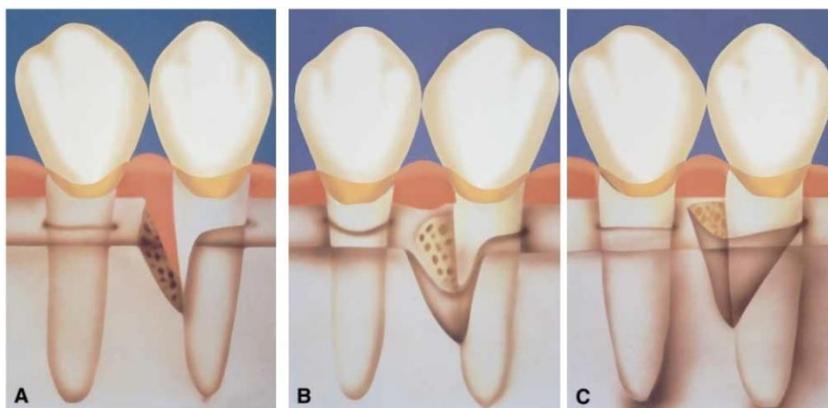


Figure 9 : Les lésions intra-osseuses (88)

A : lésion intra-osseuse à 1 paroi ; B : lésion intra-osseuse à 2 parois ; C : lésion intra-osseuse à 3 parois

La RTG est particulièrement indiquée pour les défauts intra-osseux et, comparée à un débridement avec lambeau ouvert, elle est significativement supérieure en termes de gain d'attache et de réduction de la profondeur de poche (89,90). Toutefois, selon l'étude menée par Cortellini et al., les résultats sont plus significatifs et plus prédictifs pour les lésions de 2 et 3 parois (91).

Il est aussi nécessaire d'ajouter que plus le défaut est profond et étroit, plus les résultats de la RTG sont favorables (92). Ainsi, l'utilisation de la RTG devient intéressante lorsque la profondeur du défaut à traiter est supérieure à 3mm (92,93).

Les études tendent également à montrer qu'il n'existe pas de différence significative entre les différents types de membranes : les résultats sont donc comparables, que la procédure de RTG soit réalisée avec une membrane résorbable, ou qu'elle soit réalisée avec une membrane non-résorbable (89,90). Il n'existe pas non plus de différence significative, pour le traitement des défauts intra-osseux, entre une procédure de RTG seule (utilisant seulement une membrane) et une procédure de RTG combinée à un comblement osseux (utilisant une membrane et un substitut osseux) (89,94).

En revanche, certains facteurs, tels que le tabagisme, le mauvais contrôle de plaque, ou l'exposition de la membrane durant le processus de cicatrisation, compromettent les résultats de la régénération (90,95).

#### 2.2.1.2. Les lésions inter-radiculaires

Une destruction parodontale affectant la furcation d'une dent pluri-radiculée est dénommée lésion inter-radiculaire (88).

La classification de Hamp et al. (96) (Figure 10) permet de distinguer différentes catégories de lésions inter-radiculaires dans leur composante horizontale :

- Classe I : la perte d'attache horizontale est inférieure à 3mm.
- Classe II : la perte d'attache horizontale est supérieure à 3mm et non transfixiante.
- Classe III : la perte d'attache horizontale est transfixiante.

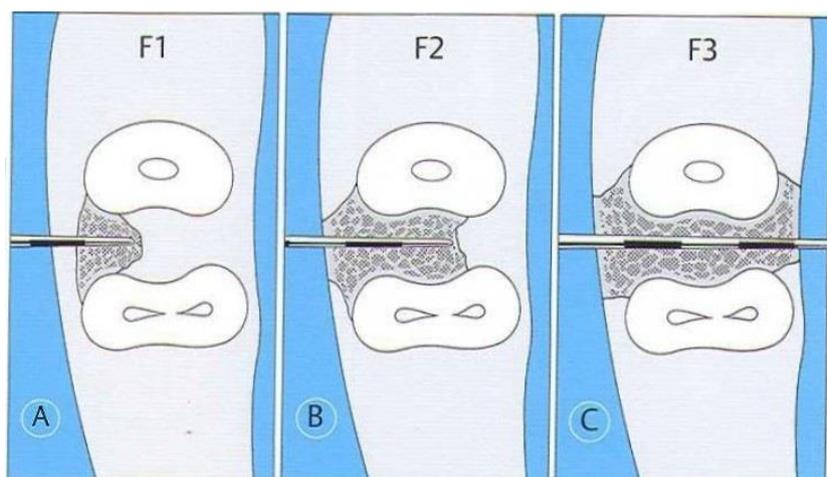


Figure 10 : Les lésions inter-radiculaires (97)

A : classe I ; B : classe II ; C : classe III

Les indications de la RTG dans le traitement des lésions inter-radiculaires sont limitées. En effet, les classes I présentent des défauts trop petits pour que la procédure de RTG puisse apporter un réel bénéfice (98). De plus, les nombreuses études réalisées sur les atteintes de furcations de classes II et III ont rapporté des résultats favorables pour les classes II mandibulaires, mais des résultats plus limités pour les lésions de classe II au maxillaire et les lésions de classes III maxillaire et mandibulaire (99–101).

La revue systématique de littérature de Laugisch et al. (102), insiste d'ailleurs sur le fait que, même si les études réalisées sur les animaux ont démontré que les techniques régénératives apportaient de bons résultats sur les classes II et III, chez l'humain, les techniques régénératives ont seulement montré leur efficacité sur les lésions inter-radiculaires de classe II.

Pour le traitement des atteintes de furcations de classe II, la RTG est significativement supérieure à un débridement avec lambeau ouvert, en termes de réduction de la profondeur de poche et de gain d'attache (103,104).

D'après la méta-analyse de Kinaia et al. (105), il n'existe pas de différence significative entre les membranes résorbables et les membranes non-résorbables, concernant la réduction de la profondeur de poche, le gain d'attache clinique vertical ou le gain osseux horizontal. Toutefois, l'utilisation d'une membrane résorbable montre des résultats significativement supérieurs par rapport à une membrane non-résorbable en ce qui concerne le gain osseux vertical.

Contrairement à ce qui a été décrit pour les lésions intra-osseuses, dans le traitement des lésions inter-radiculaires de classe II et en particulier pour les molaires mandibulaires, l'utilisation de biomatériaux de comblement osseux, en association à la RTG, permet d'obtenir de meilleurs résultats qu'avec une thérapeutique de RTG seule, que ce soit en termes de gain d'attache ou de gain osseux (89,104).

De nombreux facteurs généraux ou locaux peuvent influencer négativement les résultats de la RTG dans le traitement des lésions inter-radiculaires. Parmi ces facteurs, peuvent être cités le tabagisme ou le mauvais contrôle de plaque (106). L'exposition de la membrane influence aussi négativement les résultats de la RTG (95,106).

#### 2.2.1.3. Les récessions gingivales

La récession gingivale désigne l'exposition orale de la surface radiculaire. Elle est due au déplacement du bord marginal de la gencive, apicalement à la jonction amélo-cémentaire (107).

La classification de Miller (108) (Figure 11) décrit les récessions gingivales en fonction de leurs étendues mais aussi en fonction de l'intégrité du parodonte avoisinant. Elle introduit également la quantité théorique de recouvrement qu'il est possible d'atteindre après traitement.

La classification est la suivante :

- Classe I : La récession, étroite ou large, n'atteint pas la ligne muco-gingivale. Il n'y a pas de perte des tissus parodontaux dans les zones inter-proximales. Un recouvrement radiculaire total peut être attendu.

- Classe II : La récession, étroite ou large, atteint ou dépasse la ligne muco-gingivale. Il n'y a pas de perte des tissus parodontaux dans les zones inter-proximales. Un recouvrement radiculaire total peut être attendu.
- Classe III : La récession atteint ou dépasse la ligne muco-gingivale. Il y a présence d'une perte des tissus parodontaux dans les zones inter-proximales ou une malposition dentaire. Un recouvrement radiculaire partiel peut être attendu.
- Classe IV : La récession atteint ou dépasse la ligne muco-gingivale. La malposition dentaire est sévère ou la perte des tissus parodontaux dans les zones inter-proximales est sévère et s'étend jusqu'à la base de la récession. Aucun recouvrement radiculaire ne peut être attendu.



Figure 11 : Classification de Miller (109)  
De haut en bas: Classe I, Classe II, Classe III et Classe IV

Si la RTG peut être utilisée pour traiter les récessions gingivales de classe I, II, voire III, et permet une réduction de la récession gingivale et un gain d'attache clinique, les études montrent pourtant qu'il ne s'agit pas de la thérapeutique de choix (107,110,111).

De fait, pour les classes I et II de Miller, la greffe de tissu conjonctif permet d'obtenir des résultats significativement supérieurs à la RTG, ne serait-ce qu'en terme de réduction de la récession gingivale et de gain de tissu kératinisés (107,110). Par ailleurs, dans leur revue systématique de la littérature, s'intéressant à l'efficacité des différentes procédures de chirurgie plastique parodontale pour le traitement des récessions gingivales localisées, Cairo et al. stipulent que « la RTG, pour le recouvrement radiculaire, ne semble pas indiquée en chirurgie plastique moderne » (112).

#### 2.2.1.4. La chirurgie endodontique

La chirurgie endodontique correspond à la prise en charge chirurgicale d'une dent présentant une lésion péri-apicale ou péri-radiculaire et ne pouvant pas être traitée par un traitement endodontique orthograde (113). Le but de cette chirurgie étant de régénérer les tissus environnants à la racine, c'est-à-dire l'os alvéolaire, le cément et le desmodonte, la RTG a donc été proposée comme adjuvant pour maximiser la régénération de ces tissus (114).

Toutefois, pour le traitement de lésions péri-apicales uniquement d'origine endodontique, la régénération spontanée des tissus après chirurgie endodontique seule est plutôt prévisible. Ceci explique que les indications de la RTG, en complément de cette chirurgie, sont assez limitées (115,116).

A ce jour, il n'existe pas de consensus sur l'utilisation de la RTG en chirurgie endodontique. La littérature s'accorde néanmoins sur le fait que la RTG, en particulier combinée à un biomatériau de comblement osseux, peut être utilisée pour les lésions trans-osseuses (en tunnel), les lésions péri-apicales larges et éventuellement pour les lésions endo-parodontales (113,115–119).

Dans leur revue de la littérature, von Arx et AlSaeed (113) indiquent que :

- Pour les lésions péri-radicaux à 4 parois, qui sont limitées à la surface du péri-apex (Figure 12), l'utilisation de la RTG n'est pas nécessaire.
- Pour les lésions trans-osseuses, qui atteignent la corticale linguale ou palatine, avec ou sans atteinte de la corticale vestibulaire, (Figure 12), l'utilisation de la RTG peut améliorer les résultats de la régénération. Dans le cas où la lésion serait volumineuse, les auteurs recommandent d'associer un biomatériau de comblement à la membrane, si elle est peu rigide, pour éviter que cette dernière ne s'effondre au sein du défaut.
- Pour les lésions apico-marginales (ou lésions endo-parodontales), qui présentent une dénudation de la surface radicaire (Figure 12), les études ne sont pas assez puissantes pour pouvoir réellement interpréter les résultats. Toutefois, deux études expérimentales ont révélées un effet bénéfique de la RTG, combinée ou non à un biomatériau de comblement osseux, sur la cicatrisation.

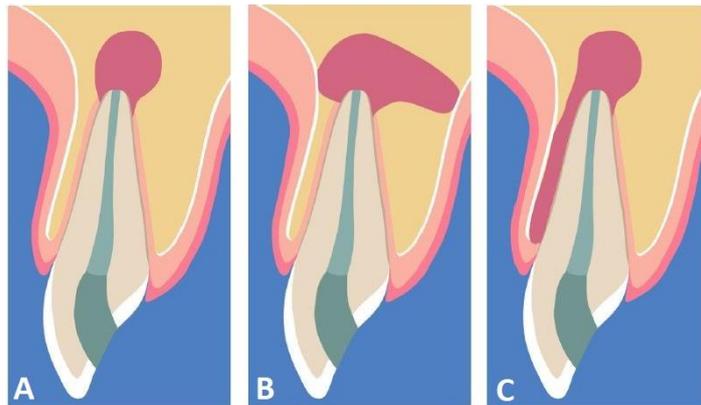


Figure 12 : Les lésions péri-apicales (113)

A : Lésion péri-radicaire à 4 parois ; B : Lésion trans-osseuse ; C : Lésion apico-marginale

Selon Deng et al. (118), l'utilisation d'une membrane seule n'apporte pas de résultats significatifs par rapport à la chirurgie endodontique pratiquée sans l'ajout d'une membrane. En revanche, l'utilisation d'une membrane et d'un biomatériau de comblement osseux améliore les résultats de la chirurgie. Les auteurs insistent également sur le fait que la morphologie de la lésion influence grandement les résultats de la chirurgie. Les données extraites de la méta-analyse démontrent que les techniques régénératives sont bénéfiques dans le cas de lésions trans-osseuses et dans le cas de lésions péri-apicales larges c'est-à-dire, supérieures à 10mm, indépendamment de leurs anatomies.

Peu de données sont disponibles concernant l'efficacité des différents types de membranes. Cependant, dans leur revue systématique de la littérature, Tsesis et al. (117) indiquent que les résultats les plus favorables sont obtenus avec les membranes résorbables.

### 2.2.2. Indications des membranes en ROG

La régénération osseuse guidée (ROG) dérive directement du concept de la RTG. Elle en reprend les mêmes principes, c'est-à-dire l'exclusion cellulaire et le maintien de l'espace de cicatrisation grâce à l'utilisation d'une membrane, mais, s'intéresse uniquement à la régénération de l'os alvéolaire (120).

Le succès de la ROG s'appuie sur quatre principes fondamentaux, dénommés PASS et décrits par Wang et al. (121) :

- *Primary wound closure* (fermeture du site par cicatrisation de première intention) : le respect de ce principe permet d'obtenir une cicatrisation non altérée par des infiltrations bactériennes ou des contraintes mécaniques, et permet également de limiter les risques d'exposition de la membrane.
- *Angiogenesis* (angiogénèse) : la formation de nouveaux vaisseaux est nécessaire pour obtenir la formation d'un nouvel os.
- *Space maintenance/creation* (création/maintien de l'espace) : pour que les cellules ostéogéniques puissent proliférer, un espace suffisant doit être préservé. A ce titre, les membranes renforcées ont l'avantage de préserver cet espace en empêchant l'effondrement de la membrane sous la pression des tissus mous sus-jacents (121). Par ailleurs, l'utilisation de biomatériaux de comblement osseux permet également de conserver un espace pour la prolifération des cellules osseuses, en soutenant les membranes non renforcées (122).
- *Stability* (stabilité) : l'adhésion initiale du caillot et la stabilité du site de cicatrisation ont une importance critique dans le processus de cicatrisation et donc la formation osseuse. En effet, le caillot sert de précurseur à la formation du tissu de granulation qui est ensuite transformé en tissu osseux. La membrane doit donc assurer ce rôle de stabilisation du caillot.

La ROG vise principalement à la régénération des défauts osseux, à l'augmentation de crête osseuse, mais aussi à la préservation alvéolaire (120).

#### 2.2.2.1. La préservation alvéolaire

Les techniques de préservation alvéolaire permettent de limiter la résorption osseuse qui se produit suite à une avulsion dentaire. Elles servent donc à préserver les volumes osseux afin de garder une architecture favorable de la crête osseuse, par exemple, pour une pose d'implant en différé ou pour les pontiques de bridges (123).

Si, en comparaison à une cicatrisation post-extractionnelle non assistée, ces techniques permettent effectivement un meilleur maintien des volumes de la crête alvéolaire, elles ne permettent toutefois pas d'éviter complètement la résorption osseuse : la diminution du volume osseux suite à une avulsion dentaire est inévitable (124).

A la fin des années 1990, les travaux de Lekovic et al. (125,126), ont permis de montrer que l'utilisation de membranes, résorbables ou non, sur les sites d'extractions réduisaient de manière significative la perte osseuse au niveau de l'alvéole. Depuis, de nombreuses études ont été menées et de nombreux matériaux ont été testés. Les meilleurs résultats de préservation de l'alvéole sont obtenus lorsque des matériaux de comblement osseux sont utilisés et qu'ils sont obturés dans leur partie supérieure, notamment par une membrane (127). Il est également à noter que, selon une revue systématique de la Cochrane parue en 2015, il n'existe pas de différence significative entre les différents matériaux utilisés pour le comblement osseux, ni entre les différents types de membranes (128).

#### 2.2.2.2. L'implantation immédiate

La pose d'un implant immédiatement après l'avulsion dentaire a pour avantage de limiter le nombre d'intervention et le temps de traitement. Cependant, ses indications sont plutôt limitées et cette intervention ne permet pas de prévenir la résorption osseuse verticale et horizontale post-extractionnelle. C'est pour cela que des procédures d'augmentation / régénération osseuse, telles que la ROG, le comblement osseux ou la combinaison des deux, peuvent être envisagées dans le but de limiter cette résorption (129).

Lors d'intervention d'extraction avec implantation immédiate, un espace peut être présent entre la paroi alvéolaire et l'implant. Même si cet espace est capable de cicatriser spontanément, certains auteurs recommandent les procédures d'augmentation osseuse (notamment la ROG associée à un comblement osseux) lorsque la distance horizontale est supérieure à 2mm (130). Cette proposition est toutefois à nuancer puisque selon une revue systématique Cochrane (131), les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de conclure sur le réel bénéfice des procédures d'augmentation osseuse lors d'une implantation immédiate.

Les auteurs du même article ajoutent également qu'il n'existe pas de preuve de supériorité d'une technique d'augmentation osseuse par rapport à une autre, dans le cas d'une implantation immédiate. Toutefois, les sites traités avec membrane et Bio-Oss® (biomatériau de comblement osseux particulière d'origine bovine) ont montré une position plus haute de la gencive marginale, en comparaison aux sites traités avec membranes seules (131).

#### 2.2.2.3. Les défauts osseux de type déhiscences et fenestrations

Lors de la pose d'un implant, des défauts osseux tels que des déhiscences ou des fenestrations peuvent être déjà présents sur le site implantaire ou apparaître lors du forage lorsque l'épaisseur de l'os n'est pas suffisante. La déhiscence osseuse se caractérise par une perte de la table osseuse alvéolaire en forme d'échancrure et partant du rebord coronaire de la crête, tandis que la fenestration se définit par une perte osseuse de la table osseuse taillée à l'emporte-pièce et qui n'est donc pas en continuité avec le rebord coronaire (51,97).

Ces défauts osseux posent problèmes puisqu'ils entraînent l'exposition des spires de l'implant. Les techniques d'augmentation osseuse peuvent être utilisées pour pallier ces défauts, car, sans technique de régénération, la correction spontanée de ces défauts est très limitée (132).

Concernant les défauts de type déhiscences et fenestrations, la littérature ne met pas en évidence de différence entre les différentes thérapeutiques de régénération osseuse (ROG, biomatériaux de greffes osseuses, ou techniques combinées). En revanche, elle montre que l'utilisation d'une membrane permet la régénération osseuse sur ces défauts osseux (131–

133), une régénération complète du défaut étant possible. Toutefois, aucune différence significative n'a pu être observée entre les différents types de membranes (132,133).

Une revue de littérature indique également que les risques d'exposition de la membrane et de complications infectieuses sont plus importants pour le traitement de déhiscences osseuses que pour le traitement des fenestrations. Selon les auteurs, cela est dû au fait que, pour les fenestrations, la membrane est placée à distance de la ligne d'incision diminuant ainsi le risque que l'incision s'ouvre et donc le risque d'exposition de la membrane (132).

#### 2.2.2.4. L'augmentation osseuse horizontale

Certains cas nécessitent une reconstruction osseuse horizontale préalablement à la pose d'un implant, lorsque que l'épaisseur de l'os n'est pas suffisante. Plusieurs techniques existent, comme la greffe de bloc d'os autogène, qui reste une référence de par sa prédictibilité et sa capacité de cicatrisation, l'expansion transversale de crête ou la greffe avec des substituts osseux associée ou non à une membrane. Toutes ces techniques permettent d'obtenir un gain osseux horizontal significatif et des taux de survie implantaire élevés (134).

Pour ces procédures de reconstruction osseuse majeure, l'utilisation des membranes seules présente peu d'intérêt puisque le principe de maintien de l'espace cicatriciel ne peut être respecté et donc le risque d'effondrement de la membrane au sein du défaut est important.

En revanche, associées à un bloc d'os autologue ou à un substitut osseux, les membranes offrent un réel intérêt, avec des résultats de régénération significativement supérieurs (134,135).

La littérature ne permet toujours pas, à ce jour, de déterminer quelle technique est préférable par rapport à une autre (131). Toutefois, il semblerait que l'utilisation de blocs d'os autogène, associée ou non à une membrane, permette d'obtenir des gains plus élevés en termes de largeur de crête (129,134), des complications moindres (129,131), et une meilleure stabilité volumique durant le processus de cicatrisation (136) que l'utilisation de biomatériaux particuliers associés ou non à une membrane.

Enfin, si l'ajout d'une membrane non résorbable permet de diminuer la résorption du greffon osseux pendant la cicatrisation (137), il est toutefois nécessaire de prendre en compte qu'un accident d'exposition de cette membrane a une répercussion négative importante sur les résultats de la régénération osseuse (134).

#### 2.2.2.5. L'augmentation osseuse verticale

Les techniques d'augmentation osseuse verticale permettent d'augmenter la hauteur de la crête, lorsqu'elle est insuffisante, préalablement à la pose d'implant. Différentes stratégies ont été proposées telles que la distraction osseuse alvéolaire, la greffe d'os autogène ou la greffe avec des substituts osseux, avec ou sans membrane. Si ces différentes procédures permettent d'augmenter significativement la dimension verticale de la crête, leur résultat est moins prévisible et les complications sont plus fréquentes que dans le cas d'augmentation horizontale (129,138).

Selon la littérature disponible, il semblerait qu'il n'existe pas de différence significative entre les différentes techniques. Mais certaines études tendent à montrer que l'ostéodistraction

permet d'obtenir plus de gain osseux vertical, l'usage de cette technique étant toutefois déconseillé sur les crêtes fines (131,139).

En ce qui concerne l'utilisation des membranes en association à des matériaux de greffe particulaire, elle permettrait d'améliorer le gain osseux vertical, à condition de pouvoir respecter le principe de maintien de l'espace cicatriciel. C'est notamment le cas pour les membranes non-résorbables renforcées en titane, mais aussi pour les membranes résorbables lorsqu'elles sont associées à un mainteneur d'espace (grille de titane ou plaque d'ostéosynthèse) (138). Par ailleurs, un essai clinique randomisé réalisé par Merli et al. (140), a comparé deux types de membranes (une membrane résorbable de collagène maintenue par une plaque d'ostéosynthèse VS une membrane non-résorbable renforcée en titane de type ePTFE) pour couvrir des autogreffes particulaires dans le cas d'augmentation osseuse verticale. Cette étude n'a pas mis en évidence de différences significatives entre ces deux méthodes, que cela concerne le gain osseux ou le taux de complications.

Quant aux greffes de bloc d'os autogène pour les augmentations osseuses verticales, les travaux de Rocuzzo et al. ont démontré que l'utilisation d'une grille de titane pour stabiliser et protéger la greffe permettaient de diminuer significativement la résorption du greffon (141).

Enfin, les complications liées aux membranes étant fréquentes et pouvant parfois causer l'échec du traitement, il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant l'utilisation de la membrane (131).

#### 2.2.2.6. Le sinus lift

Au niveau du maxillaire, dans les secteurs postérieurs, le volume osseux est parfois insuffisant suite à la résorption alvéolaire post-extractionnelle et la pneumatisation du sinus. Une des solutions pour la pose d'implant est la réalisation d'une procédure d'augmentation osseuse par élévation du plancher sinusien. Cette procédure de sinus lift peut être réalisée principalement selon deux techniques (142):

- Le sinus lift par voie latérale : correspond à une approche directe qui consiste en la réalisation d'une fenêtre osseuse sur la paroi latérale du sinus permettant d'accéder à la membrane sinusienne, de la soulever et de placer le matériau de greffe osseuse (142). Cette technique est souvent réalisée préalablement à la pose d'implant (approche par étapes) mais peut aussi être réalisée simultanément à la pose implantaire (approche combinée) (143).
- Le sinus lift par voie crestale : correspond à une approche indirecte qui consiste en l'élévation de la membrane sinusienne en passant au travers de la crête et à l'aide d'ostéotomes (142). Cette technique est réalisée le plus souvent simultanément à la pose d'implant et, quelque fois, avant la pose d'implant (144).

L'utilisation des membranes a été décrite en particulier pour le sinus lift par abord latéral.

Le travail de Felice et al. (145) a démontré que l'usage seul d'une membrane permettant de maintenir un espace de régénération (membrane résorbable synthétique rigide), suffisait pour obtenir un gain osseux significatif. Toutefois, l'article ajoute que les substituts osseux sont plus simples à manipuler et qu'ils permettent d'obtenir un gain osseux significativement supérieur à celui obtenu avec une membrane seule.

La membrane peut également être utilisée pour couvrir le matériau de greffe osseuse. Ceci permettrait de limiter la prolifération des tissus mous au dépend du tissu osseux (146) mais

aussi de stabiliser les particules de greffe (147). La méta-analyse réalisée par Starch-Jensen et al. (148) n'a cependant pas mis en évidence de différence significative, concernant le taux de survie implantaire ou la néoformation osseuse, entre les sites traités avec le matériau de greffe recouvert d'une membrane et les sites traités seulement avec le matériau de greffe.

Les membranes résorbables peuvent également être utilisées dans les cas de perforations de la membrane sinusienne lors de procédure de sinus lift par abord latéral (149). Hernández-Alfaro et al. recommandent l'usage d'une membrane résorbable de collagène dans le cas de perforations inférieures à 5mm et dans le cas de perforations de 5 à 10mm (150). Testori et al. ont également décrit, dans un rapport de cas concernant des perforations larges de la membrane sinusienne (151), l'utilisation de membranes résorbables stabilisées à l'aide de clous en titane.

#### 2.2.2.7. Les péri-implantites

La péri-implantite est définie comme « un état pathologique associé à la plaque dentaire qui se forme dans les tissus entourant des implants dentaires. Elle se caractérise par une inflammation de la muqueuse péri-implantaire et une perte d'os de soutien » (152).

Pour éviter l'échec implantaire conséquent à cette pathologie, différentes thérapeutiques peuvent être envisagées. Les thérapeutiques régénératrices ont notamment été proposées pour combler les défauts osseux dans le but d'éliminer les poches parodontales autour de l'implant mais aussi dans le but d'améliorer les contours osseux pour un meilleur accès à l'hygiène (153).

La revue systématique d'Aljohani et al. (154) affirme que les thérapeutiques chirurgicales régénératives permettent une amélioration clinique par rapport à l'état antérieur, c'est-à-dire avant la chirurgie. Toutefois, les auteurs ajoutent que les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence la supériorité d'une technique par rapport à l'autre.

Quant à l'adjonction de membrane à la thérapeutique (exclusivement des membranes résorbables de collagène pour protéger les matériaux de greffe osseuse dans le cas de cette revue systématique), les auteurs indiquent que rien ne peut être conclu concernant le bénéfice supplémentaire apporté par les membranes, étant donnés les résultats plutôt contrastés des différentes études (154).

L'utilisation des membranes dans les techniques de RTG et de ROG a été largement documentée et est recommandée dans de nombreux cas. Cependant, la littérature manque encore d'études assez puissantes pour démontrer le réel bénéfice des membranes avec un niveau de preuve élevé. En effet, la plupart des revues systématiques de la littérature utilisées comme référence de cette partie concluent que les risques de biais de certaines études sont parfois élevés et qu'il est nécessaire de réaliser des essais cliniques randomisés bien menés, avec des échantillons de population important et un suivi à long terme (117,128,131,134,148,154).

Les domaines d'application des membranes restent, dans tous les cas, nombreux, et d'autant plus quand la membrane est combinée à un biomatériau de comblement osseux. Mais, le coût supplémentaire que l'utilisation des membranes entraîne, peut parfois être un frein à l'utilisation de ces matériaux (155).

### 2.3. Contre-indications des membranes en Odontologie

Comme pour les indications, les contre-indications des membranes sont relatives aux contre-indications des techniques de RTG et de ROG.

Les contre-indications liées au patient sont les suivantes (51,156) :

- La présence d'une affection pathologique contre-indiquant la réalisation de la chirurgie ;
- La mauvaise hygiène orale et la non-compliance du patient au traitement ;
- La consommation de tabac.

Certaines contre-indications, plus particulièrement liées au site chirurgical, peuvent également être citées :

- En RTG (156) :
  - o Infection du site à traiter ;
  - o Dents avec une mobilité supérieure à 1mm, sauf si stabilisées par une contention ;
  - o Perte osseuse horizontale généralisée
  - o Défauts multiples adjacents
- En ROG (51) :
  - o Infection du site à traiter ;
  - o Maladie parodontale non traitée.

### 2.4. Mise en place de la membrane

#### 2.4.1. Protocole de mise en place d'une membrane

En fonction du type de chirurgie pratiqué, du type de défaut osseux et de l'expérience du praticien, différents protocoles et différentes techniques sont utilisés pour réaliser le traitement de régénération à l'aide d'une membrane. Face à la grande diversité de ces techniques, seules les grandes étapes de la chirurgie permettant la mise en place d'une membrane seront décrites.

##### 2.4.1.1. Incision et élévation du lambeau

Après l'anesthésie, la première étape de la chirurgie est l'incision. Son tracé doit être réalisé en fonction du type de lambeau voulu (157,158)

Le lambeau est ensuite élevé avec soin pour préserver les différentes structures vasculaires et nerveuses (159). Il est en général de pleine épaisseur dans sa partie coronaire et d'épaisseur partielle dans sa partie apicale, permettant ainsi de le libérer de ses tensions (157,158). Le design des lambeaux aujourd'hui tend à préserver les papilles inter-dentaires, à réduire le traumatisme des tissus mous et à maximiser la stabilité du lambeau (160,161).

Aussi, une attention particulière doit être portée à l'épaisseur du lambeau. En effet, celui-ci doit être assez épais pour permettre une vascularisation correcte des tissus mous, puisque l'afflux sanguin du tissu osseux vers le lambeau est entravé par la membrane (162).

#### 2.4.1.2. Préparation du défaut

La deuxième grande étape consiste en la préparation du défaut. Le tissu de granulation est donc retiré et les surfaces dentaires sont surfacées, conditionnées voire retouchées si elles présentent des irrégularités. Dans le cas de la RTG, et si nécessaire, une désépithélialisation peut être réalisée sur une partie du lambeau ou au niveau des papilles (157). Dans le cas de la ROG, des perforations dans la corticale osseuse peuvent être créées afin d'obtenir un afflux sanguin vers la greffe osseuse et de permettre l'arrivée des cellules ostéoprogénitrices sur le site. L'intérêt de cette pratique reste toutefois discuté (158,163).

#### 2.4.1.3. Pose de la membrane

Pour la mise en place de la membrane, il paraît tout d'abord nécessaire de suivre les recommandations du fabricant. Alors que certaines membranes ont un sens de pose particulier, avec une face devant être exposée du côté du compartiment à régénérer et l'autre face devant être exposée du côté du lambeau (158), d'autres membranes nécessitent d'être immergées dans un plastifiant pour les rendre malléables (145).

La membrane doit être ajustée et façonnée pour s'adapter au défaut ou à la crête et doit s'étendre de quelques millimètres au-delà des limites du défaut pour prendre appui sur l'os et donc créer un compartiment de régénération isolé (157,158,164). Lorsqu'une membrane rigide est découpée, le praticien doit faire attention à ne pas laisser d'angles vifs qui pourraient perforer les tissus gingivaux et donc mener à l'exposition de la membrane (165).

Une fois la membrane posée, le praticien doit s'assurer qu'elle est stable et qu'elle ne risque pas de s'effondrer dans le compartiment à régénérer. Dans le cas d'une membrane non rigide, mais pas seulement, un matériau de greffe/de comblement placé sous la membrane permet de soutenir cette dernière. Des clous, des mini-vis ou des sutures peuvent être nécessaires pour stabiliser la membrane et éviter ses micromouvements. Ses dispositifs ne sont pas forcément utiles pour les membranes résorbables de collagène, qui possèdent une grande affinité tissulaire et des propriétés hydrophiles, leur permettant de se stabiliser plus rapidement, une fois recouvertes par le lambeau (67,157,158).

#### 2.4.1.4. Fermeture du site

Pour la dernière étape, les tissus mous sont repositionnés et le site est refermé. Des sutures sont réalisées en fonction du type de lambeau, avec une tension passive. Une cicatrisation de première intention est en général préférée (157,158).

Les sutures sont retirées 10 à 15 jours après l'intervention (157,164).

#### 2.4.1.5. Retrait de la membrane

L'utilisation d'une membrane non résorbable nécessite une seconde intervention pour son retrait. Sauf en cas d'exposition, la membrane est laissée en place pendant une période d'au moins 4 semaines en RTG et pendant une période d'au moins 6 mois en ROG, pour les défauts volumineux.

Après élévation d'un lambeau et retrait des dispositifs de fixation, la membrane est doucement séparée de la zone régénérée et retirée. Le lambeau est ensuite suturé (51,159,164,166,167).

#### 2.4.2. Moyens de fixation des membranes et dispositifs de maintien d'espace

La stabilité de la membrane est un paramètre important pour le succès du traitement de régénération. Que ce soit lors du repositionnement du lambeau ou pendant la période de cicatrisation, les déplacements de la membrane, mais également ceux du matériau de greffe osseuse sous-jacent, peuvent être à l'origine d'une découverte du site de régénération, d'une perte d'étanchéité et surtout d'un collapsus de la membrane au sein du défaut (67,168). De plus, les micro-mouvements à l'interface de l'os et du matériau implanté entraînent la formation de tissu fibreux et compromettent la régénération osseuse (169).

Ce sont, tout d'abord, les propriétés intrinsèques de la membrane qui lui confèrent une certaine stabilité et permettent un maintien du volume du compartiment de régénération. Comme mentionnées dans les parties précédentes, la porosité, la rigidité et les propriétés hydrophiles de la membrane sont les principales caractéristiques qui vont influencer sur sa stabilité et sa capacité à résister à l'effondrement (67,74,79). Toutefois, les seules propriétés de la membrane ne sont parfois pas suffisantes. Des dispositifs complémentaires peuvent donc être utilisés pour maximiser le maintien de la membrane.

Différents moyens de fixation peuvent être employés pour améliorer la stabilité de la membrane. Les sutures, les pins en titane, les pins résorbables en acide polylactique, les vis de fixation/d'ostéosynthèse résorbables ou non, mais aussi les vis de couverture implantaire font partie de l'arsenal thérapeutique disponible permettant de limiter les déplacements de la membrane (170,171).

D'autres dispositifs sont utilisés, cette fois-ci, pour permettre le maintien volumique de la membrane et donc éviter son collapsus au sein du compartiment de régénération.

Le principal matériau utilisé est tout simplement la greffe osseuse/le substitut osseux (158). La membrane et le matériau d'augmentation osseuse exercent une action réciproque l'un sur l'autre. En effet, la membrane protège le matériau de greffe, tandis que le matériau de greffe agit tel un échafaudage pour la reconstruction osseuse et permet aussi le maintien de la forme de la membrane pour éviter son collapsus (172).

Dans le cas de reconstruction importante, le maintien d'espace peut être réalisé à l'aide des implants ou de vis « tenting screws », utilisés en complément ou non du matériau d'augmentation osseuse. Placés sous la membrane, ils ont un effet de « piquets de tente » : ils mettent en tension la membrane et la soutiennent (158,173,174).

Toujours dans le cas de reconstruction osseuse volumineuse, une autre solution thérapeutique pour la sustentation de la membrane, consiste en l'utilisation d'une grille de titane, placée sous la membrane. Les très bonnes propriétés mécaniques de ces grilles permettent à la fois la stabilisation du matériau d'augmentation osseuse et le maintien de l'espace sous la membrane. S'il est possible de les découper et de les modeler pour leur donner la forme souhaitée, ces grilles nécessitent toutefois d'être fixées à l'aide de vis de fixation. Leur rigidité et leurs bords laissés tranchants peuvent aussi provoquer une irritation mécanique de la muqueuse sus-jacente ou l'exposition de la grille de titane. (165,175,176).

## 2.5. Complications liées à la mise en place des membranes

Les procédures de régénération sont difficiles à réaliser et restent dépendantes d'un grand nombre de facteurs. La pose d'une membrane n'est donc pas dénuée de complications post-opératoires (177).

### 2.5.1. Différents types de complications

Les complications liées à la mise en place de membrane sont diverses avec des conséquences nécessitant parfois le retrait de la membrane.

#### 2.5.1.1. Perforation du lambeau

Une perforation du lambeau peut se produire lorsque le lambeau est fin et que les bords et les coins de la membrane sont tranchants ou pointus (74,178) (Figure 13). Cette complication apparaît en général dans les 2 à 5 semaines suivant la chirurgie et concerne surtout les membranes rigides qui exercent une force sur la muqueuse en voulant reprendre leur forme d'origine (179,180).

L'apparition d'une perforation du lambeau pouvant entraîner une nécrose des tissus mous par diminution de l'apport vasculaire, il est nécessaire, lors de la pose, de préformer et d'adapter correctement la membrane et ses contours au défaut (180,181).



Figure 13 : Perforation des tissus mous par une membrane non-résorbable (180)

#### 2.5.1.2. Déhiscence ou nécrose



Figure 14 : Déhiscence ou nécrose du lambeau (180)

Dans les premiers temps de la cicatrisation, le lambeau est privé de l'afflux sanguin provenant du tissu osseux, par l'effet barrière de la membrane. Ceci peut entraîner une déhiscence ou une nécrose d'une partie des tissus mous (180) (Figure 14).

Ces phénomènes sont plus souvent rencontrés avec les membranes non-résorbables, puisqu'elles retardent l'anastomose vasculaire du lambeau avec les tissus régénérés (l'anastomose est plus précoce lorsqu'une membrane résorbable est utilisée) (182).

Les risques d'apparition de ces complications sont augmentés chez les patients fumeurs et chez les patients ayant une mauvaise hygiène orale. De plus, la technique chirurgicale utilisée est déterminante dans la prévention de ces complications. Par exemple, des sutures réalisées de manière inadéquate peuvent créer une compression du lambeau et donc une diminution de l'afflux sanguin, augmentant le risque de complications (180).

#### 2.5.1.3. Exposition de la membrane

L'exposition endobuccale de la membrane (Figure 15) est la complication la plus fréquemment rencontrée en ROG et en RTG. Elle est consécutive à l'apparition d'une déhiscence, une nécrose ou d'une perforation des tissus mous (159,183). Cette complication survient principalement dans les deux premières semaines post-chirurgicales (180,184) et a une influence défavorable sur les résultats de la procédure de régénération notamment parce qu'elle autorise une contamination bactérienne du site (184,185).

Le risque d'exposition endo-buccale est augmenté avec l'utilisation de membrane non-résorbables par rapport à l'utilisation de membranes résorbables (186). Dans leur essai clinique randomisé, Carpio et al. comparent notamment une membrane résorbable (de collagène) et une membrane non-résorbable (en ePTFE) lors de procédures de ROG associées à une greffe particulaire mixte (mélange d'os autogène et d'os bovin anorganique) pour le traitement de défauts situés autour d'implants. Les auteurs rapportent un pourcentage d'exposition des membranes non-résorbables de 12,5% contre 8,7% pour les membranes résorbables (171).



Figure 15 : Exposition d'une membrane non-résorbable consécutive à l'apparition d'une déhiscence des tissus mous (187)

#### 2.5.1.4. Suppuration et abcès

La colonisation de la membrane par des bactéries est inévitable lorsque celle-ci est exposée, provoquant, au bout de quelques temps, suppuration ou abcès (180).

Ce phénomène est plus accentué pour les membranes non-résorbables qui possèdent une surface rugueuse propice au développement et au maintien du biofilm (67). Selon les travaux de Simion et al., une invasion complète de la membrane non-résorbable est observable au bout de trois à quatre semaines (188,189). Ceci explique que la durée moyenne d'apparition de ces complications est d'environ six semaines (180).

Les membranes résorbables sont moins sensibles à la contamination bactérienne et, par conséquent, aux complications infectieuses. Leur dégradation est accélérée, en particulier par l'action d'enzymes protéolytiques salivaires, lorsqu'elles sont exposées. Cela réduit les risques de contamination mais a également pour conséquence de réduire leur durée d'action et donc les résultats de la procédure de régénération (67).

Des abcès peuvent également se former sans exposition préalable de la membrane. Ils apparaissent en général dans les trois à quatre premières semaines post-opératoires et représentent une des complications les plus sévères (159,181). Il peut être causé par (159):

- La contamination de la membrane ou du matériau de greffe lors de leur manipulation ;
- Le retrait incomplet des sutures ;
- La présence d'une infection d'origine endodontique et/ou parodontale sur les dents adjacentes ;
- Des limites prothétiques mal adaptées ;
- L'inoculation de bactéries exogènes au niveau du site par le patient.

Les complications infectieuses compromettent fortement la procédure de régénération lorsque le tissu en cours de régénération est affecté (159).

#### 2.5.1.5. Formation de tissu exophytique

Dans de très rares cas, une prolifération rapide d'un tissu de granulation, se développant au-delà de la membrane, peut se produire (Figure 16). Cette complication apparaît en général dans les trois premières semaines post-opératoires. En bouche, ce tissu peut saigner spontanément (180).



Figure 16 : Formation d'un tissu exophytique (180)

#### 2.5.2. Gestion des complications et classification de Fontana et al.

Les modalités de traitement des complications liées aux membranes sont peu documentées. Toutefois, deux stratégies sont distinguables : la maintenance du site exposé pour empêcher le développement d'une infection ou le retrait de la membrane avec une fermeture du site (190).

##### 2.5.2.1. Gestion des complications liées aux membranes résorbables

Dans le cadre de déhiscences des tissus mous sans infection, une maintenance de la surface de la membrane résorbable est possible, grâce à l'utilisation d'antiseptiques locaux en bain de bouche ou en gel (190–192). Car, en plus d'être peu sensibles aux complications infectieuses, certaines membranes résorbables ont l'avantage de permettre une cicatrisation de deuxième intention (193).

Pour des complications infectieuses, une antibiothérapie systémique adaptée peut suffire à résoudre l'infection (190,194). Si ce n'est pas le cas, le retrait de la membrane est alors envisagé (190).

### 2.5.2.2. Gestion des complications liées aux membranes non-résorbables

Fontana et al. (181) ont proposé une classification des complications en ROG avec des membranes non-résorbables (ePTFE). Cette classification prend en compte l'étendu de la déhiscence des tissus mous et la présence ou non d'une suppuration. Elle permet de proposer une conduite à tenir en fonction de chaque situation.

Les complications de cicatrisation sont divisées en quatre classes (181) (Figure 17) :

- Classe I : petite exposition de la membrane (< 3 mm) sans suppuration ;
- Classe II : exposition large de la membrane (> 3 mm) sans suppuration ;
- Classe III : exposition de la membrane avec suppuration ;
- Classe IV : formation d'un abcès sans exposition de la membrane.

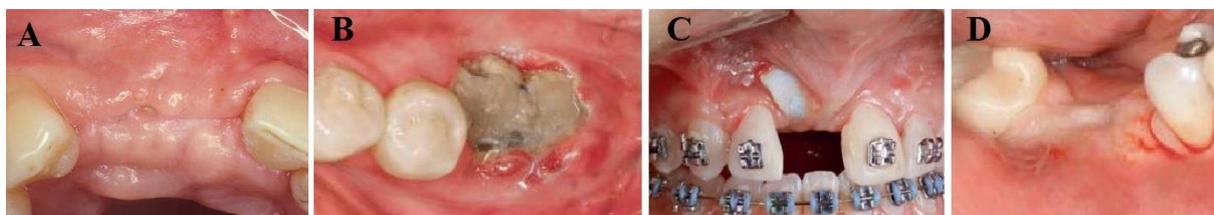


Figure 17 : Les différentes classes de complications selon Fontana et al.  
A : Classe I (159) ; B : Classe II (181) ; C : Classe III (187) ; D : Classe IV (181)

#### 2.5.2.2.1. Gestion des complications de classe I

Pour les expositions de classe I, le traitement dépend du moment auquel l'exposition apparaît. Ainsi, si la membrane est exposée dans les deux premiers mois suivant l'intervention, Fontana et al. proposent une approche chirurgicale. Un lambeau de pleine épaisseur est levé, et la partie de la membrane exposée, ainsi que les 2 mm se situant autour, sont retirés. Puis, le lambeau est suturé de manière à refermer la déhiscence. Une greffe de tissu conjonctif ou une membrane résorbable peuvent être apposées au préalable pour protéger le tissu osseux en cours de régénération (159,181).

Dans le cas d'une exposition plus tardive, après le quatrième mois, les auteurs suggèrent de laisser la membrane en place pendant une période d'un mois maximum suivant l'exposition (159,181). Cela s'explique par le fait qu'il faut trois à quatre semaines pour que la pénétration bactérienne au travers de la membrane soit complète (188,189). L'intérêt de cette stratégie est de repousser le moment de retrait de la membrane et donc de maximiser la régénération osseuse.

Lorsque la membrane exposée est laissée en place, une application topique de chlorhexidine en gel deux fois par jour est recommandée afin de réduire la formation de plaque. Des rendez-vous de contrôle hebdomadaires sont également nécessaires (159,181).

Lorsqu'une membrane en dPTFE est utilisée, la stratégie est différente car elle présente une plus grande résistance à la pénétration bactérienne que les autres types de membranes non-résorbables (159,187).

Dans le cadre d'une exposition de classe I, survenue moins de deux mois après la chirurgie, Gallo et al. maintiennent la membrane exposée pendant encore six à huit semaines avant de la

retirer. En revanche, lorsque l'exposition apparaît après deux mois, la membrane est laissée en place le plus longtemps possible, du moment qu'elle ne s'infecte pas.

Dans les deux cas de figure, le protocole de soins post-opératoires consiste en l'application topique d'un gel de chlorhexidine deux fois par jour et des rendez-vous de réévaluation hebdomadaires (187).

#### 2.5.2.2.2. Gestion des complications de classe II

Lors d'une exposition supérieure à 3mm, la membrane doit être retirée immédiatement, même s'il n'y a pas de signe d'infection. Suite au retrait de la membrane, si la greffe osseuse sous-jacente n'est pas affectée, le site est suturé pour permettre une cicatrisation pendant au moins quatre à cinq mois. Une couverture antibiotique peut être prescrite (159,181).

En ce qui concerne les membranes en dPTFE, Gallo et al. proposent de les maintenir pendant six à huit semaines suivant l'exposition tant qu'elles ne présentent pas de signes infectieux. Le passage d'une compresse imbibée de chlorhexidine trois fois par jour sur la zone exposée ainsi qu'un suivi hebdomadaire sont les seules instructions post-chirurgicales, la prise d'un traitement antibiotique n'étant pas nécessaire, selon les mêmes auteurs (187).

#### 2.5.2.2.3. Gestion des complications de classe III

Pour les patients présentant une complication de classe III, Fontana et al. recommandent un retrait immédiat de la membrane afin de limiter la propagation de l'infection aux tissus sous-jacents, ainsi qu'une antibiothérapie. L'intervention comprend donc la dépose de la membrane mais également un curetage du site de régénération pour éliminer le tissu inflammatoire et les particules de greffes infectées. Une nouvelle procédure de régénération ne pourra être effectuée qu'après trois mois de cicatrisation sans complication (159,181).

Dans le cas de membrane dPTFE, la conduite à suivre est la même (187).

#### 2.5.2.2.4. Gestion des complications de classe IV

Face à une complication de classe IV, le retrait immédiat de la membrane et la mise en place d'une antibiothérapie sont requis (159,181).

Fontana et al. distingue toutefois deux situations (159,181):

- Classe IVa : l'abcès se situe sous la membrane. En plus de la prescription d'une antibiothérapie, la thérapeutique consiste à retirer la membrane et tous les tissus infectés. Le praticien fait donc face à un échec de la greffe osseuse, voire de l'implant, si présent.
- Classe IVb : l'abcès se situe au-dessus de la membrane. Une antibiothérapie est mise en place et la membrane est retirée. Si elle n'est pas atteinte, la greffe sous-jacente peut être laissée en place et recouverte par une membrane résorbable. Quatre à cinq mois de cicatrisation sont nécessaires pour obtenir une régénération complète.

Pour les complications de classe IV associées aux membranes dPTFE, Gallo et al. décrivent le protocole suivant : la prescription d'une antibiothérapie, le retrait immédiat de la membrane,

des tissus mous et des particules de greffes infectées, ainsi que la pose d'une membrane de collagène (187).

### 2.5.3. Facteurs de risque

Le premier facteur favorisant la survenue de complication est le type de membrane utilisé. Car, même si les différentes complications évoquées touchent tous les types de membranes (195), les membranes non-résorbables sont plus particulièrement concernées. Comme décrit précédemment, ce type de membrane interfère avec la revascularisation du lambeau dans les stades précoces de la cicatrisation, provoquant une diminution de l'apport sanguin qui pourrait prédisposer à une exposition de site (182). Ces membranes sont également plus sujettes aux infections lorsqu'elles sont exposées (188).

Aussi, les membranes rigides sont plus prônes à l'exposition endobuccale. Elles ont tendance à reprendre les formes d'origine après leur modelage sur le défaut osseux, ceci pouvant potentiellement provoquer une ouverture de la plaie et donc une exposition de la membrane (179).

Tableau 1 : Facteurs influençant l'apparition d'exposition de la plaie dans le cas de procédures d'augmentation osseuse (179)

Facteurs	Risque d'exposition de la plaie	
	Faible	Elevé
Quantité de tissus kératinisés	≥ 3 mm	< 3 mm
Epaisseur du lambeau	> 1 mm	≤ 1 mm
Flexibilité du lambeau	Elevée	Faible
Profondeur du vestibule	Adapté	Peu profond
Type du défaut osseux	Horizontal	Vertical et combiné
Taille du défaut osseux	< 3 mm	≥ 3 mm
Membrane utilisée	Membrane résorbable	Membrane non-résorbable

Hormis, le type de membrane utilisé, d'autres facteurs peuvent influencer l'apparition de complications post-opératoires. Dans le cas de procédures d'augmentation osseuse, Chao et al. (179) citent plusieurs facteurs liés aux complications des tissus mous (Tableau 1) :

- La quantité de tissus kératinisés : elle détermine la résistance aux déchirures du lambeau, lorsqu'il est mis en tension.
- L'épaisseur du lambeau : elle a une influence sur la résistance mécanique et la vascularisation du lambeau, mais aussi, sur sa capacité à résister à l'ouverture de la ligne d'incision.
- La flexibilité du lambeau : la composition de la matrice extracellulaire, l'épaisseur du périoste et le nombre de fibres élastiques sont responsables de la tension présente dans le lambeau et conditionnent la capacité à manipuler ce dernier.

- La profondeur du vestibule : elle détermine la proximité de la base du lambeau avec les insertions musculaires péri-orales, les tensions musculaires ayant un effet nuisibles sur la stabilité et la fermeture de la plaie.
- Le type et la taille du défaut osseux : l'anatomie du défaut est un facteur clé pour la rétention des matériaux de régénération et pour la vascularisation du site de cicatrisation.

Ainsi, afin d'évaluer au mieux le risque de complications avec les membranes, le clinicien doit non seulement avoir une bonne connaissance des propriétés des membranes mais doit aussi réaliser une évaluation pré-opératoire approfondie de l'état des tissus mous, de la morphologie du défaut (

**Tableau 1)** (179). A cela s'ajoute, la prise en compte de l'état de santé du patient, de son historique tabagique, et de son hygiène orale.

Enfin, les procédures de régénération étant techniquement exigeantes, il est nécessaire de prendre en considération les compétences et l'expérience du praticien, la technique chirurgicale utilisée ainsi que le protocole chirurgical mis en place (177,195).

Utilisées aussi bien en RTG qu'en ROG, les membranes possèdent de nombreuses applications. Toutefois leur utilisation n'est pas sans complications, qui varient de la légère diminution du résultat de régénération, à l'échec complet du traitement. Il est donc nécessaire de connaître et comprendre les facteurs qui influencent la survenue de ces complications pour pouvoir mieux les appréhender et les gérer. Parmi ces facteurs, le type et les propriétés des membranes sont d'une grande importance. Ainsi, le choix de la membrane pour un traitement de régénération est déterminant, mais ne se fait pas seulement sur des critères de risques de complications : il se fait surtout en fonction de la situation clinique mais aussi en fonction des préférences du praticien.

Les différentes membranes présentes sur le marché offrent une pléthore de solutions pour adapter au mieux la membrane au cas de régénération. La partie suivante s'attachera donc à présenter les différentes membranes existantes mais aussi celles en développement.

### 3. Proposition de classification des membranes

Les membranes sont des barrières tissulaires permettant la régénération des tissus. Résorbables ou non-résorbables, naturelles ou synthétiques, métalliques ou polymériques, il existe un large choix de membranes à la disposition du praticien. Pour mieux appréhender les avantages et les inconvénients de chaque type de membrane, une classification préalable est nécessaire.

Plusieurs classifications peuvent être proposées : en fonction de la génération à laquelle appartiennent les membranes (71), en fonction des matériaux qui les composent (196), ou en fonction des propriétés qu'elles présentent (183). Dans cette partie, une classification en fonction des propriétés et des matériaux a été choisie pour mettre en lumière les développements qui ont été réalisés dans le domaine des membranes. Les membranes seront donc classées en deux grandes catégories : les membranes conventionnelles, qui sont principalement composées d'un seul matériau, et les membranes modifiées, qui exhibent des propriétés et/ou une activité biologique renforcées.

#### 3.1. Membranes conventionnelles

Dans cette catégorie apparaissent les membranes peu modifiées, dont les propriétés reposent sur l'unique matériau qui les constitue. Les membranes conventionnelles ont surtout une action de barrière tissulaire et de maintien d'espace, leur activité biologique étant en général assez réduite, à part pour quelques exceptions (172).

Deux groupes sont distinguables en fonction de leurs propriétés de résorption : les membranes non-résorbables et les membranes résorbables.

##### 3.1.1. Membranes non-résorbables

Les membranes non-résorbables (Millipore et ePTFE) ont été les premières membranes à être utilisées pour la régénération des tissus en Odontologie.

La caractéristique principale de ces biomatériaux est leur intégrité structurelle, qui est maintenue tout au long du traitement. Une seconde intervention chirurgicale est donc nécessaire pour retirer les membranes à la fin du traitement, puisqu'elles ne sont pas dégradées par l'organisme et que leur fonction en régénération est temporaire (71,183).

Dans les cas où elles ne sont pas exposées, les membranes non-résorbables permettent un bon contrôle de la régénération par le praticien, grâce à la maîtrise du temps d'application et les bonnes propriétés de maintien d'espace. Toutefois, l'allongement de la durée de traitement et les morbidités associés à la chirurgie de retrait du dispositif, sont des inconvénients majeurs de ces membranes. Ceci explique donc pourquoi elles sont beaucoup moins utilisées de nos jours, leurs indications se limitant presque exclusivement à la ROG aujourd'hui (51,183,197).

##### 3.1.1.1. Membranes en polytétrafluoroéthylène (PTFE)

Le PTFE (ou Téflon) est un fluoropolymère synthétique obtenu par la polymérisation de monomères de tétrafluoroéthylène ( $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ ). La liaison entre le carbone et le fluor est extrêmement forte, ce qui permet à ce polymère d'être biologiquement inerte et non

dégradable (198,199). De plus, la biocompatibilité et la très grande stabilité du PTFE sont des propriétés particulièrement intéressantes pour un usage clinique (199,200).

Comme toutes les membranes, les membranes à base de PTFE jouent un rôle de barrière physique en limitant le passage des cellules provenant des tissus mous, et en maintenant le volume de ce compartiment pour laisser s'exprimer les cellules nécessaires à la régénération. Elles stabilisent également le caillot et protègent le tissu intermédiaire des forces biomécaniques, permettant ainsi l'ostéogénèse (172,201).

Toutefois leur action n'est pas seulement mécanique, puisqu'elles jouent aussi un rôle au niveau biologique. En effet, la présence d'une membrane en PTFE accélère la différenciation des cellules ostéogéniques. Ces cellules se différencient à un stade plus précoce de la cicatrisation, ce qui permet d'obtenir une formation osseuse plus rapide qu'en l'absence de membrane (202,203). De plus, certains gènes, impliqués dans la cicatrisation tissulaire (FGF - *Fibroblast Growth Factor*) ainsi que dans la formation et la minéralisation du tissu osseux (phosphatase alcaline, ostéopontine, sialoprotéine osseuse) sont stimulés grâce à la présence d'une membrane en PTFE, ce qui joue en faveur d'une régénération des tissus (204).

En RTG et ROG, l'utilisation des membranes en PTFE, en particulier sous la forme expansée, est très bien documentée et dispose d'un bon recul clinique, avec des résultats de régénération significatifs et prédictibles (205). Cependant, les membranes PTFE ont plusieurs désavantages et leur coût est plus élevé que celui de leurs homologues résorbables (197).

#### 3.1.1.1.1. Membranes en PTFE expansé (ePTFE)

Les premières membranes spécifiquement conçues pour la régénération tissulaire guidée ont été réalisées en polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE). (206).

L'ePTFE est obtenu par frittage du PTFE, puis par extrusion et étirage (207). Sa microstructure, qui se présente sous forme de nœuds interconnectés par des fibrilles (Figure 18), est influencée par les conditions utilisées lors du procédé d'expansion. Le matériau possède donc une structure poreuse, dont la porosité, le plus souvent déterminée par la distance inter-nodale (la distance entre deux nœuds) (Figure 18), peut être modifiée (78,199).

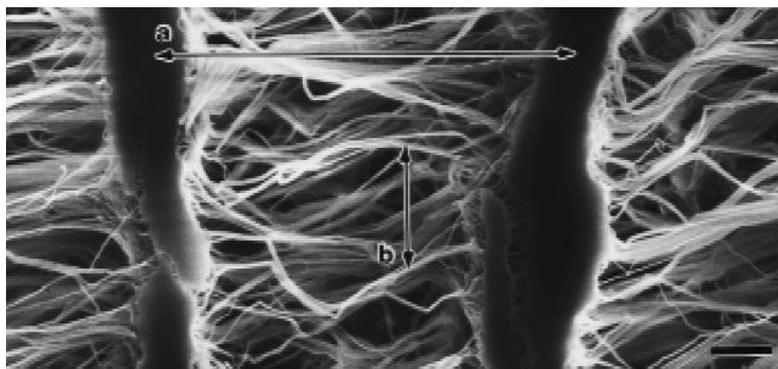


Figure 18 : Image d'une membrane ePTFE de 60µm vue en microscopie électronique à balayage (MEB) (78)

a : distance internodale ; b : distance inter-fibrillaire

Bien que limitant le passage des cellules des tissus mous dans le compartiment de régénération, la porosité du ePTFE favorise la fixation cellulaire, nécessaire à la stabilisation de l'interface entre la membrane et les tissus (165,208).

Ainsi, les premières membranes ePTFE, développées par la société W.L. Gore & Associates sous le nom de membranes Gore-Tex® au milieu des années 1980, ont été conçues avec des formes et des porosités différentes en fonction de leurs applications :

- Les membranes Gore-Tex® *Periodontal Material*, pour la régénération tissulaire guidée (**Error! Reference source not found.-A**), ayant une forme en « poncho » et composées de deux portions :
  - une collerette coronaire à pores larges (100-300µm) permettant l'intégration tissulaire et donc la stabilisation de la membrane et de la plaie ;
  - une portion apicale plus occlusive (< 8µm) autorisant le passage des nutriments, tout en bloquant le passage des cellules épithélio-conjonctives (74,165,206,207).
- Les membranes Gore-Tex® *Augmentation Material*, pour la régénération osseuse guidée (Figure 19-B), plus optimisée pour le maintien d'espace et présentant :
  - une partie périphérique souple et microporeuse (15 à 20µm) pour permettre une bonne adaptation aux contours du défaut, ainsi qu'une intégration tissulaire et une stabilisation du site de cicatrisation ;
  - une partie centrale plus occlusive (< 8µm) et plus rigide pour résister au collapsus de la membrane (74,207).

Ces membranes ne sont toutefois plus commercialisées à ce jour (209).

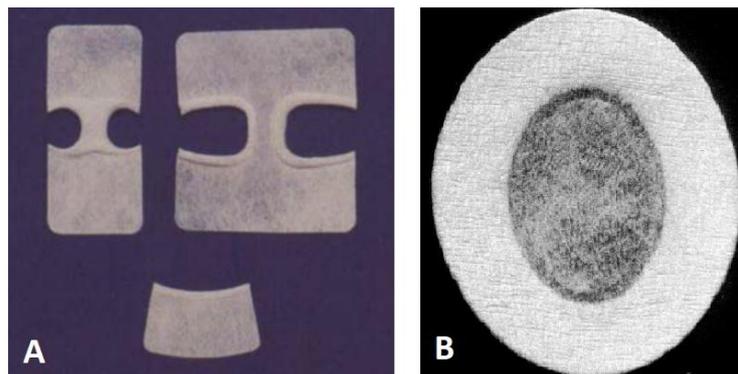


Figure 19 : Exemples de membranes ePTFE Gore-Tex®

A : Membranes Gore-Tex® *Periodontal Material* sous trois configurations différentes (210) ; B : Membrane Gore-Tex® *Augmentation Material* (74)

Les membranes en PTFE expansé sont des matériaux éprouvés, produisant de bons résultats de régénération et de manière prédictible (163,211). Elles ont d'ailleurs longtemps été considérées comme matériau de référence pour les études comparatives (211). Cependant, elles présentent des inconvénients majeurs telles que leur tendance à l'exposition endobuccale, leur sensibilité à la contamination bactérienne et la nécessité d'une seconde intervention pour être retirées (158). De plus, la bonne intégration tissulaire du ePTFE entraîne parfois des difficultés pour le retrait de la membrane (163,197). Tout ceci explique donc le fait qu'elles aient été peu à peu délaissées au profit de membranes résorbables ou de membranes non-résorbables en dPTFE (51,208).

Après la conception de membranes ePTFE renforcées en titane (cf. partie 3.1.1.1.3), les membranes ePTFE ont connues peu d'évolution dans leur design. Néanmoins, la compréhension des phénomènes biologiques sous-jacents à l'utilisation des membranes ainsi que les développements réalisés en matière d'ingénierie tissulaire ont ouvert de nouvelles perspectives pour les membranes ePTFE.

Récemment, un nouveau type de membrane ePTFE a vu le jour : la membrane ePTFE à double couche (membrane NeoGen® par Neoss Ltd). Chaque couche possède une porosité, une texture et une épaisseur adaptées aux besoins du tissu auquel elle fait face. La couche externe, avec une texture plus serrée, est conçue pour apporter une stabilisation de la membrane tout en exerçant sa fonction de barrière. La couche interne possède des fibres multidirectionnelles et une texture plus ouverte pour permettre la régénération osseuse (212,213). Cette membrane a montré des premiers résultats prometteurs en termes de résistance à la pénétration bactérienne, ce qui pourrait être intéressant en cas d'exposition et pourrait donc permettre une ouverture sur de nouveaux champs d'application (212,214).

#### 3.1.1.1.2. Membranes en PTFE haute densité (dPTFE)

Développées au milieu des années 1990, les membranes PTFE haute densité (dPTFE) représentent une alternative non-résorbable aux membranes ePTFE (215).

Le dPTFE (ou PTFE haute densité) correspond à un polymère de PTFE non fritté et non expansé (158,216). La porosité des membranes en dPTFE est inférieure à  $0,3\mu\text{m}$  (217), ce qui permet, non seulement de limiter le passage des cellules épithélio-conjonctives, mais aussi de minimiser grandement l'infiltration des bactéries au travers de la structure. Ces membranes peuvent donc être laissées exposées dans la cavité buccale avec des risques de contaminations bactériennes et d'infections amoindris (158,208,214). Elles représentent également un matériau de choix, dans le cas où une cicatrisation de première intention ne peut pas être obtenue (158,208).

De par sa porosité et sa surface relativement plane, la membrane en dPTFE constitue peu d'attaches avec les tissus environnants. Son intégration tissulaire est donc réduite mais permet à la membrane d'être facilement retirée. Lorsqu'elle est laissée exposée, une chirurgie de retrait n'est pas nécessaire : la membrane peut être extraite directement à travers l'ouverture de la plaie sans anesthésie locale, simplement en la tirant vers l'extérieur, à l'image du retrait d'un fil de suture (165,196,215,218,219).

La porosité très faible du dPTFE fait que la stabilisation du site de cicatrisation s'effectue par une adhésion des cellules à la surface de la membrane, et non pas par un développement des cellules au sein de la structure, comme c'est le cas pour les membranes ePTFE. Ainsi, l'adhésion plus faible du lambeau à la membrane peut être associée à des risques plus élevés d'apparition de déhiscence du lambeau ou d'exposition de la membrane (219,220).

Pour améliorer les propriétés d'adhésion de la membranes aux tissus, sans compromettre son effet de barrière contre les bactéries, la surface de la membrane peut être texturée (221). Par exemple, la membrane dPTFE Cytoplast® TXT-200 commercialisée par Osteogenics Biomedical, comporte une face lisse qui doit être placée en regard du compartiment osseux, et une face avec une texture hexagonale en nid d'abeilles brevetée (Surface Regentex™) (Figure 20) qui doit être disposée du côté du lambeau. Cette surface texturée permet d'augmenter la surface de contact des tissus mous avec la membrane et donc de stabiliser cette dernière (209,222,223).

La faible porosité des membranes dPTFE a également pour conséquence d'entraver le passage des fluides et des nutriments au travers de sa structure. Dans les cas d'augmentation osseuse,

il est donc nécessaire de réaliser de nombreuses perforations de la corticale pour permettre les apports nutritifs au compartiment de régénération (83,219).

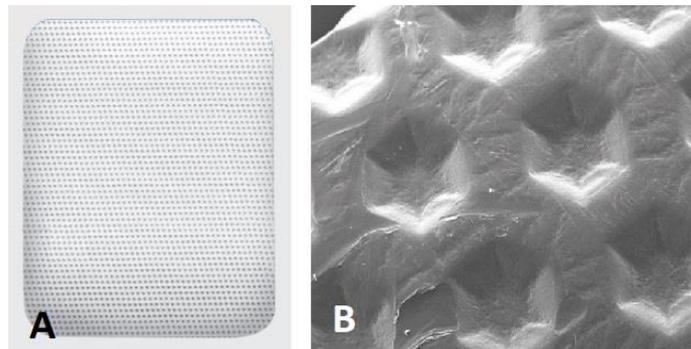


Figure 20 : Face texturée de la membrane dPTFE Cytoplast®

A : Membrane dPTFE Cytoplast® TXT-200 (face texturée) (223) ; B : Surface Regentex™ vue en microscopie électronique à balayage (MEB) (grossissement x64) (209)

Les membranes dPTFE peuvent aussi bien être utilisées en RTG qu'en ROG, mais leur indications privilégiées restent les cas de ROG où la fermeture primaire n'est pas envisageable ou n'est pas souhaitée. Elles seront par exemple employées dans le cadre de préservation alvéolaire ou d'extraction avec implantation immédiate associée à une ROG. Dans ces cas, elles seront laissées en place environ quatre à six semaines, en fonction de la taille du défaut (215,219,222).

Un intérêt des membranes dPTFE, utilisées lorsque la fermeture primaire n'est pas réalisée, est qu'elles permettent de préserver les tissus kératinisés et même d'en augmenter le volume (215,224). En effet, l'obtention d'une fermeture primaire se fait très souvent au dépend du contour des tissus. Notamment, le lambeau avancé coronairement modifie la profondeur du vestibule, mais surtout, la position de la ligne muco-gingivale, avec pour conséquence un déplacement des tissus kératinisés en lingual (222). Pourtant, chez certains patients, la présence de tissus kératinisés est préférable pour la santé implantaire (225,226). Grâce à l'utilisation de membranes dPTFE volontairement exposées, une réépithélialisation s'effectue au dessus de l'ostéoïde en deux à trois semaines après le retrait de la membrane (Figure 21) (222).



Figure 21 : Réépithélialisation après utilisation d'une membrane dPTFE (224)

A : Membrane dPTFE juste avant d'être retirée ; B : Site après retrait de la membrane ; C : Site après réépithélialisation

D'une manière générale, que ce soit en RTG ou en ROG, les études ne montrent pas de différences significatives lorsque les membranes dPTFE sont comparées à d'autres types de membranes (84,227–230). Elles apportent toutefois certains avantages, en particulier par rapport aux membranes ePTFE, pour lesquelles elles représentent une alternative intéressante. Elles sont, non seulement moins chères, mais surtout, sont plus faciles à retirer, puisqu'elles adhèrent peu aux tissus et ne nécessitent pas toujours de retrait chirurgical. Elles sont également moins susceptibles à la contamination bactérienne et peuvent donc être exposées en bouche (84,211,231).

Ces membranes possèdent toutefois quelques désavantages, assez similaires à toutes les autres membranes non-résorbables. Elles sont sujettes à l'apparition d'expositions endobuccales et nécessitent une réintervention pour être retirées lorsqu'elles sont fixées ou complètement submergées par le lambeau (67,231).

#### 3.1.1.1.3. Membranes en PTFE renforcées par du titane (Ti-PTFE)

Les membranes ePTFE et dPTFE existent aussi sous une forme renforcée avec du titane (Ti-ePTFE et Ti-dPTFE). Grâce à sa rigidité, l'armature en titane, insérée entre deux couches d'ePTFE ou de dPTFE (Figure 22), offre un soutien mécanique à la membrane pour améliorer ses capacités de maintien d'espace et de résistance au collapsus. Le titane conserve toutefois une relative plasticité permettant également le modelage de la membrane et son adaptation par rapport au défaut osseux (163,177,196,210,232).



Figure 22 : Structure d'une membrane Ti-PTFE (233)

Illustrée ci-dessus, la membrane PTFE renforcée de titane NeoGen® (Neoss) possède une armature en titane intercalée entre deux couches d'ePTFE

Les membranes Ti-PTFE conservent les mêmes avantages et les mêmes inconvénients que les membranes ePTFE et dPTFE. Toutefois, leurs propriétés mécaniques sont améliorées et les membranes dPTFE renforcées titane nécessitent systématiquement une intervention chirurgicale pour être retirées (67).

L'utilisation des membranes Ti-PTFE a été rapportée aussi bien en ROG qu'en RTG (175,234) (de nombreuses formes sont disponibles (Figure 23) pour s'adapter à toutes les situations cliniques (235)). Toutefois, la très bonne capacité de ces membranes à maintenir l'espace de régénération, en fait des matériaux de choix pour les thérapeutiques d'augmentation osseuse verticale et pour tous les défauts larges des crêtes osseuses (177,236). Leur efficacité a été démontrée dans de nombreuses études (237–240).

Lorsque leur emploi est lié à la régénération de défauts volumineux, elles sont souvent associées à des matériaux de greffe osseuse et des dispositifs de fixation. Une fermeture primaire est aussi préférée puisque les temps de cicatrisation sont plus longs (140,175,205,219).

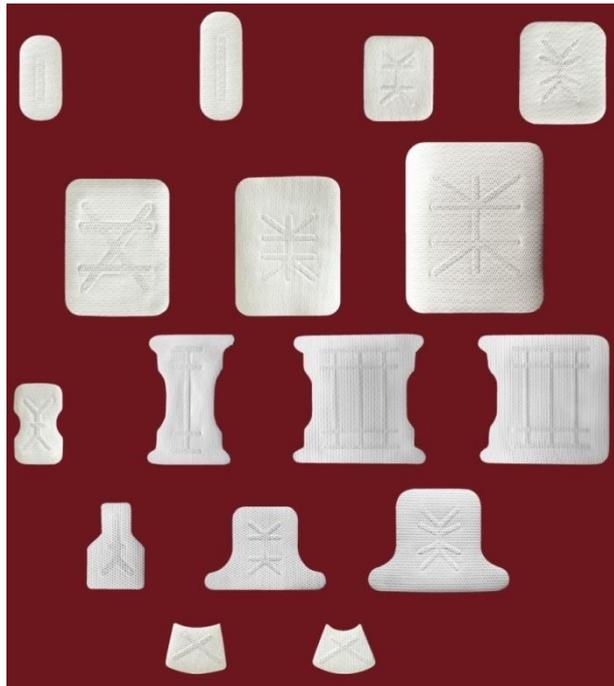


Figure 23 : Différentes formes de membranes Cytoplast® renforcées en titane (235)

Dans la régénération de défauts osseux verticaux, lorsque les membranes Ti-PTFE sont comparées à des membranes de collagène associées à une grille de titane ou une plaque d'ostéosynthèse, elles ne montrent pas de supériorité en terme de gain osseux ou de complications (140,175,241). Pour la même indication, les travaux de Ronda et al. ont également démontré qu'il n'existait pas de différence significative entre les membranes Ti-ePTFE et les membranes Ti-dPTFE, en terme de gain osseux (205).

### 3.1.1.2. Membranes métalliques

#### 3.1.1.2.1. Grilles de titane

Beaucoup utilisé en Odontologie, le titane est un métal biocompatible, léger, résistant à la corrosion et qui peut être stérilisé puisqu'il supporte les hautes températures. Utilisé dans le cadre de thérapeutiques de régénération, sa résistance et sa rigidité permettent au matériau de maintenir sa forme et donc l'espace de régénération, tandis que sa faible densité lui permet d'être plié et découpé pour être adapté au défaut (165,167,197,242).

Les grilles de titane sont des membranes macroporeuses, disponibles sous diverses formes (Figure 24), avec des pores de l'ordre du millimètre. Elles ne sont pas considérées comme des barrières cellulaires, puisque les différentes cellules peuvent passer à travers les trous de leur structure. Mais, elles sont toutes de mêmes utilisées en ROG pour leur fonction de maintenir d'espace (165,243). Ces dispositifs sont particulièrement employés pour la reconstruction de défauts osseux plus ou moins volumineux avec augmentation verticale et/ou horizontale, en amont ou simultanément à la pose d'implants. Qu'ils soient associés ou non à un matériau de greffe osseuse, et associés ou non à une autre membrane, ils montrent des résultats de régénération osseuse significatifs. Toutefois, ils doivent être systématiquement maintenus à l'aide de vis de fixation pour être stabilisés (163,175,176,197,244–249).

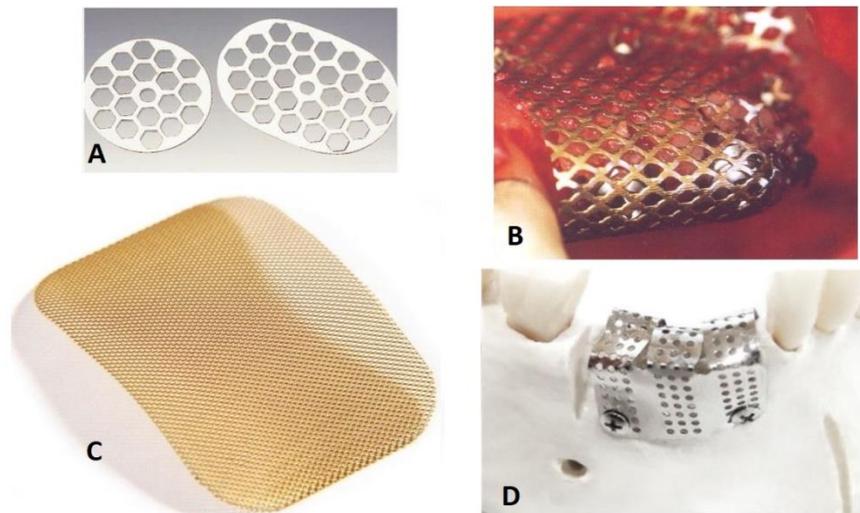


Figure 24 : Différents types de grilles de titane

A : Grille de titane Bonesheet (Bone System) (176) ; B : Grille de titane M-TAM (Howmedica Leibinger) adaptée au défaut et maintenue avec des vis de fixation (250) ; C : Filet de titane OsseoGuard (Zimmer Biomet) avec des pores de 0,5mm, une épaisseur de 0,2mm et un revêtement en nitrure de titane hautement inerte pour faciliter la séparation des tissus lors du retrait (251) ; D : Grille de titane à pliage en L pour les défauts horizontaux (Jeil Medical) avec des pores de 0,8mm et une épaisseur de 0,15mm (252)

La macroporosité des grilles de titane a pour avantage de ne pas interférer avec la vascularisation et de permettre le passage des nutriments. Elle permet également une intégration tissulaire importante, mais ceci a pour contrepartie de rendre difficile la séparation de la grille aux tissus, lors de la procédure chirurgicale de retrait (163,165).

Similairement aux autres membranes non-résorbables, la complication la plus fréquemment rencontrée avec les grilles de titane est l'exposition de ce dispositif. Si les propriétés mécaniques du titane sont excellentes pour le maintien d'espace, sa rigidité est un facteur d'irritation pour les tissus mous, conduisant donc à la déhiscence de ces tissus et l'exposition de la grille. Les bords tranchants formés lors du découpage et du pliage de la grille peuvent aussi être à l'origine d'expositions (165,247).

Ainsi, afin d'obtenir un bon équilibre entre la résistance essentielle du matériau pour le soutien des tissus mous et la flexibilité nécessaire pour limiter les risques d'irritation de ces mêmes tissus, l'épaisseur de la grille est déterminante. Plusieurs auteurs ont proposé qu'une épaisseur de 0,2mm était la valeur idéale pour réaliser ce compromis (176,247,253).

L'exposition de la grille de titane a pour conséquence une diminution de la régénération osseuse. Cependant, cette complication n'est, la plupart du temps, pas incompatible avec la pose d'implants (244,248,254). De plus, il est possible de laisser la grille en place après apparition d'une exposition, car elle est peu susceptible à la contamination bactérienne et que la réponse inflammatoire est faible. L'exposition aboutit donc rarement à une infection (141,165,244,245,249).

Les solutions digitales permettent aujourd'hui de créer des grilles de titane préformées et sur-mesure, à partir des données de cone-beam, grâce à un procédé d'impression 3D appelé DMLS (*Direct Metal Laser Sintering*). La grille individualisée est donc conçue pour s'adapter parfaitement au défaut. Cela procure l'avantage, par rapport à une grille conventionnelle, de diminuer le temps opératoire en éliminant la phase d'ajustement de la grille, de diminuer le nombre de vis de fixation à utiliser, mais aussi de diminuer les risques d'exposition car les

rebords de la grille sont élaborés de manière à limiter les traumatismes des tissus mous (255–257).

#### 3.1.1.2.2. Membranes de titane

Les membranes de titane se distinguent des grilles de titane par leur action de barrière cellulaire. Leurs surfaces, soit totalement occlusives, soit micro-perforées, limitent le passage des cellules épithélio-conjonctives vers le compartiment de régénération (258,259). Grâce aux bonnes propriétés mécaniques du titane qui les compose, ces membranes permettent un maintien de l'espace de régénération, tout en restant façonnables (260). Elles sont donc utilisées en ROG (261,262), mais aussi en RTG, plus rarement (260). Comme pour les grilles de titane, ces membranes doivent être stabilisées, par exemple, avec des clous/pins en titane (Figure 25) (261,263).

L'inconvénient de ces membranes est le fort taux d'exposition associé à leur utilisation (258). La littérature reste cependant contradictoire quant aux répercussions de ces expositions sur les résultats de régénération (258,260,261,264).

Les membranes de titane occlusives, c'est-à-dire sans pores, présentent une surface particulièrement lisse qui est simple à décontaminer en cas d'exposition et qui est donc moins sensible à la contamination bactérienne (258,262). Aussi, l'absence de pore permet une dépose aisée du dispositif, puisque l'intégration tissulaire est très faible (262).

A l'inverse, les membranes en titane micro-perforées offrent une bonne intégration tissulaire. Elles autorisent le passage de fluides nutritifs tout en limitant la croissance des tissus mous au sein du défaut (264). La membrane titane micro-perforée la plus connue est la membrane Frios® BoneShield (Dentsply Sirona) qui présente une épaisseur de 20µm et des perforations, réalisées au laser, d'un diamètre compris entre 40 à 60µm (Figure 25) (259,265).

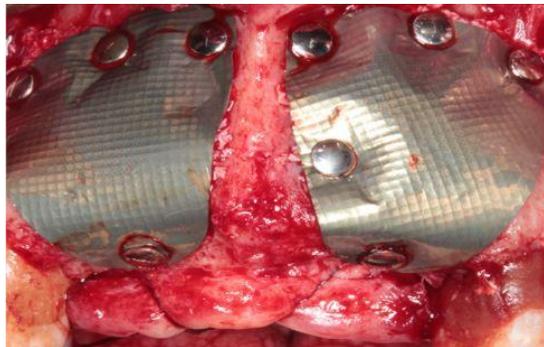


Figure 25 : Membranes de titane micro-perforées FRIOS® BoneShield (Dentsply Sirona) stabilisées à l'aide de clous de fixation FRIOS® (Dentsply Sirona) (266)

#### 3.1.1.2.3. Membranes de cobalt-chrome

Les alliages à base de cobalt-chrome (Co-Cr) sont non-résorbables et démontrent une biocompatibilité élevée, qui reste tout de même inférieure à celle du titane, une grande rigidité et une certaine ductilité (196,267–269).

Actuellement, les travaux concernant les membranes Co-Cr se limitent à des études chez l'animal (267,269,270). Les expériences menées sur des tibias de lapin montrent que l'utilisation d'une membrane Co-Cr permet d'obtenir une augmentation du volume osseux (267,269).

### 3.1.1.3. Autres membranes non-résorbables

De nombreux matériaux non-résorbables ont été testés, principalement à l'avènement de la RTG, tels que les filtres de polycarbonate (271,272), les membranes Millipores (69), les membranes Biobrane (273), le silicone (271,272) ou le latex (274). Ces matériaux sont peu décrits dans la littérature, la plupart n'étant plus utilisés de nos jours. Seules les membranes Millipores, les membranes Biobrane et les membranes latex seront développées dans cette partie.

#### 3.1.1.3.1. Membranes Millipores

Les membranes Millipores correspondent à des filtres microporeux de laboratoire (158). Elles n'étaient initialement pas conçues à des fins médicales, mais ont tout de même été utilisées, lors des débuts de la régénération tissulaire guidée, parce qu'elles possédaient un effet de barrière cellulaire (de par leur microporosité) et qu'il était possible de les stériliser (206). Ce sont d'ailleurs ces mêmes membranes qui ont été utilisées par Nyman et al., pour la première fois, en 1982, pour démontrer le principe de RTG chez l'Homme (69).

Constituées à partir de polymères d'esters de cellulose (acétate de cellulose et nitrate de cellulose) (207,275,276), ces membranes sont biologiquement inertes, ne sont pas résorbables et possèdent des propriétés hydrophiles. La taille de leurs pores est uniforme avec un choix de diamètres variant de 0,025 $\mu$ m à 10 $\mu$ m (207).

Même si elles sont peu coûteuses, les membranes Millipore ne sont plus utilisées en RTG de nos jours. En effet, elles ne sont pas particulièrement adaptées pour un usage clinique et elles ont été rapidement écartées, avec l'arrivée de membranes spécialisées pour la régénération tissulaire (71,207).

#### 3.1.1.3.2. Membrane Biobrane

La membrane Biobrane est une membrane biocomposite non-résorbable et semi-perméable (273,277). Elle se compose d'une fine couche de silicone (polydiméthylsiloxane) liée à un tissu de nylon à mailles très fines, souple, également imprégné d'un mélange de peptides hautement purifiés et dérivés du collagène de derme porcine (Figure 26). Cette structure confère à la membrane une surface biocompatible et hydrophile ainsi que des propriétés d'adhérence et de flexibilité (207,273,277).

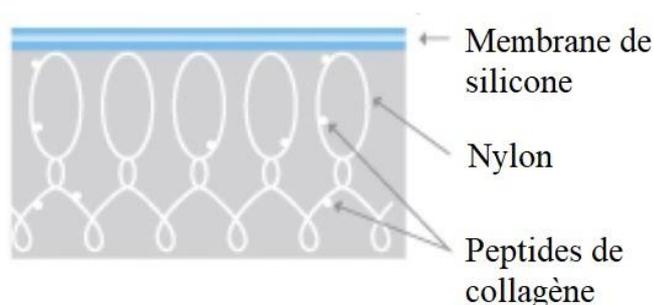


Figure 26 : Composition de la membrane Biobrane (278)

Dans le cas d'une procédure de RTG, la face en silicone est exposée en regard du compartiment à régénérer et la face en nylon est placée en regard du lambeau (277)

Alors que leur vocation première est celle de pansement temporaire pour le traitement des victimes de brûlures, les membranes Biobrane ont été testées en tant que membranes de régénération pour les procédures de RTG, chez l'animal à la fin des années 1980 (277), et chez l'Homme au début des années 1990 (273,279). Elles ont montré des résultats mitigés en termes de régénération des tissus parodontaux et ceci s'explique, en particulier, par leur manque de maintien d'espace (273,279). Elles ne sont pas utilisées en pratique clinique de nos jours.

#### 3.1.1.3.3. Membranes en latex

Le latex de caoutchouc naturel, extrait de l'arbre à caoutchouc (*Hevea brasiliensis*), est très utilisé en dentisterie, que ce soit pour la conception de gants ou de digues dentaires. En effet, après polymérisation, ce matériau obtient des propriétés très intéressantes comme l'élasticité, la flexibilité et la résistance. Son coût de production est également faible (280,281).

Dans les années 1990, plusieurs équipes de chercheurs ont évalué l'utilisation de feuille de digue dentaire en latex comme membranes de régénération dans des procédures de RTG et ont montré des résultats de régénération satisfaisants (274,282,283). Cependant, selon l'essai clinique réalisé par Paolantonio et al. (274), pour le traitement des défauts parodontaux intra-osseux, les digues en latex sont significativement moins performantes que les membranes ePTFE en termes de gain de volume osseux vertical et de gain du niveau d'attache au sondage après un an. Elles sont également associées à une augmentation significativement plus importante de récessions gingivales (274). Cela s'explique par leur défaut d'intégration tissulaire, mais aussi par leur difficulté à maintenir l'espace de régénération, ces deux critères étant liés, respectivement, à l'occlusivité de la surface de la membrane et au manque de rigidité du matériau (210,274). En contrepartie, les avantages des digues en latex sont leur résistance à la pénétration bactérienne et leur très bonne adaptation aux contours de la dent, dans le cas de RTG (274,284).

Il est important de noter que, préalablement à la chirurgie, la digue de latex doit être stérilisée. Or, la stérilisation par autoclave détériore les propriétés physiques de ces matériaux et la stérilisation par agents chimiques inhibe la croissance et l'attachement des fibroblastes sur la digue. La méthode de stérilisation d'une digue latex à privilégier, pour une utilisation en chirurgie de régénération, est donc la stérilisation par rayonnement gamma. Cependant, cette solution n'est souvent pas disponible dans un cabinet dentaire (285).

Si les études qui ont employé les digues en latex pour la RTG ne rapportent pas de réactions allergiques à ces dispositifs (274,286,287), le potentiel allergène du latex ne peut être ignoré. Le processus de production d'une membrane de latex par centrifugation offre une solution à ce problème. En effet, ce procédé élimine les molécules allergènes et permet d'obtenir une membrane très biocompatible (288–290). Les membranes obtenues par centrifugation et utilisées en ROG sur des modèles animaux ont montré des résultats de régénération osseuse encourageants (280,281).

Avec l'avènement de la RTG, de nombreux matériaux non-résorbables ont été étudiés, mais les membranes PTFE se sont rapidement imposées comme matériaux de référence. Très bien documentées et éprouvées, les membranes non-résorbables présentent toutefois le grand désavantage de nécessiter une ré-intervention pour leur retrait. Elles ont donc été peu à peu remplacées par les membranes résorbables.

### 3.1.2. Membranes résorbables

A la différence des membranes non-résorbables, les membranes résorbables présentent l'avantage de ne pas nécessiter de seconde intervention pour être retirées. Elles sont donc des matériaux de choix dans les procédures de RTG et dans les procédures de ROG avec une pose d'implant simultanée (67).

La notion de biodégradabilité du matériau a deux répercussions sur la conception des membranes résorbables. Tout d'abord, le processus de dégradation du matériau, entraînant une réponse inflammatoire de l'hôte, ne doit pas entraîner d'effets adverses sur les résultats de régénération. Ensuite, la vitesse de résorption du matériau doit être compatible avec le temps nécessaire pour obtenir les résultats de régénération escomptés. Ainsi, le défaut de contrôle de leur temps d'action représente le principal désavantage des membranes résorbables (67,197,210).

#### 3.1.2.1. Membranes d'origine naturelle

Ces membranes sont produites principalement à partir de tissus naturels d'origine animale ou humaine, mais aussi à partir de matières végétales et inorganiques (183,196). Lorsqu'elles proviennent du vivant, elles soulèvent le problème de risque infectieux, même s'il reste très souvent minime (67). Par exemple, l'utilisation des membranes Lyodura®, membranes de dure-mère lyophilisées et obtenues à partir de cadavres humains, a été abandonnée car ce produit présentait un risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (291,292).

##### 3.1.2.1.1. Membranes collagéniques

Présent dans tous les tissus conjonctifs, le collagène appartient à la famille des protéines structurales. Il s'agit, chez les mammifères, de la protéine la plus abondante, représentant environ un tiers de la masse protéique. Actuellement, près de 28 types de collagène ont été identifiés et possèdent en commun une structure en triple hélice caractéristique, constituée par trois chaînes polypeptidiques appelées chaînes  $\alpha$ . Les collagènes de type I, II, III, V et XI sont capables de former des fibrilles, par assemblage de plusieurs triple-hélices, puis de former des fibres, par assemblages de plusieurs fibrilles (293–295).

En régénération tissulaire, les membranes collagéniques sont majoritairement réalisées avec du collagène de type I, ou alors avec une association de collagène de types I et III. Ce collagène peut être obtenu au travers de différentes sources comme le tendon, le derme ou le péricarde, d'origines bovine, porcine, équine ou humaine (67,163).

Le collagène est très utilisé pour des applications biomédicales car il présente plusieurs propriétés intéressantes. Tout d'abord, il est biocompatible et ne présente qu'une faible immunogénicité (163,293,296). Aussi, il favorise la cicatrisation grâce à ses propriétés hémostatiques et son action chimiotactique sur les fibroblastes gingivaux et du ligament parodontal (67,163,297).

Pour leurs applications en RTG et en ROG, les membranes de collagène ont une structure fibrillaire qui s'apparente à une microporosité et que le procédé de fabrication fait varier (67). Les travaux de Turri et al. démontrent une action biologique de la membrane de collagène sur le processus de régénération au sein du compartiment osseux (298). Comme pour les membranes PTFE, les membranes de collagène induisent l'expression de gènes intervenant dans la formation osseuse (ostéocalcine) et dans le remodelage osseux (cathepsine K). Aussi, la présence d'une membrane de collagène favorise l'expression de facteurs chimiotactiques qui

permettent le recrutement de différents types cellulaires, tels que des cellules inflammatoires, des cellules ostéoprogénitrices, des ostéoblastes et des ostéoclastes (298).

Les membranes de collagène montrent des résultats de régénération relativement comparables aux membranes non-résorbables (135,171,230,299), avec l'avantage de ne pas nécessiter de ré-intervention pour leur retrait (170), d'être plus simple d'utilisation (300) et de présenter des taux plus faibles d'exposition (171). De plus, en cas d'exposition, la dégradation de la membrane est accélérée (301) et une cicatrisation de seconde intention avec une ré-épithélialisation du site est possible (302,303).

Le principal désavantage des membranes de collagène est leur manque de rigidité. Elles sont donc souvent associées à un matériau de greffe osseuse (170) et leur utilisation est plutôt préférée pour la RTG (162) ainsi que pour la ROG, dans le cas de défauts osseux permettant la stabilité de la membrane (196).

Dans les cas où la stabilité de la membrane n'est pas assurée, cette dernière peut être maintenue par un dispositif de fixation (vis ou clous de fixation, et sutures) pour obtenir de meilleurs résultats (170). Toutefois, la fixation de la membrane de collagènes peut se révéler compliquée, notamment quand, une fois hydratée, la membrane perd sa rigidité, pouvant entraîner des déchirures du matériau (67).

En ce qui concerne la dégradation des membranes du collagène, elle est effectuée par des enzymes protéolytiques humaines, les collagénases (67,293,304). Il est à préciser que les enzymes protéolytiques bactériennes sont également capables de dégrader le biomatériau (305,306), ce qui pourrait expliquer la résorption plus rapide des membranes lorsqu'elles sont exposées (301).

En conditions normales, la réaction inflammatoire liée à la dégradation des membranes de collagène reste faible (301,307) et les produits de dégradation induisent un chimiotactisme positif sur les fibroblastes, favorable à la cicatrisation des tissus mous (293,297). La vitesse de résorption des membranes de collagène est propre à chaque type membrane et doit être suffisamment longue pour permettre une régénération optimale des tissus. Un procédé de traitement des fibres de collagène permet notamment de retarder cette résorption : c'est la réticulation (ou *cross-linking*) (170,196).

#### 3.1.2.1.1.1. Membranes de collagène natif

Les membranes de collagène natif (ou non-réticulée) ont la particularité de conserver la structure du tissu d'origine. De nombreuses étapes sont nécessaires pour arriver à ce produit fini. Le procédé de fabrication, complexe, comprend des traitements mécaniques, physiques et chimiques pour purifier le tissu afin d'obtenir la seule structure tridimensionnelle de collagène. Le produit obtenu peut ensuite être lyophilisé, puis être stérilisé et conditionné (170,308).

Bien qu'elles présentent une grande biocompatibilité (301,309) et une bonne intégration tissulaire (301), les membranes de collagène natif possèdent comme principaux inconvénients une dégradation très rapide (301,307) ainsi qu'une faible résistance mécanique, qui est d'autant plus diminuée en milieu humide (310). Cela a donc un impact sur la capacité de la membrane à résister au collapsus et à maintenir l'espace de régénération, c'est d'ailleurs pour cela qu'elles sont souvent associées à des matériaux de greffes osseuses (162,307,311). Cela a également une répercussion sur le temps d'action de la membrane, qui doit correspondre à la durée requise pour une régénération optimale des tissus (162).

Malgré ces inconvénients, les membranes de collagène non réticulées sont les membranes d'origines naturelles les plus utilisées (196).

Très utilisée et étudiée (312), la membrane Bio-Gide® (Geistlich Pharma) est la principale représentante des membranes de collagène natif. Elle est composée de fibres de collagène de types I et III provenant de derme porcine et présente une structure bicouche (Figure 27) : une couche compacte et une couche poreuse. La couche compacte, à positionner du côté des tissus mous, possède une surface lisse et dense qui protège contre l'invasion des cellules épithélio-conjonctives. Tandis que, la couche poreuse, à orienter du côté du compartiment de régénération, présente un réseau de fibres de collagène lâche favorisant la stabilisation du caillot sanguin et l'intégration des cellules de régénération au sein de la membrane (294,313,314).

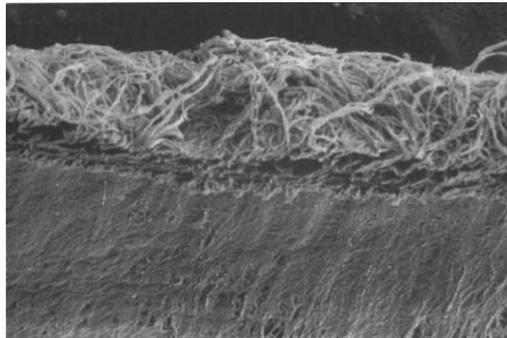


Figure 27 : Structure bicouche d'une membrane Bio-Gide® (Geistlich Pharma) vue en MEB (314)

Cette membrane est particulièrement résistante au déchirement grâce à sa déformabilité (315) et montre une grande biocompatibilité (301). Sa très bonne intégration tissulaire est traduite par un développement rapide des vaisseaux sanguins au sein de sa structure, qui a pour conséquence une dégradation de la membrane au bout de 4 à 8 semaines (307).

Afin d'améliorer la stabilité des membranes Bio-Gide® en ROG, une technique en double couche, par superposition de deux membranes de collagène, a été proposée par Buser et al. (300,316). Selon Kim et al. (317), la technique à double couche est associée à une diminution de la tendance à l'effondrement de la membrane et à une densité osseuse plus élevée de la greffe osseuse en onlay par rapport à la technique à une seule membrane. Ceci étant expliqué par les effets protecteurs de la résorption du greffon pendant le temps de guérison (317). Pour d'autres auteurs, il semblerait, qu'en termes de résultats de régénération, cette technique ne soit pas plus performante qu'une technique avec une membrane monocouche (318,319).

De nombreuses autres membranes non-réticulées sont également disponibles, chaque membrane possédant des caractéristiques et des propriétés propres (315,320).

Ainsi, la membrane Jason® (Botiss Biomaterials), obtenue à partir de péricarde porcine possède une durée de résorption entre 8 et 12 semaines (315,320,321). D'une manière générale, les membranes issues de péricarde ont une structure multicouche et compacte qui leur confère un effet de barrière prolongée et une certaine stabilité à la résorption. D'un autre côté, cette propriété peut également retarder la vascularisation de la membrane et donc freiner la régénération (301). Malgré cela, la membrane Jason® a montré des résultats histologiques comparables à la membrane Bio-Gide® dans un essai clinique randomisé, réalisé par Merli et

al, pour le traitement de défauts osseux horizontaux avec des substituts osseux particuliers et la pose d'implants simultanée, (321).

La membrane Creos Xenoprotect® (Nobel Biocare), également d'origine porcine, possède un réseau de fibres de collagène mêlé à des fibres d'élastine (autre protéine structurale). Elle présente une structure monocouche ainsi qu'une vitesse résorption comprise entre 12 et 16 semaines (170,322,323). Elle a démontré une efficacité non-inférieure à la membrane Bio-Gide® dans un essai clinique randomisé multicentrique s'intéressant au traitement de déhiscences osseuses qui étaient attendues à la suite d'une pose implantaire (324). En revanche, son utilisation a été associée à un taux d'exposition moindre qu'avec la membrane Bio-Gide® (324).

Il existe également des membranes de collagène natif d'origine humaine. Si les membranes de dure-mère Lyodura®, prélevées sur des cadavres humains, ont été abandonnées en raison du risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (291,292), les membranes de péricarde humain sont toujours utilisées. La membrane Puros® Pericardium (Zimmer Biomet) subit notamment le procédé Tutoplast®, permettant de maintenir l'intégrité du tissu d'origine, tout en désactivant les agents pathogènes et en supprimant les éléments indésirables (325,326). L'utilisation de ces membranes a été rapportée chez l'animal et chez l'Homme pour des cas de ROG, avec des résultats de régénération satisfaisants (326–328).

#### 3.1.2.1.1.2. Membranes de collagène réticulé

La réticulation synthétique du collagène est obtenue par des traitements chimiques ou physiques du collagène et permet d'augmenter sa stabilité. Dans le cas des membranes de collagène pour la régénération, des agents chimiques tels que le glutaraldéhyde, ou des traitements physiques comme l'irradiation par rayonnement ultraviolet (UV), sont employés afin d'améliorer les propriétés mécaniques des membranes mais surtout de ralentir leurs vitesses de résorption (294,304,308).

Les études montrent que la résorption des membranes de collagène réticulé est plus lente que celle des membranes non-réticulées (303,307,329), tout en sachant que, le temps de dégradation augmente proportionnellement au degré de réticulation (307,330). En revanche, la réticulation du collagène est associée, en comparaison au collagène natif, à une diminution de l'intégration tissulaire, à une moindre compatibilité cellulaire, à une vascularisation plus lente et, dans certains cas, à une réaction inflammatoire (304,307).

Il est également important de préciser que la méthode de réticulation a un impact sur la biocompatibilité du matériau. La réticulation avec le glutaraldéhyde, par exemple, a des effets cytotoxiques qui sont responsables d'une diminution de la biocompatibilité (304).

Enfin, même si les propriétés mécaniques de quelques membranes réticulées sont supérieures à celles des membranes non-réticulées, il faut souligner que ces mêmes propriétés diminuent fortement après humidification des membranes (310).

Dans une revue systématique de 2017 (331), s'intéressant aux membranes réticulées et aux membranes non-réticulées en ROG, les auteurs déclarent qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux types de membranes en ce qui concerne le gain de volume osseux. Ils ajoutent cependant que les membranes réticulées montrent un taux d'exposition plus important. Ceci peut tout d'abord s'expliquer par le fait que, leur temps de dégradation étant plus long, leur probabilité d'exposition est plus grande. Cela peut également être dû à leur moindre affinité cellulaire et donc leur moins bonne intégration tissulaire (331).

De nombreuses membranes de collagènes réticulées, aux caractéristiques diverses, sont disponibles, parmi lesquelles peuvent être citées les membranes BioMend Extend® (Zimmer Biomet) et Ossix Plus® (Datum Dental).

La membrane BioMend Extend® est obtenue à partir de collagène de type I provenant de tendon bovin et réticulé avec le glutaraldéhyde (307,310). Alors que le fabricant annonce une durée de résorption de 18 semaines (296), les travaux chez l'animal indiquent qu'au bout de 8 semaines, la dégradation de la membrane est quasi-complète (307). Il a également été montré que son intégration est limitée, que son utilisation est associée à une réaction inflammatoire contre un corps étranger et que sa biocompatibilité est diminuée, probablement en raison de sa réticulation avec le glutaraldéhyde (304,307).

D'autres procédés de réticulation du collagène existent, c'est le cas de la membrane Ossix Plus® qui, faite de collagène de type I issu du tendon porcine, utilise un procédé de réticulation à partir de sucres : la technologie Glymatrix. Similairement au phénomène naturel de glycation qui se produit dans le corps humain, le ribose, un sucre naturel et non toxique, est employé pour la réticulation du collagène (332–334).



Figure 28 : Technologie Glymatrix (334)

En comparaison avec la membrane BioMend Extend®, la membrane Ossix® présente un temps de dégradation prolongé (307), avec un effet de barrière cellulaire maintenu pendant au moins 16 semaines et une résorption au bout de 24 semaines (335). Toutefois, à l'instar de toutes les membranes réticulées, son intégration tissulaire est faible et sa vascularisation est lente (307).

Dans les cas de régénération osseuse, les membranes Ossix® montrent des résultats de régénération comparables aux membranes ePTFE ou aux membranes Bio-Gide® (193,302,335). En revanche, dans les cas d'exposition, elles montrent une meilleure régénération du défaut que les deux autres types (193).

### 3.1.2.1.1.3. Autres membranes à base de collagène

De nombreuses autres membranes contiennent du collagène. C'est le cas des membranes OsteoBiol® Lamina (TecnoSS) qui sont faites de corticale osseuse porcine et sont utilisées principalement pour les cas d'augmentations osseuses, mais aussi pour les cas de préservations alvéolaires (336–338). Des membranes d'origine humaine peuvent également

être citées, comme les matrices dermiques acellulaires et les membranes dérivées du placenta, décrites plus en détail ci-après.

#### 3.1.2.1.1.3.1. Matrices dermiques acellulaires (MDA)

Les matrices dermiques acellulaires (MDA), telles que les matrices AlloDerm® GBR Regenerative Tissue Matrix (BioHorizons), sont dérivées de la peau humaine provenant de banques de tissus et de laquelle sont retirés l'épiderme et les cellules dermiques. Malgré le procédé de décellularisation, la structure de collagène et d'élastine, ainsi que les facteurs de croissance, sont préservés (339,340). Cette matrice sert donc d'échafaudage aux cellules des tissus mous (les fibroblastes par exemple) qui colonisent ainsi le matériau, et permet la néovascularisation et l'épithélialisation (341–343). La matrice n'est donc pas résorbée mais plutôt repeuplée et incorporée au tissu hôte (342–344).

Initialement utilisées comme allogreffe de peau chez des patients victimes de brûlures, elles sont également employées en chirurgie plastique parodontale comme substituts aux greffes de tissus épithéliaux et conjonctifs pour l'augmentation des tissus kératinisés autour de dents ou d'implants (345,346), pour le recouvrement radiculaire (347) et pour la correction des défauts de tissus mous sur les crêtes (342).

La MDA peut aussi être utilisée en tant que membrane puisqu'elle présente plusieurs avantages : elle est biocompatible (343,348), elle assure un rôle de barrière pendant une durée d'au moins deux mois (349), elle épaissit la gencive en s'intégrant au tissu de l'hôte telle une autogreffe (342,350), elle ne nécessite pas obligatoirement de fermeture primaire du site et peut être laissée en partie exposée, enfin, son exposition n'est pas associée à l'apparition d'autres complications, en particulier d'infections (348,351,352).

Une étude s'est intéressée à l'efficacité du MDA en RTG pour le traitement d'atteinte de furcations de classe II, montrant des résultats histomorphométriques similaires à une membrane résorbable synthétique, avec les bénéfices d'augmenter de manière plus importante l'épaisseur des tissus kératinisés et d'être plus flexible, donc de mieux s'adapter (350).

La matrice a été plus grandement étudiée en ROG. Le succès de son utilisation sur la régénération osseuse a notamment été rapporté pour la préservation alvéolaire (229,339,351), avec des résultats comparables à ceux obtenus avec une membrane dPTFE (229), pour le traitement des défauts osseux péri-implantaires, avec des résultats similaires à ceux obtenus par une membrane de collagène réticulé (353), pour la régénération de défauts osseux avec implantation immédiate (352), ainsi que pour le traitement de défaut osseux horizontaux (354).

#### 3.1.2.1.1.3.2. Membranes dérivées du placenta

Le placenta humain est une source de membranes biologiques qui est facilement accessible (355). Les membranes placentaires humaines sont composées de trois couches, dont deux d'origine fœtale : l'amnios et le chorion (356). Réservoirs de cellules souches, ces deux membranes montrent une faible immunogénicité et grande élasticité (357). Elles possèdent des activités anti-microbienne (358–360), anti-inflammatoire (361,362) et anti-fibrotique (363). De plus, elles contiennent de nombreux facteurs de croissance mais aussi des cytokines (364,365), et favorisent la cicatrisation ainsi que la régénération épithéliale, tout en exerçant un effet antalgique (366). Grâce à ses différentes propriétés, elles sont utilisées dans de nombreux domaines de la médecine, dont l'ophtalmologie (362,367) et la dermatologie (368), et sont de plus en plus étudiée en chirurgie orale (369–371).

Les applications des membranes amniotiques, dans la sphère orale, sont la chirurgie parodontale, la chirurgie pré-prothétique et péri-implantaire, la chirurgie des fentes palatines et la reconstruction de défauts consécutifs à la résection de tumeurs.

En RTG, les membranes amniotiques ont la capacité de régénérer le ligament et le tissu osseux mais sont rarement utilisées seules (372). Dans une étude s'intéressant au traitement de défauts intra-osseux avec une xéno greffe particulière, elles ont obtenu des résultats de régénération parodontale comparable aux membranes de collagène natif (373). Dans une autre étude, où elles étaient une nouvelle fois associées à un substitut osseux, elles ont présenté une efficacité plus marquée dans l'amélioration des paramètres cliniques parodontaux, en comparaison au substitut osseux seul (374). Ces mêmes conclusions ont été rapportées pour le traitement des atteintes de furcations de classe II (375).

Les membranes amniotiques ont aussi montré des résultats encourageants pour les cas de recouvrement radiculaire mais n'ont jamais été comparées aux greffes de tissus conjonctifs, considérés comme le gold standard (372). Des résultats de régénération osseuse satisfaisants ont également été rapportés en ROG, sur le modèle animal (375).

A cause du risque de transmission de maladies infectieuses et du temps de conservation court, la membrane amniotique n'est pas utilisée fraîche chez l'Homme. Différentes méthodes de traitement et préservation sont possibles dont la lyophilisation, précédée ou non d'une décellularisation et qui permet une conservation à température ambiante, ou la cryoconservation. Toutefois, chaque procédé affecte différemment les propriétés mécaniques et biologiques de la membrane (372,376,377). Le procédé de décellularisation permet notamment d'améliorer les propriétés mécaniques de la membrane et d'obtenir une vitesse de résorption plus lente (376,377). Ainsi, les membranes lyophilisées avec décellularisation permettent une meilleure promotion de la régénération osseuse (376) et persistent pendant au moins deux mois après implantation (377).

La membrane amniotique est relativement fine. Même si elle reste simple à manipuler et s'adapte bien au site chirurgical, sa capacité à maintenir l'espace de régénération reste faible (372). Une application en plusieurs couches est donc possible afin d'augmenter son épaisseur (375).

La membrane choriale (MCh) est quatre à cinq fois plus épaisse que la membrane amniotique. Elle peut être utilisée seule ou combinée à la membrane d'amnios (membrane amnio-choriale, MAC). Son effet antibactérien et sa contenance en facteurs de croissance et en cytokines sont supérieurs à la membrane amniotique (378,379).

Les MAC et MCh sont capables de régénérer les tissus mous et le tissu osseux. Elles ont aussi bien été testées en RTG qu'en ROG et ont également été employées pour la réparation de la membrane de Schneider et l'augmentation de tissus kératinisés (355). Dans le cas des récessions gingivales de classes I et II de Miller, les MCh montrent des résultats plus stables et plus satisfaisants que le PRF (380), et des résultats comparables voire supérieurs aux membranes d'amnios (381,382). L'utilisation des MAC offre une régénération parodontale égale à celle d'un substitut osseux dans le traitement de défauts intra-osseux (383). De plus, pour le traitement de lésions de furcation de stade II, elles montrent des résultats cliniques et radiographiques supérieurs aux membranes de collagène (384). En préservation alvéolaire, les MAC laissées intentionnellement exposées sont aussi efficaces que les membranes de dPTFE, mais présentent l'avantage d'être associée à une meilleure qualité osseuse et à une réduction des douleurs post-opératoires (385).

Les MAC et les MCh possèdent donc des effets analgésiques et peuvent être utilisées, même exposées, sans risque infectieux, grâce à leur propriétés anti-bactériennes, (355). Comme les membranes d'amnios, elles montrent une bonne adhésion aux surfaces, ce qui facilite leur stabilisation (382). L'utilisation de sutures n'est donc pas toujours nécessaire pour stabiliser

ces membranes (355,372). Grâce à leur épaisseur plus importante, les MCh et MAC présentent une manipulation plus aisée que les membranes amniotiques (382). Enfin, les durées de résorption sont variables en fonction de type de membrane. La membrane amnio-choriale BioXclude (Snoasis Medical) présente par exemple un temps de résorption de 8 à 12 semaines (selon le fabricant) (384), tandis qu'une membrane choriale montre un temps de résorption de 2 à 4 semaines (381).

Il existe plusieurs procédés de conservation des MCh et MAC. Les principaux sont la lyophilisation, la lyophilisation avec désépithélialisation préalable, la déshydratation et la déshydratation avec désépithélialisation préalable (355). Cette dernière correspond au procédé Purion® notamment utilisé pour le traitement des membranes BioXclude® (386). Comme décrit précédemment pour les membranes amniotiques, les différents stratégies de préservation utilisées peuvent impacter les propriétés mécaniques et biologiques des membranes (355).

### 3.1.2.1.2. Membranes de PRF

Le PRF (*Platelet-Rich Fibrin*) ou L-PRF (*Leucocyte- and Platelet-Rich Fibrin*) est un produit dérivé du sang et correspond à un caillot de fibrine enrichi en plaquette (387,388). La préparation extemporanée du PRF à partir de sang autologue relève d'un protocole mis au point par Choukroun et al. (389). Le sang du patient est récolté au sein de tubes, puis centrifugé pour aboutir au bout de quelques minutes à l'obtention de plusieurs phases (Figure 29) : un culot d'hématie et un surnageant de plasma acellulaire dans lequel baigne le caillot de fibrine (PRF). Au sein du caillot, la fibrine est organisée en un réseau tridimensionnel qui renferme des leucocytes, des plaquettes mais aussi des facteurs de croissance et des cytokines (387,390).

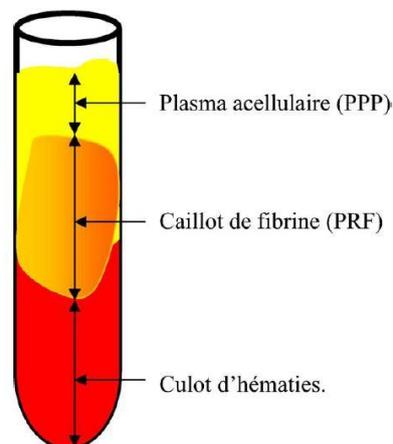


Figure 29 : Les trois phases obtenues après centrifugation du sang selon le procédé de fabrication du PRF (387)

Une membrane de PRF peut être obtenue en compressant le caillot et en chassant l'excès de fluide (387,391,392). Les membranes PRF sont biocompatibles, biodégradables et favorisent la cicatrisation. Cette activité biologique peut notamment être expliquée par le potentiel angiogénique des facteurs de croissance contenue dans la membrane (390).

L'efficacité des membranes PRF en RTG a été étudiée. Pour les défauts intra-osseux, lorsqu'elles sont utilisées seules (une partie du PRF étant utilisée pour combler le défaut et l'autre partie étant utilisée comme membrane pour recouvrir ce défaut), elles montrent des

résultats de régénération supérieurs à une chirurgie de débridement conventionnelle, et ne sont pas associées à l'apparition d'événements indésirables (393–395). De plus, l'utilisation complémentaire d'un substitut osseux avec une membrane PRF améliore de manière plus importante les paramètres cliniques parodontaux par rapport à une membrane PRF seule (396) ou un substitut osseux seul (397). L'utilisation de membranes PRF permet également d'améliorer les paramètres cliniques et radiographiques concernant la régénération par rapport à une chirurgie de débridement classique pour le traitement de lésions de furcations (398).

Dans le cas de récession gingivale, l'adjonction d'une membrane PRF à un lambeau avancé coronairement offre un recouvrement radiculaire supérieur et des effets bénéfiques concernant le gain d'attache clinique et de tissus kératinisés (399). Lorsque les membranes de PRF sont comparées à une greffe de tissu conjonctif, elles montrent un recouvrement radiculaire similaire mais une largeur de tissus kératinisés inférieure. En revanche, l'utilisation de PRF est associée à une diminution significative des douleurs post-opératoires (400).

En ROG, les études s'intéressant à la préservation alvéolaire ont révélés des résultats assez contradictoires concernant le bénéfice du PRF par rapport à une cicatrisation naturelle sans PRF (401–404). Dans le cas d'élévation du plancher sinusien par abord latéral, les membranes de PRF ont démontrés des résultats plutôt similaires aux membranes de collagène pour le recouvrement de la greffe osseuse (405).

La membrane PRF représente une alternative plutôt abordable aux autres membranes et possède l'avantage d'éliminer le risque de transmission de maladie infectieuse. Cependant, elle doit être utilisée immédiatement après préparation car sa déshydratation entraîne une altération de sa structure et car la conservation au réfrigérateur peut être un risque de contamination de la membrane (406). De plus, son utilisation est grandement limitée par des propriétés mécaniques médiocres et un temps de dégradation très rapide (inférieur à deux semaines). La membrane n'a donc pas de capacité de maintien d'espace (392,407).

Afin d'augmenter le temps de résorption de la membrane PRF, Kawase et al. ont proposé une solution de réticulation des fibres de fibrine par traitement thermique. Ils ont démontré que cette technique permettait de diminuer la vitesse de dégradation de la membrane sans sacrifier sa biocompatibilité (407).

Il est nécessaire d'ajouter que d'autres variantes du L-PRF peuvent également être utilisées comme membranes :

- le A-PRF (*Advanced Platelet-Rich Fibrin*), de consistance plus souple que le L-PRF et sensé contenir un plus grand nombre de leucocytes, est obtenu avec une vitesse de centrifugation plus lente que le L-PRF (408,409) ;
- le CGF (*Concentrated Growth Factors*) nécessite une vitesse de centrifugation alternée, il est plus rigide que le L-PRF et contiendrait une quantité plus importante de facteurs de croissance (409,410).

#### 3.1.2.1.3. Barrières de sulfate de calcium

Le sulfate de calcium (SC) est un composé inorganique pouvant être utilisé à la fois comme substitut osseux et comme barrière. Il est biocompatible, résorbable et ostéoconducteur (411). La préparation de la barrière se fait par hydratation d'un hémihydrate de SC pour obtenir une pâte malléable qui s'adapte facilement au défaut et qui durcit au bout de quelques minutes (412). La barrière se comporte ensuite comme un obstacle mécanique à la prolifération des tissus mous gingivaux et se dégrade sous deux à cinq semaines (413,414). Lorsqu'elle est exposée, une cicatrisation de deuxième intention est possible au dessus du matériau, puisque le SC facilite l'attachement cellulaire (411).

Plusieurs travaux se sont intéressés à l'utilisation du sulfate de calcium en RTG (411,412,415). Les barrières de SC montrent des résultats comparables aux membranes de collagène pour le traitement de défauts intra-osseux (411,415). Dans le cas de défaut atteignant la furcation, l'utilisation de SC pour couvrir un autre substitut osseux montre des résultats similaires aux membranes ePTFE, sauf pour le pourcentage de comblement horizontal du défaut où elle est inférieure (412).

En ROG, et plus particulièrement en préservation alvéolaire, le SC a montré ses effets sur la régénération osseuse au sein d'alvéoles d'extraction. La barrière peut être laissée exposée sans risque d'infection et supporte la régénération des tissus mous gingivaux à sa surface (416).

Ce matériau n'est toutefois plus vraiment utilisé comme barrière de nos jours.

#### 3.1.2.1.4. Autres membranes résorbables d'origine naturelle

Pour la conception de membranes, de nombreux autres matériaux résorbables d'origine naturelle ont été étudiés et testés. Certains ne sont plus utilisés, comme les gazes hémostatiques de cellulose oxydée (Surgicel®, Johnson & Johnson) qui possédaient des capacités limitées en tant que barrière et mainteneur d'espace, malgré une bonne tolérance tissulaire (210,417). D'autres, comme les membranes citées ci-dessous, sont encore en phase expérimentale pour démontrer leur efficacité en RTG et en ROG.

##### 3.1.2.1.4.1. Membranes de chitosane

Le chitosane est un polymère polysaccharidique obtenu par désacétylation de la chitine qui est issue de la carapace de crustacés (418). Il est biocompatible, biodégradable et favorise la cicatrisation tissulaire. Il possède également une faible immunogénicité ainsi que des effets hémostatique et bactériostatique (419–421). Enfin, son coût est plutôt faible (422).

Le chitosane montre un grand potentiel pour une utilisation, sous différentes formes, en RTG et en ROG (419).

Dans le traitement de défauts intra-osseux à une paroi chez le chien, Yeo et al. (423) ont rapporté l'effet régénératif des membranes non-tissées de chitosane. En comparaison à des membranes résorbables synthétiques, elles induisaient des régénérations osseuse et cémentaire supérieures. De plus, elles possédaient une structure poreuse permettant la vascularisation et était facilement manipulable. En revanche, les auteurs ont décrit un échec des membranes de chitosane à empêcher la migration épithéliale, probablement en raison de leur manque d'adaptation (423).

En ROG chez le rat, les membranes de nanofibres de chitosane et les membranes d'hydrogel de chitosane ont montré leur capacité à favoriser la régénération osseuse, grâce à leurs fonctions de barrière cellulaire et de mainteneur d'espace (421,424). Dans le cas de la membrane en nanofibres, l'effet de barrière était estompé au bout de 6 semaines et une dégradation quasi-complète du matériau était observée à 12 semaines (421).

Les propriétés mécaniques des membranes de chitosane pur sont tout de même plutôt faibles (425) et dépendent en partie, comme leur vitesse de dégradation, de la méthode de préparation (419,426). A l'instar du collagène, le chitosane peut être réticulé pour améliorer ces paramètres (425,427). La réticulation permet notamment de diminuer l'hydrophilie du chitosane et d'augmenter sa résistance à la dégradation enzymatique (427).

Des agents comme le glutaraldéhyde ou la génipine peuvent être employés. En comparaison à la réticulation par glutaraldéhyde qui possède un effet cytotoxique, la réticulation avec la génipine, d'origine naturelle, est plus biocompatible et possède une vitesse de dégradation

plus lente. Lorsqu'elles sont comparé aux membranes de chitosane non-réticulé, les membranes de chitosane réticulé par la génipine montrent une plus grande résistance à la traction (427) et une fragmentation de leur structure plus tardive (20 semaines pour la membrane réticulée et 16 semaines pour la membrane non réticulée) (426).

La génipine reste cependant assez onéreuse, ainsi, d'autres types de réticulation ont été étudiés. Ma et al. (425) ont notamment développé une membrane de chitosane réticulé au tripolyphosphate. Une structure asymétrique de la membrane a également été choisie, avec une face dense et une face plus clairsemée. Selon les auteurs, cette membrane a montré une biocompatibilité, un temps de dégradation (environ trois mois) et des propriétés mécaniques satisfaisantes pour une utilisation en ROG. La membrane manquait tout même de propriétés adhésives pour une bonne adaptation au tissu osseux et ceci entraînait une perte d'étanchéité sur les bords de la membrane (425).

#### 3.1.2.1.4.2. Membranes d'alginate

L'alginate est un polymère anionique biocompatible extrait de l'algue brune. Dans ses applications biomédicales, il est souvent utilisé sous forme d'hydrogel, qui possède une structure proche des matrices extracellulaire des tissus vivants. L'hydrogel est obtenu par différentes méthodes de réticulation de l'alginate, la méthode la plus connue étant la réticulation ionique qui utilise principalement le cation de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (428).

Les études expérimentales fournissent des preuves de l'effet positif des membranes d'alginate sur la régénération osseuse (429–434). Ces membranes ont pour qualités leur biocompatibilité, leur semi-perméabilité, leur souplesse, leurs bonnes adaptation et adhésion ainsi que leur temps de dégradation prolongé (supérieur à huit semaines) (430,431,433). De plus, la présence de calcium dans l'hydrogel d'alginate favorise la cicatrisation et le reconstruction osseuse (433,434). Toutefois, les propriétés mécaniques des membranes d'alginate sont fluctuantes et dépendent principalement du procédé de fabrication et de réticulation (428,430,431). Ainsi, les capacités de maintien d'espace rapportées pour ces membranes varient en fonction des études, mais restent, d'une manière générale, plutôt faibles (429–431,433).

#### 3.1.2.1.4.3. Membranes de gélatine

La gélatine est un polymère protéique naturel obtenu par hydrolyse contrôlée du collagène. Elle est utilisée dans le domaine biomédical puisqu'elle est biocompatible, faiblement immunogène, biodégradable, plutôt adhésive et malléable, qu'elle accélère la cicatrisation des tissus et que son coût est faible (217,435,436). En revanche, pour une utilisation en RTG et en ROG, ses propriétés mécaniques sont trop faibles et sa dégradation est rapide (217,437). Des techniques de réticulation de la gélatine sont possibles pour pallier ces défauts. Zhang et al. (436) ont étudié une membrane de nanofibres de gélatine réticulée avec du EDC (1-ethyl-3-(dimethyl-aminopropyl)carbodiimide hydrochloride) et du NHS (N-hydroxysuccinimide). Ils ont montré que la membrane réticulée présentait une bonne biocompatibilité et des propriétés mécaniques augmentées, sauf à l'état humide où la résistance à la traction était encore faible (436). La gélatine est donc rarement utilisée comme seul composant des membranes de RTG et de ROG (217,437).

#### 3.1.2.1.4.4. Membranes dérivées de la soie

Abondamment utilisée pour l'industrie du textile, la soie est un polymère naturel produit par certains arthropodes, comme les vers à soie ou les araignées (438). Elle est composée majoritairement de deux protéines : la fibroïne et la séricine (439).

La fibroïne de soie possède une grande résistance mécanique. De plus, elle est biocompatible et biodégradable (439,440). Les membranes de fibroïne de soie, qui sont principalement obtenues par technique de coulée (*casting*) ou d'électrofilage (*electrospinning*) après élimination de la séricine par dégommage (441), présentent une porosité permettant le passage de nutriments (442,443), et favorisent l'adhésion des fibroblastes (442,444) ainsi que la prolifération des cellules ostéogéniques (445,446).

Les études sur l'utilisation de ces membranes en ROG chez l'animal, ont montré des résultats de régénération osseuse similaires aux membranes de collagène non réticulés (443,445,447), avec un temps de dégradation prolongé (443,447) et une meilleure résistance à la traction (443).

En plus de représenter une solution viable pour la régénération osseuse, les membranes de fibroïne de soie ne présentent pas de risque de transmission de maladie et ont un coût réduit (443,445). En revanche, leurs propriétés mécaniques sont influencées par le processus de fabrication et de traitement des fibres, certaines membranes étant fragiles (443). Enfin, il est nécessaire d'ajouter que la taille des fibres a une influence sur la prolifération des cellules (444).

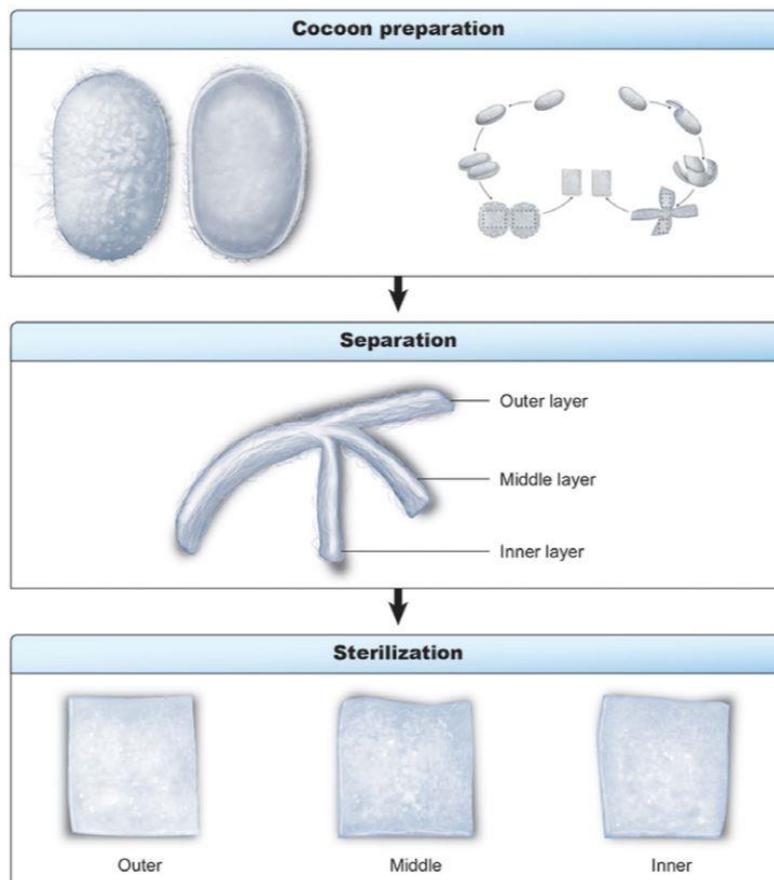


Figure 30 : Préparation d'une membrane de soie à partir d'un cocon de vers à soie (448)

Il est aussi possible d'obtenir des membranes de soie à partir des cocons de vers à soie, en découpant, en pelant et en séparant les différentes couches du cocon (Figure 30). Cette méthode qui peut être réalisée entièrement à la main et sans traitement chimique représente une alternative éco-responsable aux autres membranes (448).

Sur les trois couches obtenues à partir du cocon, seule la couche du milieu est utilisée comme membrane. Il s'agit en effet de la couche qui a le plus de capacité d'induction osseuse et qui contient et libère le moins de protéines susceptibles de déclencher une inflammation (par exemple la sérécine) (448,449).

Dans une étude de ROG chez le rat (450), les membranes de soie issues de la couche médiane du cocon ont montré une meilleure résistance à la traction à l'état humide et une régénération osseuse plus importante, à 4 et 8 semaines après intervention, que les membranes de collagène réticulé et de dPTFE. Leur dégradation était également plus lente que celle des membranes de collagène réticulé. Le principal désavantage de cette membrane de soie est la taille limitée de la membrane due à la taille elle-même limitée du cocon (450).

#### 3.1.2.1.4.5. Membranes de cellulose bactérienne

La cellulose bactérienne (CB) est un biopolymère polysaccharidique produit par certaines bactéries, notamment celles du genre *Gluconacetobacter* (451,452). La CB est une forme pure de cellulose puisqu'elle ne contient pas d'impuretés (ex : l'hémicellulose ou la lignine) comme dans les celluloses végétales (453). Sa biocompatibilité, sa résistance mécanique et sa microporosité en font un matériau d'intérêt dans l'univers biomédical (452).

Plusieurs articles ont étudié le potentiel de la CB en tant que membrane de régénération pour une application dans le domaine dentaire (312,454–456). Dans une étude expérimentale de ROG chez le rat par Lee et al. (454), lorsque les membranes de cellulose bactérienne (MCB) sont comparées aux membranes de collagène, elles montrent une biocompatibilité, une intégration tissulaire et une structure poreuse plutôt similaire, une résistance mécanique supérieure et une capacité d'adhésion et de prolifération cellulaire à leur surface inférieure. L'étude rapporte aussi que, combinée à une greffe osseuse, les MCB atteignent une régénération osseuse comparables aux membranes de collagène, sans induire de réponse inflammatoire (454). A contrario, une étude de Farnezi Bassi et al., étudiant une MCB utilisée pour la réparation de la peau (Nanoskin®) en comparaison à une membrane de collagène, en ROG sur une période de temps plus longue, a mis en évidence une réaction inflammatoire prononcée et une absence de régénération osseuse au sein du défaut pour le groupe de la MCB (312).

En raison de la haute cristallinité du matériau et de l'absence d'enzymes spécifiques chez les mammifères, la dégradation des MCB est très faible (quasiment non-dégradable). Il existe toutefois différentes stratégies, telles que des modifications chimiques ou des irradiations, capables non seulement d'accélérer la dégradation de la membrane, mais aussi de favoriser l'attachement cellulaire (456,457). Si les traitements chimiques peuvent aboutir à une potentielle cytotoxicité à cause des résidus chimiques, il a été montré que l'irradiation par faisceaux d'électrons permettait d'accélérer la dégradation de la MCB, d'améliorer la régénération osseuse et d'augmenter l'adhésion, la prolifération et viabilité cellulaires, sans déclencher de réaction inflammatoire, ni compromettre l'intégration tissulaire (456).

#### 3.1.2.1.4.6. Membranes métalliques résorbables

Le zinc et le magnésium sont des métaux biodégradables qui possèdent une biocompatibilité et des propriétés biomécaniques satisfaisantes (458).

Le zinc exerce de nombreuses fonctions au sein de l'organisme et joue notamment un rôle important dans la formation et la minéralisation du tissu osseux (459,460). Lorsque du zinc pur est utilisé pour des applications biomédicales, il n'entraîne qu'une faible réaction inflammatoire et ne laisse pas de produits de corrosion, qui sont difficiles à éliminer par le corps (461). Dans une étude expérimentale (458), Guo et al. ont étudié différentes membranes de zinc pur pour la ROG (une membrane sans pore et deux membranes avec une taille de pores respectives de 300 $\mu$ m et 1000 $\mu$ m), en comparaison à une membrane de titane pur non perforée. Ils ont montré que les membranes de zinc pouvaient être utilisées pour la ROG et que, parmi elles, la membrane avec les pores de 300 $\mu$ m montraient les meilleurs résultats, ces résultats étant similaires à ceux de la membrane de titane. La membrane de zinc d'une porosité de 300 $\mu$ m démontrait une cytocompatibilité acceptable, une résistance mécanique satisfaisante mais inférieure au titane, une certaine malléabilité permettant l'adaptation au défaut, et une persistance à 10 semaines après implantation, avec une dégradation complète estimée par les auteurs à 7 ou 8 mois (458).

Le magnésium est également un élément abondant dans le corps humain (459) qui participe à accélérer la prolifération cellulaire et la cicatrisation. En tant que biomatériau, il est intéressant puisqu'il est biocompatible et dégradable. En revanche, il montre une faible résistance à la corrosion, accompagnée d'une perte importante de ses propriétés mécaniques (462,463). La réalisation d'alliage de magnésium est une solution pour pallier à ces faiblesses (463,464). Plusieurs membranes d'un alliage de magnésium, contenant notamment du zinc et produites avec différents traitements, ont été testées expérimentalement par Lin et al. (463). Ces membranes ont montré des résultats de régénération osseuse chez le rat encourageants, avec une amélioration de la résistance à la corrosion, mais ont aussi montré quelques effets adverses (463).

#### 3.1.2.2. Membranes d'origine synthétique

Par rapport aux membranes d'origines biologiques, les membranes résorbables synthétiques présentent l'avantage de pouvoir être produites en grande quantité et d'éliminer les risques d'immunogénicité et de transmission de pathogènes. De plus, le contrôle des conditions de préparation permet une standardisation de la production, tout en permettant une modification fine des propriétés du matériau par des ajustements de sa chimie et de sa méthode de préparation (465,466). En revanche, l'activité biologique des membranes synthétiques est inférieure à celle des membranes biologiques (467), et la dégradation de certains polymères synthétiques, qui s'effectue principalement par hydrolyse (468), peut entraîner une réaction inflammatoire prononcée, par acidification du milieu, pouvant être délétère pour la régénération des tissus (196,465). Par ailleurs, la nature hydrophobe des polymères synthétiques limite l'attachement cellulaire (465).

Un grand nombre de polymères synthétiques dégradables existent et les membranes peuvent être composées d'un ou plusieurs types de polymères pour faire varier leurs propriétés mécaniques et biologiques (465). Dans cette partie, seuls les polymères les plus souvent retrouvés seront décrits, c'est-à-dire certains polyesters aliphatiques et le polyéthylène glycol.

### 3.1.2.2.1. Membranes de polyesters aliphatiques

De nombreux polyesters aliphatiques peuvent être employés pour la conception de membranes. Les principaux sont l'acide polylactique (PLA), l'acide polyglycolique (PGA), l'acide poly(lactique-co-glycolique) (PLGA), le polycaprolactone (PCL) et leurs copolymères (Figure 31).

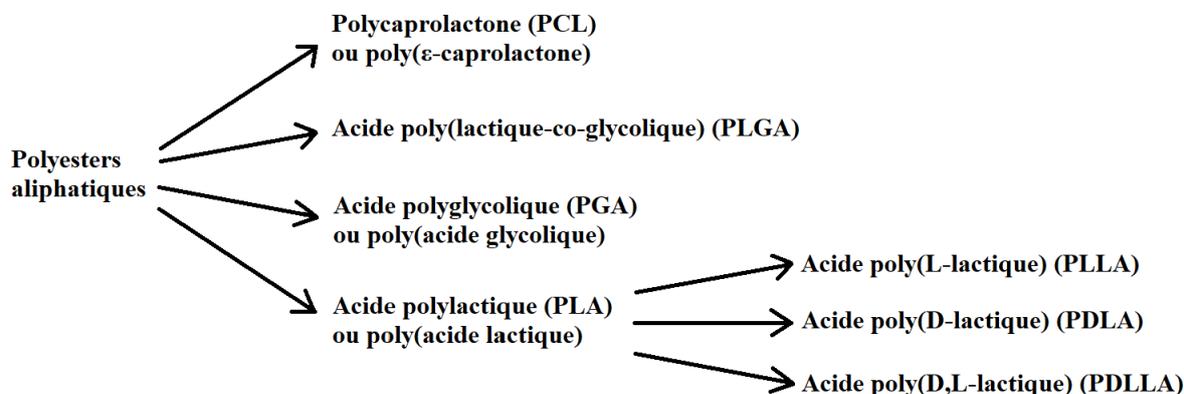


Figure 31 : Les principaux polyesters aliphatiques utilisés comme matériaux pour les membranes

Embranchement réalisé à partir des références (469), (470), (471) et (472)

Le PLA est un polymère utilisé depuis longtemps pour la composition de membranes de régénération, puisqu'il est biocompatible, non toxique et que sa dégradation est lente (473). La dégradation des membranes de PLA s'effectue prioritairement par hydrolyse non-enzymatique et peut varier de quelques mois à plus d'un an. Comme pour les autres polyesters aliphatiques, cette dégradation dépend en fait du poids moléculaire des polymères utilisés, ainsi, plus la membrane contient de petits polymères, plus sa dégradation est rapide (472,474). L'acide lactique qui compose le PLA peut se présenter sous deux formes : une forme L et une forme D. Ainsi les polymères de PLA sont appelés acide poly(L-lactique) (PLLA) s'ils contiennent de l'acide lactique sous forme L, acide poly(D-lactique) (PDLA) s'ils contiennent de l'acide lactique sous forme D, et acide poly(D,L-lactique) (PDLLA) s'ils contiennent un racémique d'acides lactiques sous forme L et D (475). Ces formes distinctes de polymères présentent des propriétés chimiques, mécaniques et de dégradabilité différentes (476).

De nombreuses membranes à base de PLA existent et peuvent combiner différentes formes de PLA. La toute première membrane synthétique à être sortie est la membrane Guidor® (Sunstar). Elle est composée d'un mélange de PDLLA et de PLLA assoupli par un traitement avec de l'acétylcitrate de tributyle (ATBC) (217,477). Elle est formée de deux couches : une couche externe à pores larges permettant l'intégration tissulaire, et la couche interne moins poreuse pour bloquer la pénétration des tissus mous gingivaux tout en restant perméable aux nutriments. Les deux couches sont séparées par un léger espace au sein duquel le tissu conjonctif peut proliférer (232). Il semblerait qu'elle s'adapte bien au contour des défauts osseux, qu'elle conserve ses propriétés de barrière pendant au moins six semaines et qu'elle se dégrade au bout de six mois. Elle peut donc être utilisée en RTG ou en ROG, mais doit être associée à un matériau de greffe osseuse dans les cas où la morphologie du défaut n'est pas favorable, puisque les capacités de maintien d'espace de la membrane sont faibles (477).

Les membranes de PDLLA présentent une bonne biocompatibilité et possèdent une structure plutôt compacte et peu perméable. Leur rigidité est avantageuse pour le maintien d'espace

mais diminue leur adaptabilité aux contours des défauts. Leurs temps de dégradation sont plutôt longs puisque les polymères contiennent des groupes méthyle hydrophobes (478,479). La membrane Epi-Guide® (Curasan) est une membrane de PDLA avec 3 couches de porosité graduelle, la couche la plus poreuse étant orientée du côté des tissus gingivaux. Elle maintient sa structure pendant au moins cinq mois et se dégrade complètement sous six à douze mois (232,480). La membrane Atrisorb® (Atrix) n'existe plus aujourd'hui, mais correspondait à une membrane de PDLA et de N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) sous forme liquide qui prenait une consistance rigide lorsqu'elle était mise au contact d'une solution aqueuse. Une dégradation significative de la barrière était observée à cinq mois et la membrane était complètement résorbée à douze mois (481).

Le PGA est plus hydrophile et possède un temps de dégradation plus rapide que le PLA. Les vitesses de dégradation du PGA et du PLA peuvent donc être maîtrisées en créant un copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique : l'acide poly(lactique-co-glycolique) ou PLGA, dont les propriétés varient en fonction du ratio de chacun des deux types de polymères (476). Par exemple, les membranes Vicryl® (Ethicon) sont des membranes tissées faites de PLGA 910 (90% de PGA et 10% de PLA) qui maintiennent leurs propriétés mécaniques pendant trois à quatre semaines (232), avec un temps de dégradation de quatre à douze semaines. Elles ont une intégration tissulaire faible mais entraînent peu de réaction inflammatoire au niveau tissulaire (482).

Quelques études permettent de comparer les membranes de PLGA à d'autres types de membranes. En RTG, les membranes de PLGA ont montré des résultats comparables aux membranes de collagène (483) et aux membranes ePTFE (484). Dans un essai clinique randomisé multicentrique concernant une procédure de ROG avec implantation simultanée (485), la membrane Inion GTR® (Inion), une membrane de PLGA modifiée avec de la NMP comme plastifiant, a été comparée à une membrane de Ti-ePTFE, toutes les deux en association avec un substitut osseux. Cette membrane de PLGA a montré des résultats similaires à la membrane de TI-ePTFE, sauf en termes de maintien de l'épaisseur osseuse horizontale où elle était significativement inférieure. La membrane Inion GTR® était également plus sujette à l'exposition. Toutefois, une cicatrisation de seconde intention se produisait au niveau des sites exposés, dans le cas de petites déhiscences (485).

Le PCL est un polymère particulièrement étudié en ingénierie tissulaire. Il est biocompatible, non toxique, biodégradable, ses propriétés mécaniques sont satisfaisantes et son coût est plutôt réduit. Sa dégradation, qui peut prendre plusieurs années, est plus lente que les autres polyesters aliphatiques et ne provoque pas d'acidification du milieu. Son principal inconvénient est son caractère hydrophobe, qui ne favorise pas l'adhésion cellulaire (217,486,487). Il est donc souvent couplé à d'autres polymères et matériaux pour améliorer ses propriétés (487–489).

Un traitement par plasma permet également d'augmenter son hydrophilie, en introduisant des groupes polaires à sa surface (486). Dikici et al. ont développé une membrane de PCL à deux couches, en combinant deux techniques de préparation. Ils ont montré que la membrane pouvait être un candidat potentiel pour la RTG et la ROG : elle possédait de bonnes propriétés mécaniques et une structure bicouche favorable avec un côté ayant un effet de barrière cellulaire pendant au moins quatre semaines, et un autre côté permettant l'adhésion et la prolifération de cellules osseuses grâce à une structure poreuse (486).

### 3.1.2.2.2. Membranes de polyéthylène glycol (PEG)

Le polyéthylène glycol (PEG) est un polyéther aliphatique hydrosoluble et non-toxique (490). Sous forme d'hydrogel, son utilisation comme membrane de régénération est justifiée par sa très bonne biocompatibilité, sa biodégradabilité, son intégration tissulaire correcte et sa capacité d'occlusion cellulaire (491–493).

La membrane MembraGel® (Straumann) est la représentante des membranes de PEG pour une application en ROG. Elle se présente sous forme d'un liquide à appliquer grâce à une seringue et se transforme en un hydrogel par une réaction de réticulation environ 90 secondes après application (494). Son utilisation est donc simple, mais le matériau n'ayant pas de capacité de maintien d'espace, il doit être associé à un biomatériau de greffe osseuse (495,496). La membrane de PEG retient son effet de barrière pendant environ 4 mois (497).

Un essai clinique randomisé a testé l'efficacité de la membrane MembraGel® en ROG avec implantation simultanée, face à une membrane de collagène non-réticulé. Les résultats à cinq ans entre les deux groupes étaient similaires (494). Le taux d'exposition des membranes de PEG reste toutefois assez important, et même supérieur à celui des membranes de collagène, avec un impact sur les résultats de régénération (497,498).

La membrane MembraGel® n'est plus disponible aujourd'hui. En revanche, le PEG est toujours étudié pour la conception de nouvelles membranes, en association avec d'autres polymères (499).

### 3.2. Membranes modifiées pour une amélioration des propriétés biologiques et physico-chimiques

Manque de biocompatibilité, propriétés mécaniques faibles, profil de dégradation inadéquat ou encore, nécessité d'une intervention de retrait : les membranes conventionnelles, composées d'un seul matériau, ne remplissent pas tous les critères de la membrane idéale. De plus, elles possèdent une activité biologique restreinte et se cantonnent plutôt à des fonctions de barrière et de maintien d'espace (500).

La recherche s'attache donc à améliorer les propriétés biologiques et mécaniques des membranes en mélangeant différents matériaux, en incorporant des molécules possédant une certaine activité biologique, ainsi qu'en créant des architectures de membrane adaptées aux différents tissus auxquels elles font face (72,217). Ces avancées sont notamment supportées par de nouvelles techniques de fabrication, telles que l'électrofilage ou l'impression 3D, qui permettent la production de membranes avec plusieurs types de matériaux et plusieurs couches (72,473).

L'électrofilage ou *electrospinning* utilise un champ électrique élevé pour générer des fibres de polymères, d'un diamètre allant de l'échelle micro à nanométrique, à partir de polymères en solution ou fondus (501,502). L'avantage des membranes avec des nanofibres obtenues par électrofilage est que leur structure ressemble à celle des matrices extracellulaires naturelles (72,502).

La technique d'impression 3D, qui s'appuie sur le principe de CFAO (conception et fabrication assistées par ordinateur), permet l'élaboration d'une structure tridimensionnelle complexe, avec la possibilité de modifier finement sa porosité, via une fabrication en couche par couche (503).

### 3.2.1. Membranes de mélanges de polymères

L'utilisation de différents types de polymères, qu'ils soient biologiques ou synthétiques, pour la fabrication des membranes, pourrait permettre de compenser les limites et défauts de chacun des polymères et d'obtenir une efficacité synergétique (217).

#### 3.2.1.1. Mélange de polymères naturels

Afin d'améliorer les performances des membranes, des mélanges de polymères naturels ont été rapportés dans la littérature. Kim et al. ont étudié une membrane de chitosane et de gélatine réticulée avec de la proanthocyanidine, un tannin condensé présent dans les fruits (422). Ils ont constaté que le chitosane apportait une certaine rigidité à la membrane, tandis que l'agent de réticulation permettait de diminuer l'hydrophilie à la membrane tout en lui conférant de l'élasticité. La membrane était biocompatible et possédait de meilleures propriétés mécaniques ainsi qu'une plus grande résistance à la dégradation, en comparaison à une membrane de gélatine (422).

Le chitosane peut aussi être associé au collagène. Cependant, dans le traitement de déhiscences osseuses chez le chien, en comparaison aux membranes de collagène standard, les membranes de chitosane/collagène ne montrent pas de supériorité d'efficacité. Elles manquent également de rigidité (504).

#### 3.2.1.2. Mélange de polymères synthétiques

Les mélanges de polymères synthétiques ont également été étudiés. Un copolyester de PGA et de PBS (poly(butylène succinate)) a été utilisé comme composant d'une membrane de régénération. La PGA possède une bonne biocompatibilité mais une dégradation rapide. A l'inverse, le PBS présente de bonnes propriétés mécaniques et une dégradation plus lente que le PGA, mais ses propriétés biologiques (biocompatibilité et ostéo-compatibilité) sont faibles. La copolymérisation des deux polymères permet donc de combiner les avantages des deux polymères. De plus, en faisant varier les ratios de ces derniers, il est possible de modifier les propriétés physico-mécaniques de la membrane. L'augmentation du ratio de PGA permet notamment d'améliorer l'adhésion cellulaire. La membrane de copolymère de PGA et PBS a révélé des résultats prometteurs pour la régénération osseuse (505).

Des membranes de PLGA et de PDLLA fabriquées par électrofilage ont démontré leur rôle de barrière cellulaire. L'ajout de PLGA permet en fait de réguler le temps de dégradation plutôt long du PLLA (478).

De nombreuses autres combinaisons de polymères synthétiques existent, dont certaines sous forme de couches différenciées. Domalik-Pyzik et al. ont réalisé une membrane asymétrique de PLA et PCL, avec une couche poreuse de PCL obtenue par lyophilisation se comportant comme un échafaudage pour le développement des cellules osseuses, et une couche de nanofibres de PLA obtenues par électrofilage permettant de limiter la prolifération des tissus gingivaux. Grâce à cette structure biphasée, la résistance de la membrane était améliorée (506). Une architecture similaire a été proposée par Song et al. en utilisant une technique de production et des polymères (PLGA et PCL) différents (507).

#### 3.2.1.3. Mélange de polymères naturels et synthétiques

Il est aussi possible d'utiliser des mélanges de polymères synthétiques et naturels. La présence de polymères naturels permet surtout d'améliorer la biocompatibilité et l'activité biologique de la membrane hybride, tandis que les polymères synthétiques lui apportent de bonnes

propriétés mécaniques. Par exemple, pour la membrane de gélatine et de PCL réticulée par la génipine proposée par Ren et al., la gélatine augmente l'adhésion et la prolifération cellulaire, ce qui offre à la membrane des capacités ostéogéniques et permet de la placer comme un candidat potentiel en ROG (488). Par ailleurs, selon Chen et al., l'incorporation de chitosane dans les membranes de PLLA destinées à la RTG permet d'améliorer leur hydrophilie, d'augmenter leur activité biologique et d'accélérer leur dégradation (508). Enfin, Tasiopoulos et al. ont utilisé la protéine de soie d'araignée recombinante pour fonctionnaliser la surface d'une membrane ePTFE et ont montré qu'elle permettait d'améliorer l'adhésion cellulaire. Ils ont donc conclu que cette méthode pouvait potentiellement favoriser l'intégration tissulaire et diminuer le risque d'exposition des membranes ePTFE (200).

### 3.2.2. Membranes hybrides incorporant des composés inorganiques

#### 3.2.2.1. Membranes hybrides incorporant des biocéramiques

Membres de la famille des biocéramiques, les céramiques phosphocalciques et les bioverres sont utilisés comme substituts de greffes osseuses puisqu'ils présentent une grande biocompatibilité et des propriétés ostéoconduites et ostéoinductives (509–511). Ces matériaux peuvent donc être incorporés dans les membranes pour améliorer la biocompatibilité, la bioactivité et les propriétés mécaniques de ces dernières (72,217).

##### 3.2.2.1.1. Incorporation d'hydroxyapatite

L'hydroxyapatite (HA) est une céramique phosphocalcique dont la structure est similaire au composant de la phase minérale du tissu osseux. Elle peut être mélangée à des polymères synthétiques et naturels, souvent sous forme de nanoparticules, ou bien être précipitée à la surface de la membrane (512–514).

Fu et al. ont montré que l'incorporation de nano-HA au sein d'une membrane de PLGA, réduisait sa résistance à la traction, accélérail sa vitesse de dégradation et limitait l'acidification du pH lors de sa dégradation (513). De plus, Moura et al. ont constaté que l'apport de HA augmentait la porosité des membranes de PLA/PCL obtenue par méthode de coulée et améliorait leur activité biologique (515). Une amélioration de l'activité biologique a également été constatée pour les membranes de polymères naturels couplé à de l'HA. Tu et al., ont démontré qu'une membrane asymétrique de chitosane et de nano-HA (où seule la couche la plus poreuse orientée du côté osseux possédait des nano-Ha) avait de meilleures capacités de régénération osseuse qu'une membrane de chitosane simple, car elle permettait de promouvoir la minéralisation du tissu osseux et donc d'accélérer la régénération osseuse (516). Cependant, en comparaison à des membranes de collagène non-réticulé, les membranes de chitosane/fibroïne/HA n'ont pas montré de différences significatives en termes de volume osseux ou de densité osseuse minéralisée (517).

Pour améliorer les propriétés biologiques des membranes de polymères, il est possible d'utiliser de l'HA modifiée avec des ions bioactifs, comme le strontium (518), l'argent (519) ou le zinc (520). Les membranes de gélatine et d'hydroxyapatite modifiée par du zinc ont d'ailleurs montré des résultats de régénération osseuse supérieurs aux membranes de collagène non-réticulé (520).

D'autres alternatives à base d'apatite ont aussi été proposées, sous forme de nanoparticules mélangées à un polymère (85) ou bien sous forme d'enduit déposé en surface de la membrane (521).

#### 3.2.2.1.2. Incorporation de bêta-tricalcium phosphate

Comme l'HA, le bêta-tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) est une céramique phosphocalcique et peut être incorporée au sein de membranes polymériques. Castro et al. ont montré que la l'incorporation de  $\beta$ -TCP dans une structure de PLGA avec une concentration massique de 5%, permettait de renforcer la résistance mécanique de la membrane, d'obtenir une porosité satisfaisante et d'améliorer l'adhésion, la prolifération et l'activité métabolique cellulaires (522). De leur côté, Kikuchi et al. ont constaté que la présence  $\beta$ -TCP dans les membranes de copolymères de PLGA et PCL permettait de réguler le pH lors du processus de dégradation et de prolonger le temps de dégradation des membranes (523). Le  $\beta$ -TCP a aussi été intégré à des membranes d'origine biologique. Une membrane de gélatine et de  $\beta$ -TCP réticulée au glutaraldéhyde a été développée par Noritake et al., et a montré une capacité à stimuler la régénération osseuse (437).

Les membranes incorporant du  $\beta$ -TCP ont pu être testées face à des membranes conventionnelles. Deux études de ROG chez le chien ont permis la comparaison de membranes de PCL/PGLA/ $\beta$ -TCP réalisées par impression 3D par rapport à des membranes de collagène (524) et des grilles de titane (525). Les résultats histologiques et histomorphométriques des membranes bioactives étaient similaires voire supérieurs à ceux obtenus avec les membranes de collagène (524) ou les grilles de titane (525).

#### 3.2.2.1.3. Incorporation de phosphate de calcium biphasé

Un autre type de céramique phosphocalcique a été intégré dans la composition de membranes. Il s'agit du phosphate de calcium biphasé (BCP), qui correspond à un mélange d'HA et de TCP (526). Linh et al, ont démontré que l'ajout de BCP dans une membrane composite de gélatine et d'alcool polyvinylique renforçait les propriétés mécaniques de la membrane (résistance à la traction et rigidité), favorisait l'adhésion et la prolifération cellulaire, et améliorait la néoformation osseuse (527). De plus, le BCP a été comparé à d'autres biocéramiques pour l'élaboration de membranes hybrides à partir de chitosane. En ROG chez le rat, ce sont les membranes de chitosane/BCP qui ont montré les meilleurs résultats de régénération osseuse, en comparaison à des membranes de chitosane et  $\beta$ -TCP ou des membranes de chitosane et de HA déficient en calcium (526).

#### 3.2.2.1.4. Incorporation de bioverres

Les bioverres sont des biomatériaux composés de calcium et de silice, qui possèdent des qualités ostéoconductrices et ostéoinductrices. Lorsqu'ils sont exposés aux fluides biologiques, des réactions à leur surface entraînent la formation d'une couche semblable à l'hydroxyapatite, qui correspond au point de départ pour enclencher le processus de la formation osseuse (511). Ces caractéristiques des bioverres expliquent donc pourquoi ils sont mélangés à des polymères, comme le chitosane (528), le PLA (529), ou le PCL (530), pour le développement de membranes hybrides. Il a été montré que l'addition de nanoparticules de bioverres au sein de membranes de chitosane, diminuait le potentiel mécanique de ces membranes mais augmentait leur bioactivité. *In vitro*, les membranes hybrides de chitosane/bioverres étaient capables de promouvoir l'activité métabolique cellulaire et la minéralisation de la matrice cellulaire (528).

Les effets de l'incorporation de bioverres dans des membranes de PCL obtenue par électrofilage, a été comparée à ceux des HA par Sunandhakumari et al. (531). Ils ont observé que la présence des biocéramiques, à différentes concentrations, entraînait une amélioration de la résistance mécanique des membranes (les meilleurs résultats étant obtenus pour des

concentrations de HA à 2%) mais aussi une réduction du diamètre des fibres et des pores. De plus, le pourcentage de viabilité cellulaire était le plus important pour les membranes de PCL et de bioverres à 2%, et était significativement supérieur aux autres membranes (531).

### 3.2.2.2. Membranes hybrides incorporant des particules métalliques

La modification des membranes par des particules métalliques peut améliorer leurs performances, aussi bien en termes de résistance mécanique qu'en termes d'activité biologique. Les métaux, comme le zinc, l'argent, ou le magnésium, sont notamment de bons candidats.

#### 3.2.2.2.1. Incorporation de zinc

L'addition d'oxyde de zinc (ZnO) permet d'offrir à la membrane des propriétés antibactériennes mais également d'améliorer son ostéoconductivité. Ceci a notamment pu être démontré par Nasajpour et al., avec des membranes de PCL combinées à des nanoparticules de ZnO (532). Münchow et al. (533), ont quant eux synthétisé des membranes de PCL/ZnO et de PCL/gélatine/ZnO. Ils ont rapporté que l'apport de nanoparticules de ZnO dans les membranes avait plutôt tendance à diminuer leurs propriétés mécaniques, mais leur apportait, après avoir dépassé la concentration minimale inhibitrice, une activité antibactérienne dose-dépendante, contre certaines bactéries parodontopathogènes (*Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) et *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*)). Ils ont également montré que l'augmentation de la concentration de nanoparticules, entraînait une légère cytotoxicité et donc qu'une concentration massique en dessous de 15% était à privilégier (533)

#### 3.2.2.2.2. Incorporation d'argent

L'argent (Ag) présente aussi une action antibactérienne et possède, par rapport aux antibiotiques, un risque moins élevé d'induire une résistance bactérienne (534). Il peut être incorporé dans les membranes sous forme d'ions ( $Ag^+$ ) ou de nanoparticules (534,535). Jin et al. ont d'ailleurs montré qu'une certaine quantité d'ions  $Ag^+$  (0,144%) introduite dans des membranes de chitosane et de phosphate de calcium, réticulées avec de la vanilline et obtenues par électrofilage, permettait une inhibition de la prolifération de *Pg*, sans induire de cytotoxicité (la toxicité des ions d'Ag étant dose-dépendante) (535).

Les nanoparticules d'Ag sont plus puissantes que les ions  $Ag^+$  dans leur propriété antibactérienne. Des membranes de chitosane et de nanoparticules d'Ag fabriquées par électrofilage ont démontré un effet antibactérien dose-dépendant contre les bactéries parodontopathogènes *Pg* et *Fn*, avec une biocompatibilité *in vitro* et *in vivo* tout à fait acceptable (534). L'effet antibactérien de membranes de collagène enduites avec des nanoparticules d'Ag a aussi été remarqué contre des bactéries responsables d'infections postopératoires comme le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) et le bacille pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*) (536).

Les membranes incorporant de l'Ag ont été comparé à celles incorporant des antibiotiques. Dans une étude *in vitro*, Rani et al. ont utilisé des membranes de collagène comme substrat pour l'apposition d'enduits de nanoparticules d'Ag ou de doxycycline et ont décrit une efficacité comparable, en termes d'adhérence et de pénétration bactérienne, entre ces deux types de membranes (537).

### 3.2.2.2.3. Incorporation de magnésium

L'apport de magnésium au sein de membrane de régénération, sous différentes formes, a été testé. Des nanoparticules d'oxyde de magnésium ont notamment été incorporées dans des membranes de PLA/gélatine et ont permis de renforcer les propriétés mécaniques des membranes (en dessous d'une certaine concentration), de diminuer le temps de dégradation, de neutraliser l'acidité de dégradation du PLA et d'apporter des propriétés antibactériennes contre les bactéries *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (538). Guo et al. ont préparé des membranes de chitosane par un enduit d'alliage de magnésium. Ces membranes démontraient une bonne biocompatibilité *in vitro* ainsi qu'une capacité de régénération osseuse *in vivo* similaire aux membranes de collagène (539)..

### 3.2.2.3. Membranes hybrides incorporant des composés carbonés

Les propriétés mécaniques et l'activité biologique des membranes peuvent être renforcées grâce à l'apport de composés carbonés.

#### 3.2.2.3.1. Incorporation de nanotubes de carbone

Les nanotubes de carbone multifeuillets (MWCNT) sont constitués de plusieurs feuillets de graphène (structure bidimensionnelle d'atomes de carbone liés entre eux) enroulés de manière concentrique (Figure 32) (540). Ces nanotubes sont utilisés pour renforcer les membranes et il semblerait qu'en faibles quantités ils possèdent une bonne biocompatibilité (541,542).

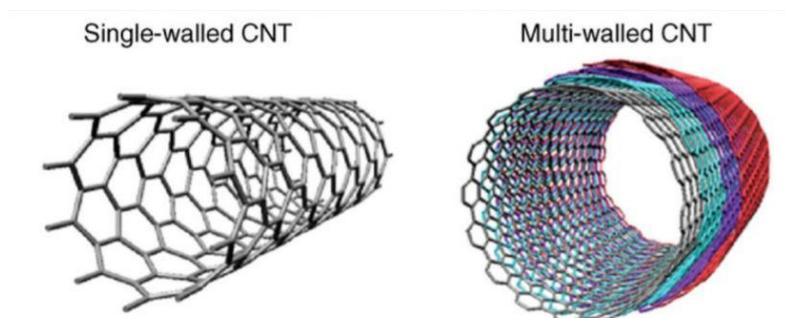


Figure 32 : Structure des nanotubes de carbone (543)

A gauche : nanotube de carbone monofeuillet ; à droite : nanotube de carbone multifeuillet

Seo et al. ont constaté que l'incorporation de nanotubes de carbone au sein de membranes de chitosane et de silice, permettait de réduire la vitesse de dégradation par hydrolyse des membranes, d'augmenter leurs propriétés mécaniques, d'améliorer leur bioactivité dans le cadre de ROG (542). Zhang et al. ont créé une membrane comportant une couche de cellulose bactérienne et une couche de PLGA et de MWCNT, et ont montré la capacité de cette membrane à régénérer les tissus parodontaux dans le cadre d'une RTG chez le chien (544).

#### 3.2.2.3.2. Incorporation d'oxyde de graphène

L'oxyde de graphène (OG) possède de hautes performances mécaniques. La présence d'un enduit d'OG sur des membranes de collagène permet d'augmenter la rigidité des membranes, n'induit pas d'inflammation et favorise l'adhésion cellulaire (545). Zhang et al. ont montré que l'incorporation d'OG dans des membranes de chitosane permettait de renforcer ces membranes. Ils ont également décrit une action anti-bactérienne de l'OG sur les bactéries *E.coli*, *S. aureus* et *Streptococcus mutans* (546). Park et al. ont étudié l'effet de l'ajout d'un

enduit d'OG sur des membranes de titane, et ont constaté que la membrane enduite présentait une régénération osseuse plus intense que la membrane non-enduite (547). L'OG peut être dégradé en dioxyde de carbone par des enzymes lysosomales (546). Cependant, comme pour les nanotubes de carbone (542), des études sont encore nécessaires pour évaluer plus en profondeur leur potentiel cytotoxique *in vivo* (546).

#### 3.2.2.3.3. Incorporation de carbonate de calcium

Le carbonate de calcium ( $\text{CaCO}_3$ ) possède une bonne ostéoconductive. Il s'emploie principalement comme matériau de comblement osseux, mais son utilisation dans la composition des membranes a également été décrite (548,549). Fujihara et al. (548) ont étudié l'effet de l'apport de  $\text{CaCO}_3$  dans des membranes de PCL. Ils ont trouvé que le composé inorganique avait tendance à rendre les membranes plus fragiles. Ils ont également remarqué que l'adhésion et la prolifération cellulaires sur ces membranes étaient bonnes mais qu'elles n'étaient pas dépendantes de la concentration. Les auteurs ont conclu que ces membranes avaient un potentiel pour en utilisation e RTG ou en ROG (548).

A travers ces différents exemples, il semblerait donc que l'incorporation de composés inorganiques dans la composition des membranes améliore les résultats de régénération et/ou les propriétés biologiques, mécaniques ou chimiques des membranes. Toutefois, ceci reste grandement influencé par des paramètres tels que la concentration, la méthode de préparation ou le type de membrane utilisé.

#### 3.2.3. Membranes hybrides incorporant des substances médicamenteuses

Les membranes représentent de bons substrats pour le chargement de substances médicamenteuses qui pourront ensuite être relarguées au sein du défaut osseux ou parodontal.

##### 3.2.3.1. Incorporation d'antibiotiques

L'incorporation d'antibiotiques dans les dispositifs médicaux, pour prévenir les risques d'apparition d'infection et d'échec de traitement, est de plus en plus étudiée. Néanmoins, comme pour tous les agents antimicrobiens, l'utilisation d'antibiotiques soulève le problème des résistances bactériennes surtout dans des quantités sous-optimales (466). La délivrance localisée d'antibiotiques semble toutefois une alternative attirante et préférable à la voie systémique (550,551).

Le chargement d'antibiotiques sur les membranes de régénération peut être une solution intéressante pour limiter les risques de contamination du site de régénération (552), mais aussi pour favoriser le traitement des poches parodontales, en inhibant les bactéries parodontopathogènes qui en sont responsables (553). De nombreuses molécules comme le métronidazole, les tétracyclines ou les bêta-lactamines ont donc été étudiées (550–555).

L'équipe de Cheng et al. ont montré que l'incorporation de tétracycline ou d'amoxicilline sur des membranes de PTFE, de collagène ou de PLGA permettait de réduire significativement l'adhésion et la pénétration des bactéries *S. mutans* et d'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) (550,552). Reise et al. (555) ont fabriqué des membranes de PLA électrofilées et chargée en métronidazole, et ont constaté que les membranes chargées à 40% étaient capables d'inhiber les bactéries *Pg* et *Fn* pendant 28 jours et *Aa* pendant deux jours, sans démontrer d'effet cytotoxique sur les fibroblastes (555). Bottino et al. ont aussi choisi le métronidazole pour la création de leur membrane à gradient de fonctionnalité : une

membrane composée d'une couche centrale mécaniquement résistante et de deux couches externes biofonctionnelles, une pour le compartiment osseux chargée en nanoparticules d'HA et l'autre pour le lambeau chargée en métronidazole (556).

L'efficacité de membranes contenant des antibiotiques en RTG a été comparée à celle des membranes non-chargées, en RTG, sur le modèle canin (557,558). Kurtiş et al. ont montré que les membranes de PLGA avec métronidazole présentaient des résultats de régénération parodontale similaires aux membranes de PLGA simple (557). Tandis que Chang et al. ont démontré un effet supérieur des membranes de PLGA chargées en doxycycline (tétracycline), par rapport aux membranes de PLGA simple, sur les paramètres de régénération osseuse (558). En effet, en plus de leur action antibactérienne, les tétracyclines promeuvent la formation osseuse en régulant positivement la synthèse de collagène et réduisent la résorption osseuse en favorisant l'apoptose des ostéoclastes et en inhibant la différenciation ostéoclastique. Aussi, l'imprégnation de membranes de collagène par des tétracyclines (avec une certaine concentration) permet de ralentir la dégradation de ces membranes (559).

#### 3.2.3.2. Incorporation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Le contrôle de la réaction inflammatoire est nécessaire pour la réussite du traitement de régénération. La libération d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens par des membranes au niveau du site cicatrisation peut donc être un outil pour favoriser le succès du traitement. Ainsi, certaines équipes de recherche ont chargé des membranes avec des molécules comme l'ibuprofène ou le piroxicam pour vérifier l'efficacité de cette méthode (560,561).

Batool et al. (560) ont testé l'efficacité de membranes de PCL chargées avec de l'ibuprofène. Ils ont remarqué que, dans un contexte inflammatoire *in vitro*, les membranes possédaient un effet anti-inflammatoire, anti-prolifératif et anti-fibrotique, et que, sur une modèle *in vivo* de parodontite induite chez la souris, elles avaient la capacité de régénérer les tissus parodontaux (560).

#### 3.2.3.3. Incorporation d'agents anti-résorptifs

Les agents anti-résorptifs, comme les biphosphonates, sont utilisés dans le traitement de l'ostéoporose et des métastases osseuses, puisqu'ils inhibent la résorption osseuse. Les biphosphonates, comprenant par exemple l'alendronate, possèdent notamment une forte affinité pour l'hydroxyapatite et un effet délétère sur la fonction ostéoclastique (562). L'intérêt de l'incorporation de médicaments anti-résorptifs dans les membranes est de modifier la balance du remodelage osseux pour obtenir une formation osseuse plus importante (563).

Van Oirschot et al. (563) ont étudié l'efficacité de membranes de collagène enduites avec du PLGA contenant et permettant le relargage d'alendronate et de testostérone. *In vivo*, ils ont remarqué que ces membranes étaient associées à une régénération osseuse plus importante, dans les stades précoces de la cicatrisation, que les membranes de collagène simples (563).

#### 3.2.3.4. Incorporation de metformine

La metformine est employée dans le traitement du diabète de type II. Il semblerait qu'elle ait un potentiel d'induction ostéogénique. Elle permettrait notamment d'augmenter la production de collagène et favoriserait la prolifération et la différenciation ostéogénique. L'apport de metformine au sein de membrane pourrait donc d'améliorer les résultats de régénération (564).

Dans une étude *in vitro*, Zhu et al. ont étudié l'effet ostéogénique de la metformine (à faible dose) chargée dans des membranes de PCL/chitosane obtenues par électrofilage et réticulées ou non par du glutaraldéhyde. Ils ont constaté que, par rapport aux membranes non-chargées, les membranes réticulées et chargées en metformine présentaient une meilleure adhésion, prolifération et différenciation cellulaire (564).

### 3.2.4. Membranes hybrides incorporant des médiateurs biologiques

#### 3.2.4.1. Incorporation de facteurs de croissance

Les facteurs de croissance (FC) modulent l'activité et la différenciation cellulaire, et ont un rôle essentiel dans la cicatrisation et la formation tissulaire. Dans le domaine dentaire, des FC tels que BMP-2 (*bone morphogenetic protein 2*), PDGF (*platelet-derived growth factor*) ou FGF-2 (*basic fibroblast growth factor*) ont montré un effet positif sur la régénération tissulaire (71).

Lee et al. (565) ont, par exemple, démontré l'effet stimulant, de la libération de FGF-2 incorporé dans des membranes de PCL/gélatine, sur la prolifération et la migration de cellules souches mésenchymateuses. De plus, *in vivo*, les membranes incorporant du FGF-2 ont significativement amélioré la régénération osseuse, en comparaison aux membranes PCL/gélatine simples (565). Shim et al. (566) ont fabriqué une membrane de PCL/PLGA/ $\beta$ -TCP incorporant du BMP-2 humain recombinant (rhBMP-2), par impression 3D, pour créer une membrane ostéoconductrice et ostéoinductrice. En ROG chez le lapin, ils ont rapporté une efficacité significativement supérieure de la membrane chargée en rhBMP-2, sur la néoformation osseuse, par rapport à la membrane de PCL/PLGA/ $\beta$ -TCP non-chargée (566). Ho et al. ont, quant à eux, étudié l'apport de PDGF dans des membranes de PDLLA et ont aussi trouvé une amélioration significative de la régénération osseuse avec ces membranes bioactives, par comparaison aux membranes de PDLLA simples (567).

#### 3.2.4.2. Incorporation d'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (AH) est un glycosaminoglycane présent dans la matrice extracellulaire (MEC). C'est une molécule très intéressante, puisqu'elle exerce un rôle dans la modulation de l'inflammation, et présente un effet bactériostatique. Elle stimule également la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire (568).

Compte-tenu de ses nombreuses propriétés, plusieurs équipes de recherche ont utilisé l'AH dans des membranes (569–571). Chez le rat, Park et al. ont constaté une régénération osseuse significativement supérieure avec les membranes de PLGA/AH par rapport aux membranes de collagène réticulé ou aux membranes de PLGA simples (570). De plus, Eliezer et al. ont montré que l'immersion de membrane de collagène dans de l'AH permettait de diminuer la vitesse de dégradation de la membrane en situation de diabète non-contrôlé, chez le rat (571).

#### 3.2.4.3. Incorporation de peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens (PAM) sont présents naturellement chez les animaux et les plantes. Ils possèdent une activité anti-microbienne à large spectre et sont efficaces contre les bactéries, les virus et les champignons. Moins susceptibles aux résistances bactériennes, ils sont de plus en plus utilisés comme alternative aux traitements antibiotiques classiques (572). He et al. ont confectionné des membranes de chitosane et gélatine incorporant des nanoparticules de HA et des microsphères de PLGA chargées en PAM (le Pac-525). Ils ont montré que ces membranes possédaient une bonne biocompatibilité et que la libération du

Pac-525 par la membrane permettait une activité antibactérienne contre *S. aureus* et *E. coli* pendant un mois (572).

#### 3.2.4.4. Incorporation de milieux conditionnés

Le milieu conditionné (MC) correspond aux protéines et molécules sécrétées par des cellules mises en culture. Il contient donc des protéines de la matrice extracellulaire, des facteurs de croissances, des cytokines, des hormones et encore beaucoup d'autres molécules bioactives. L'intégration de ce secrétome dans les membranes est donc étudiée pour améliorer les résultats de régénération (573). Fujioka-Kobayashi et al. ont observé, *in vitro*, que les membranes de collagène enduites avec un MC osseux démontraient une adhésion, une différenciation et une minéralisation des ostéoblastes supérieures aux membranes non-enduites (574). Tsuchiya et al. (573) ont immobilisé des protéines, telles que du collagène, de la décorine et de la fibronectine, dérivées du MC de cellules stromales de la moëlle osseuse, sur des membranes de PLGA. *In vivo*, la néoformation osseuse était significativement plus importante pour ces membranes de PLGA/MC que pour les membranes de PLGA (573).

L'incorporation de médiateurs biologiques et de substances médicamenteuses dans les membranes est donc une approche prometteuse pour augmenter l'activité biologique des membranes.

#### 3.2.5. Membranes hybrides incorporant des cellules souches

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont utilisées en ingénierie tissulaire pour leur potentiel de différenciation en différentes lignée cellulaire. De nombreux travaux ont étudié l'effet des CSM sur des échafaudages, utilisés comme matrice support et introduits dans le défaut, mais très peu rapportent le chargement de membranes avec des cellules souches (575). Iwasaki et al. (576) ont transféré des cellules souches du ligament parodontal (PDLSC) sur des membranes amniotiques. Ils ont montré que, pour le traitement de défauts parodontaux chez le rat, ces membranes enrichies en cellules souches avaient une efficacité significativement supérieure aux membranes amniotiques simples (576). L'utilisation des cellules souches est donc prometteuse mais reste toutefois très réglementée (466).

Ainsi, de nombreux travaux ont étudiés l'effet de la modification de membranes, principalement résorbables, par divers procédés et grâce à différentes molécules ou particules actives, et ont montré des résultats encourageants pour la poursuite des recherches. Des études chez l'animal et chez l'Homme sont encore nécessaires pour définir le réel intérêt de ses membranes modifiées.

## Conclusion

Dans l'arsenal thérapeutique destiné à la régénération des tissus en Odontologie, l'emploi des membranes est une solution fiable et éprouvée. Ces dispositifs médicaux implantables sont en effet utilisés depuis plus de trente ans et permettent la mise en œuvre des procédures de régénération tissulaire guidée et de régénération osseuse guidée. Accompagnées ou non d'un matériau de greffe osseuse, les membranes ont prouvé leur efficacité dans de nombreuses indications.

Néanmoins, leur utilisation reste associée à certaines complications qui peuvent compromettre partiellement, voire même intégralement, la réussite du traitement. Une bonne connaissance des propriétés du matériau, une évaluation rigoureuse des risques liés au site chirurgical et à l'état de santé du patient, ainsi qu'une expérience confirmée du praticien en chirurgie de régénération sont donc préférables pour limiter la survenue de ces complications.

La grande diversité des membranes actuellement disponibles sur le marché peut rendre le choix du matériau difficile, mais, en réalité, les différences d'efficacité entre ces nombreux types sont peu marquées.

Deux grandes catégories de membranes sont commercialisées : les membranes non-résorbables et les membranes résorbables. Si les membranes non-résorbables sont de moins en moins employées à cause de leur risque accru d'expositions et leur nécessité de retrait chirurgical, leurs bonnes propriétés mécaniques font qu'elles sont encore considérées comme des matériaux de référence pour certaines indications. A contrario, les membranes résorbables sont beaucoup plus largement utilisées de nos jours, mais leurs propriétés mécaniques, en général faibles, nécessitent de les associer à un biomatériau de greffe osseuse.

La membrane idéale n'existe donc pas encore, mais de nombreuses équipes de recherche s'emploient à créer une nouvelle génération de membranes alliant à la fois biocompatibilité, résorbabilité, résistance mécanique, capacité de barrière cellulaire et activité biologique. Pour cela, l'électrofilage ou l'impression 3D sont des techniques de fabrication très intéressantes puisqu'elles permettent la conception de structures tridimensionnelles complexes mêlant différents types de matériaux. Plusieurs « prototypes » ont d'ailleurs montré des résultats de régénération encourageants. Les membranes sont donc encore loin d'être des dispositifs désuets.

## Bibliographie

1. Levasseur R. Physiologie du tissu osseux. *Encycl Med Chir (Paris), Appareil locomoteur*, [14-002-B-10]. 2018:1-24
2. Beifuss K. Les différents tissus de l'organisme. In: Beifuss K, ed. *Anatomie et physiopathologie en soins infirmiers*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018.
3. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Res Int*. 2015;2015:421746.
4. Catala M, Gherardi R-K, Poirier J, Dumas J-LR, Bernaudin J-F. *Histologie Moléculaire*. 5ème éd. Paris: Elsevier Masson; 1997.
5. Marie P. Différenciation, fonction et contrôle de l'ostéoblaste. *Med Sci. déc* 2001;17(12):1252-9.
6. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys*. nov 2014;561:3-12.
7. Miller SC, de Saint-Georges L, Bowman BM, Jee WS. Bone lining cells: structure and function. *Scanning Microsc*. sept 1989;3(3):953-60; discussion 960-961.
8. Kim SW, Lu Y, Williams EA, Lai F, Lee JY, Enishi T, et al. Sclerostin antibody administration converts bone lining cells into active osteoblasts. *J Bone Miner Res*. mai 2017;32(5):892-901.
9. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. janv 2006;235(1):176-90.
10. Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *Med Sci. déc* 2001;17(12):1260-9.
11. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. janv 2006;11(1):E47-51.
12. Gorski JP, Hankenson KD. Chapter 15 - Secreted noncollagenous proteins of bone. In: Bilezikian JP, Martin TJ, Clemens TL, Rosen CJ, éd. *Principles of bone biology*. 4e éd. London: Academic Press; 2020:359-78.
13. Boskey AL. Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *BoneKEy Rep*. 2013;2:447.
14. Young MF. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcif Tissue Int*. janv 2003;72(1):2-4.
15. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol*. mai 2008;61(5):577-87.

16. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. mars 2006;11(2):E151-157.
17. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res*. 1969;3(3):211-37.
18. Chavassieux P, Meunier P. Histologie et cytologie de l'os normal. *Encycl Med Chir (Paris), Appareil locomoteur*, [14-002-A-10]. 2003:1-6
19. Chambers TJ, Fuller K. Bone cells predispose bone surfaces to resorption by exposure of mineral to osteoclastic contact. *J Cell Sci*. juin 1985;76:155-65.
20. Vaes G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clin Orthop*. juin 1988;(231):239-71.
21. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*. août 2010;285(33):25103-8.
22. Servier Medical Art. Cycle de remodelage osseux 2 [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.flickr.com/photos/serviermedicalart/9940556593/>
23. Zmysłowska E, Ledzion S, Jedrzejewski K. Factors affecting mandibular residual ridge resorption in edentulous patients: a preliminary report. *Folia Morphol*. nov 2007;66(4):346-52.
24. Lindhe J, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 6e ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2015.
25. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol 2000*. juin 2015;68(1):122-34.
26. Bodic F, Hamel L, Lerouxel E, Baslé MF, Chappard D. Perte osseuse et dents. *Rev Rhum*. mai 2005;72(5):397-403.
27. Hämmerle CHF, Araújo MG, Simion M, Osteology Consensus Group 2011. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res*. févr 2012;23 (Suppl 5):80-2.
28. Tan WL, Wong TLT, Wong MCM, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res*. févr 2012;23 (Suppl 5):1-21.
29. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodont Restor Dent*. août 2003;23(4):313-23.
30. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol*. déc 2009;36(12):1048-58.

31. Pietrokovski J, Starinsky R, Arensburg B, Kaffe I. Morphologic characteristics of bony edentulous jaws. *J Prosthodont.* avr 2007;16(2):141-7.
32. Jaudoin P, Millet C, Mifsud S. Empreintes en prothèse complète. *Encycl Med Chir (Paris), Odontologie*, [23-325-C-10]. 2006.
33. Atwood DA. Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *J Prosthet Dent.* sept 1971;26(3):266-79.
34. Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. 1962. *J Prosthet Dent.* août 2001;86(2):119-25.
35. Fénelon M, Masson-Regnault E, Catros S. La cicatrisation osseuse en chirurgie orale. *Réal Clin.* 2016;27(1):37-43.
36. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol.* juill 2008;35(7):630-9.
37. Schwartz Z, Goultschin J, Dean DD, Boyan BD. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol 2000.* juin 1997;14:158-72.
38. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *J Immunol Res.* 2015;2015:615486.
39. Hong C-Y, Lin S-K, Kok S-H, Cheng S-J, Lee M-S, Wang T-M, et al. The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. *J Oral Pathol Med.* mars 2004;33(3):162-9.
40. Graunaite I, Lodiene G, Maciulskiene V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *J Oral Maxillofac Res.* janv 2012;2(4):e1.
41. Lorimier S, Kemoun P. Histophysiologie du parodonte. *Encycl Med Chir (Paris), Chirurgie orale et maxillo-faciale*, [22-007-C-10]. 2014:1-23.
42. Bouchard P, et al. *Parodontologie et dentisterie implantaire. Vol. 1: Médecine parodontale.* Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2014.
43. Bercy P, Tenenbaum H. *Parodontologie: du diagnostic à la pratique.* Bruxelles: De Boeck Supérieur; 1996.
44. Hämmerle CHF, Giannobile WV, Working Group 1 of the European Workshop on Periodontology. Biology of soft tissue wound healing and regeneration - Consensus report of Group 1 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* avr 2014;41 (Suppl 15):S1-5.
45. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol 2000.* 2006;41:30-47.
46. Häkkinen L, Uitto VJ, Larjava H. Cell biology of gingival wound healing. *Periodontol 2000.* oct 2000;24:127-52.

47. Karring T, Nyman S, Lindhe J, Sirirat M. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol.* janv 1984;11(1):41-52.
48. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol.* avr 2014;41 (Suppl 15):6-22.
49. Stahl SS, Slavkin HC, Yamada L, Levine S. Speculations about gingival repair. *J Periodontol.* juill 1972;43(7):395-402.
50. Caton J, Nyman S, Zander H. Histometric evaluation of periodontal surgery. II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol.* juin 1980;7(3):224-31.
51. Bouchard P, et al. *Parodontologie et dentisterie implantaire. Vol. 2: Thérapeutiques chirurgicales.* Paris: Lavoisier Médecine Sciences; 2015.
52. Karring T, Isidor F, Nyman S, Lindhe J. New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament. *J Clin Periodontol.* janv 1985;12(1):51-60.
53. Isidor F, Karring T, Nyman S, Lindhe J. The significance of coronal growth of periodontal ligament tissue for new attachment formation. *J Clin Periodontol.* févr 1986;13(2):145-50.
54. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* mars 2010;89(3):219-29.
55. Kornman KS, Robertson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol 2000.* févr 2000;22:22-43.
56. Zuhr O, Hürzeler M. *Plastic-esthetic periodontal and implant surgery : a microsurgical approach.* London: Quintessence Publishing Co Ltd; 2012.
57. Kido D, Mizutani K, Takeda K, Mikami R, Matsuura T, Iwasaki K, et al. Impact of diabetes on gingival wound healing via oxidative stress. *PloS One.* 2017;12(12):e0189601.
58. Wikesjö UM, Selvig KA. Periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000.* févr 1999;19:21-39.
59. Burkhardt R, Lang NP. Fundamental principles in periodontal plastic surgery and mucosal augmentation - a narrative review. *J Clin Periodontol.* avr 2014;41 (Suppl 15):S98-107.
60. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol.* mai 1976;47(5):256-60.
61. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* août 1984;11(7):448-58.
62. Nyman S, Karring T, Lindhe J, Plantén S. Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol.* oct 1980;7(5):394-401.

63. Wikesjö UM, Nilvéus RE, Selvig KA. Significance of early healing events on periodontal repair: a review. *J Periodontol.* mars 1992;63(3):158-65.
64. Blumenthal NM. The use of collagen membranes to guide regeneration of new connective tissue attachment in dogs. *J Periodontol.* déc 1988;59(12):830-6.
65. Zhang YF. [Bioinductive biomaterials for periodontal regeneration]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* oct 2017;52(10):615-9.
66. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple ILC, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol 2000.* juin 2015;68(1):182-216.
67. Meyer C, Camponovo T, Euvrard E, Chatelain B. Les membranes en chirurgie pré-implantaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* sept 2012;113(4):212-30.
68. Rocher P. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ? *Biomater Clin.* mars 2016;1(1):76-7.
69. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* juill 1982;9(4):290-6.
70. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* sept 1984;11(8):494-503.
71. Sam G, Pillai BRM. Evolution of barrier membranes in periodontal regeneration-"Are the third generation membranes really here?". *J Clin Diagn Res.* déc 2014;8(12):ZE14-17.
72. Bottino MC, Thomas V, Schmidt G, Vohra YK, Chu T-MG, Kowolik MJ, et al. Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration. A materials perspective. *Dent Mater.* juill 2012;28(7):703-21.
73. Wang HL, MacNeil RL. Guided tissue regeneration. Absorbable barriers. *Dent Clin North Am.* juill 1998;42(3):505-22.
74. Scantlebury TV. 1982-1992: a decade of technology development for guided tissue regeneration. *J Periodontol.* nov 1993;64(11 Suppl):1129-37.
75. Williams DF, éditeur. Definitions in biomaterials: proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, March 3-5, 1986. Amsterdam: Elsevier Science Ltd; 1987.
76. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent.* août 2001;86(2):203-9.
77. Kostopoulos L, Karring T. Augmentation of the rat mandible using guided tissue regeneration. *Clin Oral Implants Res.* juin 1994;5(2):75-82.
78. Salzman DL, Kleinert LB, Berman SS, Williams SK. The effects of porosity on endothelialization of ePTFE implanted in subcutaneous and adipose tissue. *J Biomed Mater Res.* mars 1997;34(4):463-76.

79. Zellin G, Linde A. Effects of different osteopromotive membrane porosities on experimental bone neogenesis in rats. *Biomaterials*. avr 1996;17(7):695-702.
80. Lundgren A, Lundgren D, Taylor A. Influence of barrier occlusiveness on guided bone augmentation. An experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res*. août 1998;9(4):251-60.
81. Wikesjö UME, Lim WH, Thomson RC, Hardwick WR. Periodontal repair in dogs: gingival tissue occlusion, a critical requirement for GTR? *J Clin Periodontol*. juill 2003;30(7):655-64.
82. Pineda LM, Büsing M, Meinig RP, Gogolewski S. Bone regeneration with resorbable polymeric membranes. III. Effect of poly(L-lactide) membrane pore size on the bone healing process in large defects. *J Biomed Mater Res*. juill 1996;31(3):385-94.
83. Marouf HA, El-Guindi HM. Efficacy of high-density versus semipermeable PTFE membranes in an elderly experimental model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. févr 2000;89(2):164-70.
84. Lee J-Y, Kim Y-K, Yun P-Y, Oh J-S, Kim S-G. Guided bone regeneration using two types of non-resorbable barrier membranes. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. janv 2010;36(4):275-9.
85. Yang F, Both SK, Yang X, Walboomers XF, Jansen JA. Development of an electrospun nano-apatite/PCL composite membrane for GTR/GBR application. *Acta Biomater*. nov 2009;5(9):3295-304.
86. Lian M, Sun B, Qiao Z, Zhao K, Zhou X, Zhang Q, et al. Bi-layered electrospun nanofibrous membrane with osteogenic and antibacterial properties for guided bone regeneration. *Colloids Surf B Biointerfaces*. avr 2019;176:219-29.
87. Committee on Research, Science and Therapy of the American Academy of Periodontology. Position Paper: Periodontal Regeneration. *J Periodontol*. sept 2005;76(9):1601-22.
88. Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000*. févr 2000;22:8-21.
89. Murphy KG, Gunsolley JC. Guided tissue regeneration for the treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann Periodontol*. déc 2003;8(1):266-302.
90. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. févr 2015;86(2 Suppl):S77-104.
91. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. Re-entry procedures and bone measures. *J Periodontol*. avr 1993;64(4):261-8.
92. Klein F, Kim TS, Hassfeld S, Staehle HJ, Reitmeir P, Holle R, et al. Radiographic defect depth and width for prognosis and description of periodontal healing of infrabony defects. *J Periodontol*. déc 2001;72(12):1639-46.

93. Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol.* mars 1998;69(3):303-13.
94. Stoecklin-Wasmer C, Rutjes AWS, da Costa BR, Salvi GE, Jüni P, Sculean A. Absorbable collagen membranes for periodontal regeneration: a systematic review. *J Dent Res.* sept 2013;92(9):773-81.
95. Machtei EE. The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. *J Periodontol.* avr 2001;72(4):512-6.
96. Hamp S-E, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multi rooted teeth. *J Clin Periodontol.* 1975;2(3):126-35.
97. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. *Parodontologie.* 3e éd. Paris: Elsevier Masson; 2005.
98. Bashutski J, Oh T-J, Chan H-L, Wang H-L. Guided tissue regeneration: a decision-making model. *J Int Acad Periodontol.* juill 2011;13(2):48-57.
99. Pontoriero R, Nyman S, Lindhe J, Rosenberg E, Sanavi F. Guided tissue regeneration in the treatment of furcation defects in man. *J Clin Periodontol.* nov 1987;14(10):618-20.
100. Pontoriero R, Lindhe J. Guided tissue regeneration in the treatment of degree II furcations in maxillary molars. *J Clin Periodontol.* oct 1995;22(10):756-63.
101. Pontoriero R, Lindhe J. Guided tissue regeneration in the treatment of degree III furcation defects in maxillary molars. *J Clin Periodontol.* oct 1995;22(10):810-2.
102. Laugisch O, Cosgarea R, Nikou G, Nikolidakis D, Donos N, Salvi GE, et al. Histologic evidence of periodontal regeneration in furcation defects: a systematic review. *Clin Oral Investig.* juill 2019;23(7):2861-906.
103. Jepsen S, Eberhard J, Herrera D, Needleman I. A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal furcation defects. What is the effect of guided tissue regeneration compared with surgical debridement in the treatment of furcation defects? *J Clin Periodontol.* 2002;29(s3):103-16.
104. Chen T-H, Tu Y-K, Yen C-C, Lu H-K. A systematic review and meta-analysis of guided tissue regeneration/osseous grafting for the treatment of Class II furcation defects. *J Dent Sci.* 1 sept 2013;8(3):209-24.
105. Kinaia BM, Steiger J, Neely AL, Shah M, Bholra M. Treatment of Class II molar furcation involvement: meta-analyses of reentry results. *J Periodontol.* mars 2011;82(3):413-28.
106. Novaes AB, Palioto DB, de Andrade PF, Marchesan JT. Regeneration of class II furcation defects: determinants of increased success. *Braz Dent J.* 2005;16(2):87-97.
107. Chambrone L, Sukekava F, Araújo MG, Pustigliani FE, Chambrone LA, Lima LA. Root-coverage procedures for the treatment of localized recession-type defects: a Cochrane systematic review. *J Periodontol.* avr 2010;81(4):452-78.

108. Miller PD. A classification of marginal tissue recession. *Int J Periodont Restor Dent.* 1985;5(2):8-13.
109. Guttiganur N, Aspalli S, Sanikop MV, Desai A, Gaddale R, Devanoorkar A. Classification systems for gingival recession and suggestion of a new classification system. *Indian J Dent Res.* avr 2018;29(2):233-7.
110. Ko H-Y, Lu H-K. Systematic review of the clinical performance of connective tissue graft and guided tissue regeneration in the treatment of gingival recessions of Miller's Classification Grades I and II. *J Exp Clin Med.* avr 2010;2(2):63-71.
111. Danesh-Meyer MJ, Wikesjö UM. Gingival recession defects and guided tissue regeneration: a review. *J Periodontol Res.* déc 2001;36(6):341-54.
112. Cairo F, Nieri M, Pagliaro U. Efficacy of periodontal plastic surgery procedures in the treatment of localized facial gingival recessions. A systematic review. *J Clin Periodontol.* avr 2014;41 (Suppl 15):S44-62.
113. von Arx T, AlSaeed M. The use of regenerative techniques in apical surgery: a literature review. *Saudi Dent J.* juill 2011;23(3):113-27.
114. Pecora G, Baek SH, Rethnam S, Kim S. Barrier membrane techniques in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am.* juill 1997;41(3):585-602.
115. Gagnon K, Morand MA. La régénération tissulaire guidée en endodontie (1ère partie). *J-Can Dent Assoc.* 1999;65(7):394-8.
116. Tsesis I, éditeur. *Complications in endodontic surgery: prevention, identification and management.* Berlin: Springer-Verlag; 2014.
117. Tsesis I, Rosen E, Tamse A, Taschieri S, Del Fabbro M. Effect of guided tissue regeneration on the outcome of surgical endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Endod.* août 2011;37(8):1039-45.
118. Deng Y, Zhu X, Yang J, Jiang H, Yan P. The effect of regeneration techniques on periapical surgery with different protocols for different lesion types: a meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2016;74(2):239-46.
119. Corbella S, Taschieri S, Elkabbany A, Del Fabbro M, von Arx T. Guided tissue regeneration using a barrier membrane in endodontic surgery. *Swiss Dent J.* janv 2016;126(1):13-25.
120. McAllister BS, Haghghat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol.* mars 2007;78(3):377-96.
121. Wang H-L, Boyapati L. « PASS » principles for predictable bone regeneration. *Implant Dent.* mars 2006;15(1):8-17.
122. Mellonig JT, Nevins M, Sanchez R. Evaluation of a bioabsorbable physical barrier for guided bone regeneration. Part II. Material and a bone replacement graft. *Int J Periodont Restor Dent.* avr 1998;18(2):129-37.

123. Kalsi AS, Kalsi JS, Bassi S. Alveolar ridge preservation: why, when and how. *Br Dent J.* août 2019;227(4):264-74.
124. Horváth A, Mardas N, Mezzomo LA, Needleman IG, Donos N. Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clin Oral Investig.* mars 2013;17(2):341-63.
125. Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, Han T, Klokkevold P, Nedic M, et al. A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol.* juin 1997;68(6):563-70.
126. Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR, Weinlaender M, Kenney EB, Dimitrijevic B, et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol.* sept 1998;69(9):1044-9.
127. Sanz M, Vignoletti F. Key aspects on the use of bone substitutes for bone regeneration of edentulous ridges. *Dent Mater.* juin 2015;31(6):640-7.
128. Atieh MA, Alsabeeha NHM, Payne AGT, Duncan W, Faggion CM, Esposito M. Interventions for replacing missing teeth: alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. *Cochrane Database Syst Rev.* mai 2015;(5):CD010176.
129. Chen ST, Beagle J, Jensen SS, Chiapasco M, Darby I. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding surgical techniques. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 (Suppl):272-8.
130. Fugazzotto PA. Treatment options following single-rooted tooth removal: a literature review and proposed hierarchy of treatment selection. *J Periodontol.* mai 2005;76(5):821-31.
131. Esposito M, Grusovin MG, Kwan S, Worthington HV, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* juill 2008;(3):CD003607.
132. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 (Suppl):218-36.
133. Merli M, Merli I, Raffaelli E, Pagliaro U, Nastri L, Nieri M. Bone augmentation at implant dehiscences and fenestrations. A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Oral Implantol.* 2016;9(1):11-32.
134. Sanz-Sánchez I, Ortiz-Vigón A, Sanz-Martín I, Figuero E, Sanz M. Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* sept 2015;94(9 Suppl):128S-42S.
135. Thoma DS, Bienz SP, Figuero E, Jung RE, Sanz-Martín I. Efficacy of lateral bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* juin 2019;46 (Suppl 21):257-76.
136. Elnayef B, Porta C, Suárez-López Del Amo F, Mordini L, Gargallo-Albiol J, Hernández-Alfaro F. The fate of lateral ridge augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* juin 2018;33(3):622-35.

137. Antoun H, Sitbon JM, Martinez H, Missika P. A prospective randomized study comparing two techniques of bone augmentation: onlay graft alone or associated with a membrane. *Clin Oral Implants Res.* déc 2001;12(6):632-9.
138. Urban IA, Montero E, Monje A, Sanz-Sánchez I. Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46 Suppl 21:319-39.
139. Esposito M, Grusovin MG, Felice P, Karatzopoulos G, Worthington HV, Coulthard P. The efficacy of horizontal and vertical bone augmentation procedures for dental implants - a Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol.* 2009;2(3):167-84.
140. Merli M, Migani M, Esposito M. Vertical ridge augmentation with autogenous bone grafts: resorbable barriers supported by osteosynthesis plates versus titanium-reinforced barriers. A preliminary report of a blinded, randomized controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* juin 2007;22(3):373-82.
141. Rocuzzo M, Ramieri G, Bunino M, Berrone S. Autogenous bone graft alone or associated with titanium mesh for vertical alveolar ridge augmentation: a controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* juin 2007;18(3):286-94.
142. Bathla SC, Fry RR, Majumdar K. Maxillary sinus augmentation. *J Indian Soc Periodontol.* déc 2018;22(6):468-73.
143. Felice P, Pistilli R, Piattelli M, Soardi E, Barausse C, Esposito M. 1-stage versus 2-stage lateral sinus lift procedures: 1-year post-loading results of a multicentre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7(1):65-75.
144. Antoun H, El-Zoghbi H, Cherfane P, Missika P. Les ostéotomes de Summers : une alternative au volet latéral pour les soulevés de sinus ? *Implantodontie.* déc 2003;12(4):3-9.
145. Felice P, Scarano A, Pistilli R, Checchi L, Piattelli M, Pellegrino G, et al. A comparison of two techniques to augment maxillary sinuses using the lateral window approach: rigid synthetic resorbable barriers versus anorganic bovine bone. Five-month post-loading clinical and histological results of a pilot randomised controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol.* 2009;2(4):293-306.
146. Barone A, Ricci M, Grassi RF, Nannmark U, Quaranta A, Covani U. A 6-month histological analysis on maxillary sinus augmentation with and without use of collagen membranes over the osteotomy window: randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* janv 2013;24(1):1-6.
147. Ohayon L, Taschieri S, Friedmann A, Del Fabbro M. Bone graft displacement after maxillary sinus floor augmentation with or without covering barrier membrane: a retrospective computed tomographic image evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* juin 2019;34(3):681-91.
148. Starch-Jensen T, Deluiz D, Duch K, Tinoco EMB. Maxillary sinus floor augmentation with or without barrier membrane coverage of the lateral window: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Res.* déc 2019;10(4):e1.

149. Proussaefs P, Lozada J. The « Loma Linda pouch »: a technique for repairing the perforated sinus membrane. *Int J Periodont Restor Dent.* déc 2003;23(6):593-7.
150. Hernández-Alfaro F, Torradeflot MM, Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clin Oral Implants Res.* janv 2008;19(1):91-8.
151. Testori T, Wallace SS, Del Fabbro M, Taschieri S, Trisi P, Capelli M, et al. Repair of large sinus membrane perforations using stabilized collagen barrier membranes: surgical techniques with histologic and radiographic evidence of success. *Int J Periodont Restor Dent.* févr 2008;28(1):9-17.
152. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol.* 2018;45 (Suppl 20):S1-8.
153. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur J Oral Implantol.* 2012;5 (Suppl):S21-41.
154. Aljohani M, Yong SL, Bin Rahmah A. The effect of surgical regenerative treatment for peri-implantitis: a systematic review. *Saudi Dent J.* mars 2020;32(3):109-19.
155. Lee S-W, Kim S-G. Membranes for the guided bone regeneration. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* nov 2014;36(6):239-46.
156. Wang HL, Carroll WJ. Using absorbable collagen membranes for guided tissue regeneration, guided bone regeneration, and to treat gingival recession. *Compend Contin Educ Dent.* mai 2000;21(5):399-402, 404, 406 passim; quiz 414.
157. Wang H-L, Cooke J. Periodontal regeneration techniques for treatment of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* juill 2005;49(3):637-59, vii.
158. Le B, Nielsen B. Guided tissue regeneration in implant dentistry. In: Fonseca R, ed. *Oral and maxillofacial surgery.* 3rd ed. Saint-Louis: Elsevier; 2018:475-508.
159. Fontana F, Rocchietta I, Simion M. Complications in guided bone regeneration. In: Froum SJ, ed. *Dental implant complications.* 2nd ed. John Wiley and Sons; 2015:362-82.
160. Pellegrini G, Pagni G, Rasperini G. Surgical approaches based on biological objectives: GTR versus GBR techniques. *Int J Dent.* 2013;2013:521547.
161. Ausenda F, Rasperini G, Acunzo R, Gorbunkova A, Pagni G. New perspectives in the use of biomaterials for periodontal regeneration. *Materials.* juill 2019;12(13):2197.
162. Sheikh Z, Qureshi J, Alshahrani AM, Nassar H, Ikeda Y, Glogauer M, et al. Collagen based barrier membranes for periodontal guided bone regeneration applications. *Odontology.* janv 2017;105(1):1-12.
163. Liu J, Kerns DG. Mechanisms of guided bone regeneration: a review. *Open Dent J.* 2014;8:56-65.

164. Rispoli L, Fontana F, Beretta M, Poggio C, Maiorana C. Surgery guidelines for barrier membranes in guided bone regeneration (GBR). *J Otolaryngol Rhinol.* 2015;1(2):1-8.
165. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res.* janv 2013;57(1):3-14.
166. Ohnishi H, Fujii N, Futami T, Taguchi N, Kusakari H, Maeda T. A histochemical investigation of the bone formation process by guided bone regeneration in rat jaws. Effect of PTFE membrane application periods on newly formed bone. *J Periodontol.* mars 2000;71(3):341-52.
167. Rodriguez I, Selders G, Fetz A, Gehrman C, Stein S, Evensky J, et al. Barrier membranes for dental applications: a review and sweet advancement in membrane developments. *Mouth Teeth.* 2018;2(1):1-9.
168. Mir-Mari J, Wui H, Jung RE, Hämmerle CHF, Benic GI. Influence of blinded wound closure on the volume stability of different GBR materials: an in vitro cone-beam computed tomographic examination. *Clin Oral Implants Res.* févr 2016;27(2):258-65.
169. Ducheyne P, De Meester P, Aernoudt E. Influence of a functional dynamic loading on bone ingrowth into surface pores of orthopedic implants. *J Biomed Mater Res.* nov 1977;11(6):811-38.
170. Sbricoli L, Guazzo R, Annunziata M, Gobbato L, Bressan E, Natri L. Selection of collagen membranes for bone regeneration: a literature review. *Mater.* févr 2020;13(3):786.
171. Carpio L, Loza J, Lynch S, Genco R. Guided bone regeneration around endosseous implants with anorganic bovine bone mineral. A randomized controlled trial comparing bioabsorbable versus non-resorbable barriers. *J Periodontol.* nov 2000;71(11):1743-9.
172. Omar O, Elgali I, Dahlin C, Thomsen P. Barrier membranes: more than the barrier effect? *J Clin Periodontol.* 2019;46 (Suppl 21):103-23.
173. Johar AO. Ridge Augmentation with autogenous bone graft and expanded polytetrafluoroethylene membrane using tenting screw: a randomized controlled clinical trial. *J Contemp Dent Pract.* avr 2019;20(4):409-16.
174. Chasioti E, Chiang TF, Drew HJ. Maintaining space in localized ridge augmentation using guided bone regeneration with tenting screw technology. *Quintessence Int.* déc 2013;44(10):763-71.
175. Cucchi A, Vignudelli E, Napolitano A, Marchetti C, Corinaldesi G. Evaluation of complication rates and vertical bone gain after guided bone regeneration with non-resorbable membranes versus titanium meshes and resorbable membranes. A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* oct 2017;19(5):821-32.
176. Assenza B, Piattelli M, Scarano A, Lezzi G, Petrone G, Piattelli A. Localized ridge augmentation using titanium micromesh. *J Oral Implantol.* 2001;27(6):287-92.

177. Hämmerle CHF, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol 2000*. 2003;33:36-53.
178. Gagnon K, Morand MA. La régénération tissulaire guidée en endodontie (2e partie). *J Can Dent Assoc*. sept 1999;65(8):440-3.
179. Chao Y-C, Chang P-C, Fu J-H, Wang H-L, Chan H-L. Surgical site assessment for soft tissue management in ridge augmentation procedures. *Int J Periodont Restor Dent*. oct 2015;35(5):e75-83.
180. Murphy KG. Postoperative healing complications associated with Gore-Tex periodontal material. Part I. Incidence and characterization. *Int J Periodont Restor Dent*. août 1995;15(4):363-75.
181. Fontana F, Maschera E, Rocchietta I, Simion M. Clinical classification of complications in guided bone regeneration procedures by means of a nonresorbable membrane. *Int J Periodont Restor Dent*. juin 2011;31(3):265-73.
182. Vergara JA, Quiñones CR, Nasjleti CE, Caffesse RG. Vascular response to guided tissue regeneration procedures using nonresorbable and bioabsorbable membranes in dogs. *J Periodontol*. mars 1997;68(3):217-24.
183. Sheikh Z, Abdallah M-N, Hamdan N, Javaid MA, Khurshid Z. Barrier membranes for periodontal guided tissue regeneration applications. In: Matinlinna JP, ed. *Handbook of oral biomaterials*. 1st ed. Singapore: Jenny Stanford Publishing; 2014:605-36.
184. Ling L-J, Hung S-L, Lee C-F, Chen Y-T, Wu K-M. The influence of membrane exposure on the outcomes of guided tissue regeneration: clinical and microbiological aspects. *J Periodont Res*. févr 2003;38(1):57-63.
185. Garcia J, Dodge A, Luepke P, Wang H-L, Kapila Y, Lin G-H. Effect of membrane exposure on guided bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res*. mars 2018;29(3):328-38.
186. Chiapasco M, Zaniboni M. Clinical outcomes of GBR procedures to correct peri-implant dehiscences and fenestrations: a systematic review. *Clin Oral Implants Res*. sept 2009;20 (Suppl 4):113-23.
187. Gallo P, Díaz-Báez D. Management of 80 complications in vertical and horizontal ridge augmentation with nonresorbable membrane (d-PTFE): a cross-sectional study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. août 2019;34(4):927-35.
188. Simion M, Trisi P, Maglione M, Piattelli A. Bacterial penetration in vitro through GTAM membrane with and without topical chlorhexidine application. A light and scanning electron microscopic study. *J Clin Periodontol*. avr 1995;22(4):321-31.
189. Simion M, Trisi P, Maglione M, Piattelli A. A preliminary report on a method for studying the permeability of expanded polytetrafluoroethylene membrane to bacteria in vitro: a scanning electron microscopic and histological study. *J Periodontol*. août 1994;65(8):755-61.

190. Fagan MC, Conte GJ, Kao RT. Management of complications of guided bone regeneration. In: Tolstunov L, ed. *Horizontal alveolar ridge augmentation in implant dentistry: a surgical manual*. John Wiley and Sons; 2016:120-4.
191. Stavropoulos A, Mardas N, Herrero F, Karring T. Smoking affects the outcome of guided tissue regeneration with bioresorbable membranes: a retrospective analysis of intrabony defects. *J Clin Periodontol*. nov 2004;31(11):945-50.
192. Geurs NC, Korostoff JM, Vassilopoulos PJ, Kang T-H, Jeffcoat M, Kellar R, et al. Clinical and histologic assessment of lateral alveolar ridge augmentation using a synthetic long-term bioabsorbable membrane and an allograft. *J Periodontol*. juill 2008;79(7):1133-40.
193. Moses O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. Healing of dehiscence-type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Implants Res*. avr 2005;16(2):210-9.
194. Eickholz P, Kim TS, Steinbrenner H, Dörfer C, Holle R. Guided tissue regeneration with bioabsorbable barriers: intrabony defects and class II furcations. *J Periodontol*. juin 2000;71(6):999-1008.
195. Lim G, Lin G-H, Monje A, Chan H-L, Wang H-L. Wound healing complications following guided bone regeneration for ridge augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. févr 2018;33(1):41-50.
196. Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci*. 2017;125(5):315-37.
197. Sanz M, Dahlin C, Apatzidou D, Artzi Z, Bozic D, Calciolari E, et al. Biomaterials and regenerative technologies used in bone regeneration in the craniomaxillofacial region: Consensus report of group 2 of the 15th European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *J Clin Periodontol*. 2019;46 (Suppl 21):82-91.
198. Bornstein M, von Arx T, Bosshardt D. Properties of barrier membranes. *Implantologie*. janv 2010;18:241-59.
199. Cassady AI, Hidzir NM, Grøndahl L. Enhancing expanded poly(tetrafluoroethylene) (ePTFE) for biomaterials applications. *J Appl Polym Sci*. 2014;131(15):40533.
200. Tasiopoulos CP, Petronis S, Sahlin H, Hedhammar M. Surface functionalization of PTFE membranes intended for guided bone regeneration using recombinant spider silk. *ACS Appl Bio Mater*. janv 2020;3(1):577-83.
201. Hämmerle CH, Schmid J, Lang NP, Olah AJ. Temporal dynamics of healing in rabbit cranial defects using guided bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg*. févr 1995;53(2):167-74.
202. Matsuzaka K, Shimono M, Inoue T. Characteristics of newly formed bone during guided bone regeneration: observations by immunohistochemistry and confocal laser scanning microscopy. *Bull Tokyo Dent Coll*. nov 2001;42(4):225-34.

203. Tanaka S, Matsuzaka K, Sato D, Inoue T. Characteristics of newly formed bone during guided bone regeneration: analysis of cbfa-1, osteocalcin, and VEGF expression. *J Oral Implantol.* 2007;33(6):321-6.
204. Lima LL, Gonçalves PF, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH. Guided tissue regeneration may modulate gene expression in periodontal intrabony defects: a human study. *J Periodont Res.* août 2008;43(4):459-64.
205. Ronda M, Rebaudi A, Torelli L, Stacchi C. Expanded vs. dense polytetrafluoroethylene membranes in vertical ridge augmentation around dental implants: a prospective randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* juill 2014;25(7):859-66.
206. Gottlow J. Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-resorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol.* nov 1993;64(11 Suppl):1157-65.
207. Jordana F, Colat-Parros J. Les membranes. Société Francoph Biomatériaux Dent [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap222/site/html/1.html>
208. Soldatos NK, Stylianou P, Koidou VP, Angelov N, Yukna R, Romanos GE. Limitations and options using resorbable versus nonresorbable membranes for successful guided bone regeneration. *Quintessence Int.* 2017;48(2):131-47.
209. Mattout P, Vaida MC. La membrane en PTFE non expansé Cytoplast® Critères d'utilisation dans la régénération osseuse guidée. *J Parodontol Implantol Orale.* sept 2017;36(133):191-201.
210. Tatakis DN, Promsudthi A, Wikesjö UM. Devices for periodontal regeneration. *Periodontol 2000.* févr 1999;19:59-73.
211. Babo PS, Pires RL, Reis RL, Gomes ME. Membranes for periodontal tissues regeneration. *Ciênc Tecnol Mater.* 1 juill 2014;26(2):108-17.
212. Turri A, Čirgić E, Shah FA, Hoffman M, Omar O, Dahlin C, et al. Early plaque formation on PTFE membranes with expanded or dense surface structures applied in the oral cavity of human volunteers. *Clin Exp Dent Res.* 2020; [online ahead of print].
213. Dahlin C. NeoGen dual texture membrane. The next generation of non-resorbable e-PTFE membranes for guided bone regeneration (GBR). *Lett Implant Dent.* 2017;1:51-4.
214. Trobos M, Juhlin A, Shah FA, Hoffman M, Sahlin H, Dahlin C. In vitro evaluation of barrier function against oral bacteria of dense and expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) membranes for guided bone regeneration. *Clin Implant Dent Relat Res.* oct 2018;20(5):738-48.
215. Barber HD, Lignelli J, Smith BM, Bartee BK. Using a dense PTFE membrane without primary closure to achieve bone and tissue regeneration. *J Oral Maxillofac Surg.* avr 2007;65(4):748-52.
216. Bartee BK, Bartee CM. Textured high density PTFE medical barrier [Internet]. US5957690A, 1999. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US5957690A/en>

217. Wang J, Wang L, Zhou Z, Lai H, Xu P, Liao L, et al. Biodegradable polymer membranes applied in guided bone/tissue regeneration: A Review. *Polymers*. mars 2016;8(4):115.
218. Bartee BK. Evaluation of a new polytetrafluoroethylene guided tissue regeneration membrane in healing extraction sites. *Compend Contin Educ Dent*. déc 1998;19(12):1256-8, 1260, 1262-4.
219. Carbonell JM, Martín IS, Santos A, Pujol A, Sanz-Moliner JD, Nart J. High-density polytetrafluoroethylene membranes in guided bone and tissue regeneration procedures: a literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. janv 2014;43(1):75-84.
220. Bartee BK, Carr JA. Evaluation of a high-density polytetrafluoroethylene (n-PTFE) membrane as a barrier material to facilitate guided bone regeneration in the rat mandible. *J Oral Implantol*. 1995;21(2):88-95.
221. Barboza EP, Stutz B, Ferreira VF, Carvalho W. Guided bone regeneration using nonexpanded polytetrafluoroethylene membranes in preparation for dental implant placements--a report of 420 cases. *Implant Dent*. févr 2010;19(1):2-7.
222. Greenstein G, Carpentieri JR. Utilization of d-PTFE Barriers for Post-Extraction Bone Regeneration in Preparation for Dental Implants. *Compend Contin Educ Dent*. août 2015;36(7):465-73.
223. Osteogenics Biomedical. Cytoplast® High-Density PTFE membranes [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.osteogenics.com/templates/assets/images/PTFEBrochure2019.pdf>
224. Barboza EP, Stutz B, Mandarino D, Rodrigues DM, Ferreira VF. Evaluation of a dense polytetrafluoroethylene membrane to increase keratinized tissue: a randomized controlled clinical trial. *Implant Dent*. juin 2014;23(3):289-94.
225. Wennström JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res*. oct 2012;23 (Suppl 6):136-46.
226. Greenstein G, Cavallaro J. The clinical significance of keratinized gingiva around dental implants. *Compend Contin Educ Dent*. oct 2011;32(8):24-31; quiz 32, 34.
227. Lamb JW, Greenwell H, Drisko C, Henderson RD, Scheetz JP, Rebitski G. A comparison of porous and non-porous teflon membranes plus demineralized freeze-dried bone allograft in the treatment of class II buccal/lingual furcation defects: a clinical reentry study. *J Periodontol*. nov 2001;72(11):1580-7.
228. Walters SP, Greenwell H, Hill M, Drisko C, Pickman K, Scheetz JP. Comparison of porous and non-porous teflon membranes plus a xenograft in the treatment of vertical osseous defects: a clinical reentry study. *J Periodontol*. août 2003;74(8):1161-8.
229. Fotek PD, Neiva RF, Wang H-L. Comparison of dermal matrix and polytetrafluoroethylene membrane for socket bone augmentation: a clinical and histologic study. *J Periodontol*. mai 2009;80(5):776-85.

230. Arbab H, Greenwell H, Hill M, Morton D, Vidal R, Shumway B, et al. Ridge preservation comparing a nonresorbable PTFE membrane to a resorbable collagen membrane: a clinical and histologic study in humans. *Implant Dent.* févr 2016;25(1):128-34.
231. Vroom M, Gründemann L. Nietresorbeerbare membranen. *Tandartspraktijk.* janv 2014;35(1):8-13.
232. Gentile P, Chiono V, Tonda-Turo C, Ferreira AM, Ciardelli G. Polymeric membranes for guided bone regeneration. *Biotechnol J.* oct 2011;6(10):1187-97.
233. Neoss Limited. NeoGen Ti-Reinforced PTFE Membrane [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.neoss.com/en/products-solutions/regenerative-solutions/non-resorbable-membranes/ti-reinforced>
234. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol.* sept 1995;66(9):797-803.
235. Osteogenics Biomedical. Regeneration Products Catalog [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://osteogenics.com/templates/assets/images/Catalog2019EuroWEB.pdf>
236. Benic GI, Hämmerle CHF. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. *Periodontol 2000.* oct 2014;66(1):13-40.
237. Jovanovic SA, Nevins M. Bone formation utilizing titanium-reinforced barrier membranes. *Int J Periodont Restor Dent.* févr 1995;15(1):56-69.
238. Simion M, Trisi P, Piattelli A. Vertical ridge augmentation using a membrane technique associated with osseointegrated implants. *Int J Periodont Restor Dent.* déc 1994;14(6):496-511.
239. Urban IA, Lozada JL, Jovanovic SA, Nagursky H, Nagy K. Vertical ridge augmentation with titanium-reinforced, dense-PTFE membranes and a combination of particulated autogenous bone and anorganic bovine bone-derived mineral: a prospective case series in 19 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants.* févr 2014;29(1):185-93.
240. Canullo L, Malagnino VA. Vertical ridge augmentation around implants by e-PTFE titanium-reinforced membrane and bovine bone matrix: a 24- to 54-month study of 10 consecutive cases. *Int J Oral Maxillofac Implants.* oct 2008;23(5):858-66.
241. Cucchi A, Vignudelli E, Fiorino A, Pellegrino G, Corinaldesi G. Vertical ridge augmentation (VRA) with Ti-reinforced d-PTFE membranes or Ti meshes and collagen membranes: 1-year results of a randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* janv 2021;32(1):1-14.
242. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynypas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review. *Biomater Res.* 2017;21:9.
243. Noritake K, Kuroda S, Kasugai S. Guided bone regeneration: membrane characteristics and future perspectives. *Nano Biomed.* 2012;4(1):42-6.

244. Her S, Kang T, Fien MJ. Titanium mesh as an alternative to a membrane for ridge augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* avr 2012;70(4):803-10.
245. Proussaefs P, Lozada J. Use of titanium mesh for staged localized alveolar ridge augmentation: clinical and histologic-histomorphometric evaluation. *J Oral Implantol.* 2006;32(5):237-47.
246. Poli PP, Beretta M, Cicciù M, Maiorana C. Alveolar ridge augmentation with titanium mesh. A retrospective clinical study. *Open Dent J.* sept 2014;8:148-58.
247. Briguglio F, Falcomatà D, Marconcini S, Fiorillo L, Briguglio R, Farronato D. The use of titanium mesh in guided bone regeneration: a systematic review. *Int J Dent.* 2019;2019:9065423.
248. Rasia-dal Polo M, Poli P-P, Rancitelli D, Beretta M, Maiorana C. Alveolar ridge reconstruction with titanium meshes: a systematic review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* nov 2014;19(6):e639-646.
249. Ricci L, Perrotti V, Ravera L, Scarano A, Piattelli A, Iezzi G. Rehabilitation of deficient alveolar ridges using titanium grids before and simultaneously with implant placement: a systematic review. *J Periodontol.* sept 2013;84(9):1234-42.
250. von Arx T, Kurt B. Implant placement and simultaneous ridge augmentation using autogenous bone and a micro titanium mesh: a prospective clinical study with 20 implants. *Clin Oral Implants Res.* févr 1999;10(1):24-33.
251. Zimmer Biomet. OsseoGuard® Titanium Mesh Membrane [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.zimmerbiometdental.com/fr-FR/wps/portal/dental/site/dental/dental-professionals/regenerative-solutions/membranes/non-resorbables-membranes/osseoguard-titanium%20mesh-membranes>
252. Jeil Medical. Titanium Mesh [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://jeilmed.co.kr/en/products/98>
253. Rocuzzo M, Ramieri G, Spada MC, Bianchi SD, Berrone S. Vertical alveolar ridge augmentation by means of a titanium mesh and autogenous bone grafts. *Clin Oral Implants Res.* févr 2004;15(1):73-81.
254. Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, Manchón A, Linares R, Prados-Frutos JC, et al. Platelet-rich plasma may prevent titanium-mesh exposure in alveolar ridge augmentation with anorganic bovine bone. *J Clin Periodontol.* oct 2010;37(10):943-51.
255. Sumida T, Otawa N, Kamata YU, Kamakura S, Mtsushita T, Kitagaki H, et al. Custom-made titanium devices as membranes for bone augmentation in implant treatment: clinical application and the comparison with conventional titanium mesh. *J Cranio-Maxillo-fac Surg.* déc 2015;43(10):2183-8.
256. Cucchi A, Bianchi A, Calamai P, Rinaldi L, Mangano F, Vignudelli E, et al. Clinical and volumetric outcomes after vertical ridge augmentation using computer-aided-design/computer-aided manufacturing (CAD/CAM) customized titanium meshes: a pilot study. *BMC Oral Health.* août 2020;20(1):219.

257. Ciocca L, Fantini M, De Crescenzo F, Corinaldesi G, Scotti R. Direct metal laser sintering (DMLS) of a customized titanium mesh for prosthetically guided bone regeneration of atrophic maxillary arches. *Med Biol Eng Comput.* nov 2011;49(11):1347-52.
258. Roca-Millan E, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, López-López J. Evaluation of bone gain and complication rates after guided bone regeneration with titanium foils: a systematic review. *Mater.* nov 2020;13(23):5346.
259. Hasegawa H, Masui S, Ishihata H, Kaneko T, Ishida D, Endo M, et al. Evaluation of a newly designed microperforated pure titanium membrane for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants.* avr 2019;34(2):411-22.
260. Khanna R, Khanna R, Pardhe ND, Srivastava N, Bajpai M, Gupta S. Pure titanium membrane (Ultra - Ti®) in the treatment of periodontal osseous defects: a split-mouth comparative study. *J Clin Diagn Res.* sept 2016;10(9):ZC47-51.
261. Watzinger F, Luksch J, Millesi W, Schopper C, Neugebauer J, Moser D, et al. Guided bone regeneration with titanium membranes: a clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* août 2000;38(4):312-5.
262. Andreasi Bassi M, Andrisani C, Lico S, Ormanier Z, Ottria L, Gargari M. Guided bone regeneration via a preformed titanium foil: clinical, histological and histomorphometric outcome of a case series. *Oral Implantol.* déc 2016;9(4):164-74.
263. Gaggl A, Schultes G. Titanium foil-guided tissue regeneration in the treatment of periimplant bone defects. *Implant Dent.* 1999;8(4):368-75.
264. Toygar HU, Guzeldemir E, Cilasun U, Akkor D, Arpak N. Long-term clinical evaluation and SEM analysis of the e-PTFE and titanium membranes in guided tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* nov 2009;91(2):772-9.
265. DENTSPLY Implants. FRIOS® - Product Catalog [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.dentsplysirona.com/content/dam/dentsply/web/Implants/Franchise%20Content/1210188-USX-1311-FRIOS-Product-Catalog-bsiqhof-en-1408.pdf>
266. Hard Santé, Armand S. Utilisation des clous de fixation de membrane FRIOS® [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://reunion-sante.com/project/utilisation-clous-de-fixation-de-membrane-frios/>
267. Decco O, Cura A, Beltrán V, Lezcano M, Engelke W. Bone augmentation in rabbit tibia using microfixed cobalt-chromium membranes with whole blood, tricalcium phosphate and bone marrow cells. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):135-44.
268. Decco O, Zuchuat J, Farkas N. Improvement of Cr-Co-Mo Membrane surface used as barrier for bone regeneration through UV photofunctionalization: an in vitro study. *Mater.* juill 2017;10(7):825.
269. Zuchuat J, Berli M, Maldonado Y, Decco O. Influence of Chromium-Cobalt-Molybdenum alloy (ASTM F75) on bone ingrowth in an experimental animal model. *J Funct Biomater.* mars 2018;9(1):2.

270. Zuchuat J, Maldonado Y, Botteri J, Decco O. In vivo effect of UV-photofunctionalization of CoCrMo in processes of guided bone regeneration and tissue engineering. *J Biomed Mater Res A*. mai 2020;109(1):31-41.
271. Lekovic V, Kenney EB. Guided tissue regeneration using calcium phosphate implants together with 4 different membranes. A study on furcations in dogs. *J Periodontol*. nov 1993;64(11 Suppl):1154-6.
272. Lekovic V, Klokkevold PR, Kenney EB, Dimitrijelic B, Nedic M, Weinlaender M. Histologic evaluation of guided tissue regeneration using 4 barrier membranes: a comparative furcation study in dogs. *J Periodontol*. janv 1998;69(1):54-61.
273. Flanary DB, Twohey SM, Gray JL, Mellonig JT, Gher ME. The use of a synthetic skin substitute as a physical barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects: a follow-up report. *J Periodontol*. nov 1991;62(11):684-9.
274. Paolantonio M, D'Archivio D, Di Placido G, Tumini V, Di Peppe G, Del Giglio Matarazzo A, et al. Expanded polytetrafluoroethylene and dental rubber dam barrier membranes in the treatment of periodontal intrabony defects. A comparative clinical trial. *J Clin Periodontol*. nov 1998;25(11 Pt 1):920-8.
275. Takata T, Wang HL, Miyauchi M. Migration of osteoblastic cells on various guided bone regeneration membranes. *Clin Oral Implants Res*. août 2001;12(4):332-8.
276. Wang H-L, Miyauchi M, Takata T. Initial attachment of osteoblasts to various guided bone regeneration membranes: an in vitro study. *J Periodontal Res*. oct 2002;37(5):340-4.
277. Aukhil I, Pettersson E, Suggs C. Guided tissue regeneration. An experimental procedure in beagle dogs. *J Periodontol*. déc 1986;57(12):727-34.
278. Smith & Nephew. Biobrane [Internet]. Disponible sur: <https://www.smith-nephew.com/new-zealand/healthcare/products/product-types/bio-technology-products/biobrane/>
279. Twohey SM, Mellonig JT, Towle HJ, Gray JL. Use of a synthetic skin substitute as a physical barrier to enhance healing in human periodontal furcation defects. *Int J Periodont Restor Dent*. 1992;12(5):383-93.
280. Ereno C, Guimarães SAC, Pasetto S, Herculano RD, Silva CP, Graeff CFO, et al. Latex use as an occlusive membrane for guided bone regeneration. *J Biomed Mater Res A*. déc 2010;95(3):932-9.
281. Moura JML, Ferreira JF, Marques L, Holgado L, Graeff CFO, Kinoshita A. Comparison of the performance of natural latex membranes prepared with different procedures and PTFE membrane in guided bone regeneration (GBR) in rabbits. *J Mater Sci Mater Med*. sept 2014;25(9):2111-20.
282. Cortellini P, Prato GP. Guided tissue regeneration with a rubber dam: a five-case report. *Int J Periodont Restor Dent*. févr 1994;14(1):8-15.
283. Salama H, Rigotti F, Gianserra R, Seibert J. The utilization of rubber dam as a barrier membrane for the simultaneous treatment of multiple periodontal defects by the biologic

- principle of guided tissue regeneration: case reports. *Int J Periodont Restor Dent.* févr 1994;14(1):16-33.
284. Apinhasmit W, Swasdison S, Tamsailom S, Suppipat N. Connective tissue and bacterial deposits on rubber dam sheet and ePTFE barrier membranes in guided periodontal tissue regeneration. *J Int Acad Periodontol.* janv 2002;4(1):19-25.
  285. Apinhasmit W, Limsombutanon S, Swasdison S, Suppipat N. Effects of autoclave sterilization on properties of dental rubber dam as related to its use as barrier membrane in guided tissue regeneration. *J Periodont Res.* oct 2003;38(5):538-42.
  286. Nagarale G, Thakur S, Ravindra S. Rubber dam as a barrier membrane in the treatment of periodontal osseous defect. *Indian J Dent Res.* déc 2012;23(6):826-9.
  287. Singh R, Padmanabhan S, Dwarakanath C. Dental rubber dam as a barrier membrane in the treatment of infrabony defects. *Int J Sci Study.* janv 2014;1(4):6-13.
  288. Mrue F, Netto JC, Ceneviva R, Lachat JJ, Thomazini JA, Tambelini H. Evaluation of the biocompatibility of a new biomembrane. *Mater Res.* juin 2004;7(2):277-83.
  289. Borges FA, Barros NR de, Garms BC, Miranda MCR, Gemeinder JLP, Ribeiro-Paes JT, et al. Application of natural rubber latex as scaffold for osteoblast to guided bone regeneration. *J Appl Polym Sci.* 2017;134(39):45321.
  290. Carlos BL, Yamanaka JS, Yanagihara GR, Macedo AP, Watanabe PCA, Issa JPM, et al. Effects of latex membrane on guided regeneration of long bones. *J Biomater Sci Polym Ed.* oct 2019;30(14):1291-307.
  291. Brooke FJ, Boyd A, Klug GM, Masters CL, Collins SJ. Lyodura use and the risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in Australia. *Med J Aust.* févr 2004;180(4):177-81.
  292. Fontana E, Trisi P, Piattelli A. Freeze-dried dura mater for guided tissue regeneration in post-extraction dental implants: a clinical and histologic study. *J Periodontol.* juill 1994;65(7):658-65.
  293. Parenteau-Bareil R, Gauvin R, Berthod F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. *Materials.* mars 2010;3(3):1863-87.
  294. Ferreira AM, Gentile P, Chiono V, Ciardelli G. Collagen for bone tissue regeneration. *Acta Biomater.* sept 2012;8(9):3191-200.
  295. Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. janv 2011;3(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003457/>
  296. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen membranes: a review. *J Periodontol.* févr 2001;72(2):215-29.
  297. Postlethwaite AE, Seyer JM, Kang AH. Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A.* févr 1978;75(2):871-5.

298. Turri A, Elgali I, Vazirisani F, Johansson A, Emanuelsson L, Dahlin C, et al. Guided bone regeneration is promoted by the molecular events in the membrane compartment. *Biomaterials*. avr 2016;84:167-83.
299. Zitzmann NU, Naef R, Schärer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants*. déc 1997;12(6):844-52.
300. von Arx T, Buser D. Horizontal ridge augmentation using autogenous block grafts and the guided bone regeneration technique with collagen membranes: a clinical study with 42 patients. *Clin Oral Implants Res*. août 2006;17(4):359-66.
301. Rothamel D, Schwarz F, Fienitz T, Smeets R, Dreiseidler T, Ritter L, et al. Biocompatibility and biodegradation of a native porcine pericardium membrane: results of in vitro and in vivo examinations. *Int J Oral Maxillofac Implants*. févr 2012;27(1):146-54.
302. Friedmann A, Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin J-P. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Implants Res*. déc 2002;13(6):587-94.
303. Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, Nemcovsky CE, Moses O. Long-term bio-degradation of cross-linked and non-cross-linked collagen barriers in human guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res*. mars 2008;19(3):295-302.
304. Rothamel D, Schwarz F, Sculean A, Herten M, Scherbaum W, Becker J. Biocompatibility of various collagen membranes in cultures of human PDL fibroblasts and human osteoblast-like cells. *Clin Oral Implants Res*. août 2004;15(4):443-9.
305. Sela MN, Kohavi D, Krausz E, Steinberg D, Rosen G. Enzymatic degradation of collagen-guided tissue regeneration membranes by periodontal bacteria. *Clin Oral Implants Res*. juin 2003;14(3):263-8.
306. Sela MN, Babitski E, Steinberg D, Kohavi D, Rosen G. Degradation of collagen-guided tissue regeneration membranes by proteolytic enzymes of *Porphyromonas gingivalis* and its inhibition by antibacterial agents. *Clin Oral Implants Res*. mai 2009;20(5):496-502.
307. Rothamel D, Schwarz F, Sager M, Herten M, Sculean A, Becker J. Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. *Clin Oral Implants Res*. juin 2005;16(3):369-78.
308. Meyer M. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *Biomed Eng Online*. mars 2019;18(1):24.
309. Liu Q, Humpe A, Kletsas D, Warnke F, Becker ST, Douglas T, et al. Proliferation assessment of primary human mesenchymal stem cells on collagen membranes for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Implants*. oct 2011;26(5):1004-10.
310. Coïc M, Placet V, Jacquet E, Meyer C. Propriétés mécaniques des membranes de collagène. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. nov 2010;111(5):286-90.

311. Schwarz F, Sager M, Rothamel D, Herten M, Sculean A, Becker J. [Use of native and cross-linked collagen membranes for guided tissue and bone regeneration]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2006;116(11):1112-23.
312. Farnezi Bassi AP, Bizelli VF, Brasil LF de M, Pereira JC, Al-Sharani HM, Momesso GAC, et al. Is the bacterial cellulose membrane feasible for osteopromotive property? *Membranes.* sept 2020;10(9):230.
313. Kozlovsky A, Aboodi G, Moses O, Tal H, Artzi Z, Weinreb M, et al. Bio-degradation of a resorbable collagen membrane (Bio-Gide) applied in a double-layer technique in rats. *Clin Oral Implants Res.* oct 2009;20(10):1116-23.
314. Schlegel AK, Möhler H, Busch F, Mehl A. Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide). *Biomaterials.* avr 1997;18(7):535-8.
315. Ortolani E, Quadrini F, Bellisario D, Santo L, Polimeni A, Santarsiero A. Mechanical qualification of collagen membranes used in dentistry. *Ann Ist Super Sanita.* 2015;51(3):229-35.
316. Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19 (Suppl):43-61.
317. Kim S-H, Kim D-Y, Kim K-H, Ku Y, Rhyu I-C, Lee Y-M. The efficacy of a double-layer collagen membrane technique for overlaying block grafts in a rabbit calvarium model. *Clin Oral Implants Res.* oct 2009;20(10):1124-32.
318. Abou Fadel R, Samarani R, Chakar C. Guided bone regeneration in calvarial critical size bony defect using a double-layer resorbable collagen membrane covering a xenograft: a histological and histomorphometric study in rats. *Oral Maxillofac Surg.* juin 2018;22(2):203-13.
319. Choi H-K, Cho H-Y, Lee S-J, Cho I-W, Shin H-S, Koo K-T, et al. Alveolar ridge preservation with an open-healing approach using single-layer or double-layer coverage with collagen membranes. *J Periodont Implant Sci.* déc 2017;47(6):372-80.
320. Caballé-Serrano J, Munar-Frau A, Delgado L, Pérez R, Hernández –Alfaro F. Physicochemical characterization of barrier membranes for bone regeneration. *J Mech Behav Biomed Mater.* sept 2019;97:13-20.
321. Merli M, Moscatelli M, Mariotti G, Pagliaro U, Breschi L, Mazzoni A, et al. Membranes and bone substitutes in a one-stage procedure for horizontal bone augmentation: a histologic double-blind parallel randomized controlled trial. *Int J Periodont Restor Dent.* août 2015;35(4):463-71.
322. Wessing B, Emmerich M, Bozkurt A. Horizontal ridge augmentation with a novel resorbable collagen membrane: a retrospective analysis of 36 consecutive patients. *Int J Periodont Restor Dent.* avr 2016;36(2):179-87.
323. Bozkurt A, Apel C, Sellhaus B, van Neerven S, Wessing B, Hilgers R-D, et al. Differences in degradation behavior of two non-cross-linked collagen barrier membranes: an in vitro and in vivo study. *Clin Oral Implants Res.* déc 2014;25(12):1403-11.

324. Wessing B, Urban I, Montero E, Zechner W, Hof M, Chamorro JA, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial using a new resorbable non-cross-linked collagen membrane for guided bone regeneration at dehiscenced single implant sites: interim results of a bone augmentation procedure. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(11):e218-26.
325. Schoepf C. The Tutoplast® Process: a review of efficacy. *Zimm Dent.* 2008;17:40-50.
326. Vidyadharan AK, Ravindran A. Localized ridge defect augmentation using human pericardium membrane and demineralized bone matrix. *Indian J Dent Res.* août 2014;25(4):445-8.
327. Taskonak B, Ozkan Y. An alveolar bone augmentation technique to improve esthetics in anterior ceramic FPDs: a clinical report. *J Prosthodont.* févr 2006;15(1):32-6.
328. Ahn Y-S, Kim S-G, Kim C-S, Oh J-S, Lim S-C. Effect of guided bone regeneration with or without pericardium bioabsorbable membrane on bone formation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* nov 2012;114(5 Suppl):S126-31.
329. von Arx T, Brogini N, Jensen SS, Bornstein MM, Schenk RK, Buser D. Membrane durability and tissue response of different bioresorbable barrier membranes: a histologic study in the rabbit calvarium. *Int J Oral Maxillofac Implants.* déc 2005;20(6):843-53.
330. Brunel G, Piantoni P, Elharar F, Benqué E, Marin P, Zahedi S. Regeneration of rat calvarial defects using a bioabsorbable membrane technique: influence of collagen cross-linking. *J Periodontol.* déc 1996;67(12):1342-8.
331. Jiménez Garcia J, Berghezan S, Caramês JMM, Dard MM, Marques DNS. Effect of cross-linked vs non-cross-linked collagen membranes on bone: a systematic review. *J Periodontal Res.* déc 2017;52(6):955-64.
332. Chia-Lai P-J, Orłowska A, Al-Maawi S, Dias A, Zhang Y, Wang X, et al. Sugar-based collagen membrane cross-linking increases barrier capacity of membranes. *Clin Oral Investig.* mai 2018;22(4):1851-63.
333. Datum Dental. Ossix Plus [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.datumdental.com/en/ossix-brand/ossix-plus/>
334. Ossix®. Glymatrix technology [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ossixusa.com/bone-graft-technology>
335. Zubery Y, Goldlust A, Alves A, Nir E. Ossification of a novel cross-linked porcine collagen barrier in guided bone regeneration in dogs. *J Periodontol.* janv 2007;78(1):112-21.
336. Rossi R, Ghezzi C, Tomecek M. Cortical lamina: a new device for the treatment of moderate and severe tridimensional bone and soft tissue defects. *Int J Esthet Dent.* 2020;15(4):454-73.
337. Wachtel H, Fickl S, Hinze M, Bolz W, Thalmair T. The bone lamina technique: a novel approach for lateral ridge augmentation--a case series. *Int J Periodont Restor Dent.* août 2013;33(4):491-7.

338. Festa VM, Addabbo F, Laino L, Femiano F, Rullo R. Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. *Clin Implant Dent Relat Res.* oct 2013;15(5):707-13.
339. Fernandes PG, Novaes AB, de Queiroz AC, de Souza SLS, Taba M, Palioto DB, et al. Ridge preservation with acellular dermal matrix and anorganic bone matrix cell-binding peptide P-15 after tooth extraction in humans. *J Periodontol.* janv 2011;82(1):72-9.
340. Bondioli E, Fini M, Veronesi F, Giavaresi G, Tschon M, Cenacchi G, et al. Development and evaluation of a decellularized membrane from human dermis. *J Tissue Eng Regen Med.* avr 2014;8(4):325-36.
341. Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns.* juin 1995;21(4):243-8.
342. Batista EL, Batista FC, Novaes AB. Management of soft tissue ridge deformities with acellular dermal matrix. Clinical approach and outcome after 6 months of treatment. *J Periodontol.* févr 2001;72(2):265-73.
343. Wainwright D, Madden M, Luterman A, Hunt J, Monafó W, Heimbach D, et al. Clinical evaluation of an acellular allograft dermal matrix in full-thickness burns. *J Burn Care Rehabil.* avr 1996;17(2):124-36.
344. Cummings LC, Kaldahl WB, Allen EP. Histologic evaluation of autogenous connective tissue and acellular dermal matrix grafts in humans. *J Periodontol.* févr 2005;76(2):178-86.
345. Harris RJ. Clinical evaluation of 3 techniques to augment keratinized tissue without root coverage. *J Periodontol.* juill 2001;72(7):932-8.
346. Park J-B. Increasing the width of keratinized mucosa around endosseous implant using acellular dermal matrix allograft. *Implant Dent.* sept 2006;15(3):275-81.
347. Paolantonio M, Dolci M, Esposito P, D'Archivio D, Lisanti L, Di Luccio A, et al. Subpedicle acellular dermal matrix graft and autogenous connective tissue graft in the treatment of gingival recessions: a comparative 1-year clinical study. *J Periodontol.* nov 2002;73(11):1299-307.
348. Novaes AB, Souza SL. Acellular dermal matrix graft as a membrane for guided bone regeneration: a case report. *Implant Dent.* 2001;10(3):192-6.
349. Owens KW, Yukna RA. Collagen membrane resorption in dogs: a comparative study. *Implant Dent.* 2001;10(1):49-58.
350. de Andrade PF, de Souza SLS, de Oliveira Macedo G, Novaes AB, de Moraes Grisi MF, Taba M, et al. Acellular dermal matrix as a membrane for guided tissue regeneration in the treatment of Class II furcation lesions: a histometric and clinical study in dogs. *J Periodontol.* juill 2007;78(7):1288-99.

351. Luczyszyn SM, Papalexiou V, Novaes AB, Grisi MFM, Souza SLS, Taba M. Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge deformities after tooth extraction. *Implant Dent.* juin 2005;14(2):176-84.
352. Novaes AB, Papalexiou V, Luczyszyn SM, Muglia VA, Souza SLS, Taba Júnior M. Immediate implant in extraction socket with acellular dermal matrix graft and bioactive glass: a case report. *Implant Dent.* 2002;11(4):343-8.
353. Park S-H, Lee K, Oh T-J, Misch CE, Shotwell J, Wang H-L. Effect of absorbable membranes on sandwich bone augmentation. *Clin Oral Implants Res.* janv 2008;19(1):32-41.
354. Sudarsan S, Arun KV, Priya MS, Arun R. Clinical and histological evaluation of alloderm GBR and BioOss in the treatment of Siebert's class I ridge deficiency. *J Indian Soc Periodontol.* sept 2008;12(3):73-8.
355. Gulameabasse S, Gindraux F, Catros S, Fricain J-C, Fenelon M. Chorion and amnion/chorion membranes in oral and periodontal surgery: a systematic review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* déc 2020; [online ahead of print].
356. Pasquier J-C, Doret M. Les membranes fœtales : développement embryologique, structure et physiopathologie de la rupture prématurée avant terme. *J Gynécol Obstétr Biol Reprod.* oct 2008;37(6):579-88.
357. Gupta A, Kedige SD, Jain K. Amnion and chorion membranes: potential stem cell reservoir with wide applications in periodontics. *Int J Biomater.* 2015;2015:274082.
358. Palanker ND, Lee C-T, Weltman RL, Tribble GD, van der Hoeven R, Hong J, et al. Antimicrobial efficacy assessment of human derived composite amnion-chorion membrane. *Sci Rep.* 30 oct 2019;9(1):15600.
359. King AE, Paltoo A, Kelly RW, Sallenave J-M, Bocking AD, Challis JRG. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes. *Placenta.* févr 2007;28(2):161-9.
360. Ashraf H, Font K, Powell C, Schurr M. Antimicrobial activity of an amnion-chorion membrane to oral microbes. *Int J Dent.* 2019;2019:1269534.
361. Kothiwale S, Ajbani J. Evaluation of anti-inflammatory effect of chorion membrane in periodontal pocket therapy: a clinical and biochemical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2018;22(5):433-7.
362. Shimmura S, Shimazaki J, Ohashi Y, Tsubota K. Antiinflammatory effects of amniotic membrane transplantation in ocular surface disorders. *Cornea.* mai 2001;20(4):408-13.
363. Ricci E, Vanosi G, Lindenmair A, Hennerbichler S, Peterbauer-Scherb A, Wolbank S, et al. Anti-fibrotic effects of fresh and cryopreserved human amniotic membrane in a rat liver fibrosis model. *Cell Tissue Bank.* sept 2013;14(3):475-88.
364. Koob TJ, Lim JJ, Zabek N, Masee M. Cytokines in single layer amnion allografts compared to multilayer amnion/chorion allografts for wound healing. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* juill 2015;103(5):1133-40.

365. Grzywocz Z, Pius-Sadowska E, Klos P, Gryzik M, Wasilewska D, Aleksandrowicz B, et al. Growth factors and their receptors derived from human amniotic cells in vitro. *Folia Histochem Cytobiol.* 2014;52(3):163-70.
366. Velez I, Parker WB, Siegel MA, Hernandez M. Cryopreserved amniotic membrane for modulation of periodontal soft tissue healing: a pilot study. *J Periodontol.* déc 2010;81(12):1797-804.
367. Dua HS, Gomes JAP, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* févr 2004;49(1):51-77.
368. Lyons AB, Chipps LK, Moy RL, Herrmann JL. Dehydrated human amnion/chorion membrane allograft as an aid for wound healing in patients with full-thickness scalp defects after Mohs micrographic surgery. *JAAD Case Rep.* août 2018;4(7):688-91.
369. Holtzclaw DJ, Toscano NJ. Amnion–chorion allograft barrier used for guided tissue regeneration treatment of periodontal intrabony defects: a retrospective observational report. *Clin Adv Periodont.* 2013;3(3):131-7.
370. Uppada UK, Kalakonda B, Koppolu P, Varma N, Palakurthy K, Manchikanti V, et al. Combination of hydroxyapatite, platelet rich fibrin and amnion membrane as a novel therapeutic option in regenerative periapical endodontic surgery: Case series. *Int J Surg Case Rep.* 2017;37:139-44.
371. Fénelon M, Chassande O, Kalisky J, Gindraux F, Brun S, Bareille R, et al. Human amniotic membrane for guided bone regeneration of calvarial defects in mice. *J Mater Sci Mater Med.* juin 2018;29(6):78.
372. Fénelon M, Catros S, Fricain JC. What is the benefit of using amniotic membrane in oral surgery? A comprehensive review of clinical studies. *Clin Oral Investig.* juin 2018;22(5):1881-91.
373. Kiany F, Moloudi F. Amnion membrane as a novel barrier in the treatment of intrabony defects: a controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* juin 2015;30(3):639-47.
374. Kumar A, Chandra RV, Reddy AA, Reddy BH, Reddy C, Naveen A. Evaluation of clinical, antiinflammatory and antiinfective properties of amniotic membrane used for guided tissue regeneration: a randomized controlled trial. *Dent Res J.* 2015;12(2):127-35.
375. Li W, Ma G, Brazile B, Li N, Dai W, Butler JR, et al. Investigating the potential of amnion-based scaffolds as a barrier membrane for guided bone regeneration. *Langmuir ACS J Surf Colloids.* août 2015;31(31):8642-53.
376. Fenelon M, Etchebarne M, Siadous R, Grémare A, Durand M, Sentilhes L, et al. Assessment of fresh and preserved amniotic membrane for guided bone regeneration in mice. *J Biomed Mater Res A.* oct 2020;108(10):2044-56.
377. Fenelon M, Maurel DB, Siadous R, Gremare A, Delmond S, Durand M, et al. Comparison of the impact of preservation methods on amniotic membrane properties for tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* nov 2019;104:109903.

378. Zare-Bidaki M, Sadrinia S, Erfani S, Afkar E, Ghanbarzade N. Antimicrobial properties of amniotic and chorionic membranes: a comparative study of two human fetal sacs. *J Reprod Infertil.* juin 2017;18(2):218-24.
379. Go YY, Kim SE, Cho GJ, Chae S-W, Song J-J. Differential effects of amnion and chorion membrane extracts on osteoblast-like cells due to the different growth factor composition of the extracts. *PloS One.* 2017;12(8):e0182716.
380. Dandekar SA, Deshpande NC, Dave DH. Comparative evaluation of human chorion membrane and platelet-rich fibrin membrane with coronally advanced flap in treatment of Miller's class I and II recession defects: A randomized controlled study. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(2):152-7.
381. Chopra P, Kassal J, Masamatti SS, Grover HS. Comparative evaluation of clinical efficacy of coronally advanced flap alone and in combination with placental membrane and demineralized freeze-dried bone allograft in the treatment of gingival recession. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(2):137-44.
382. Chakraborty S, Sambashivaiah S, Kulal R, Bilchodmath S. Amnion and chorion allografts in combination with coronally advanced flap in the treatment of gingival recession: a clinical study. *J Clin Diagn Res.* sept 2015;9(9):ZC98-101.
383. Temraz A, Ghallab NA, Hamdy R, El-Dahab OA. Clinical and radiographic evaluation of amnion chorion membrane and demineralized bone matrix putty allograft for management of periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *Cell Tissue Bank.* mars 2019;20(1):117-28.
384. Taalab MR, Gamal RM. The effect of amniotic chorion membrane on tissue biotype, wound healing and periodontal regeneration. *IOSR J Dent Med Sci.* 2018;17(12):61-9.
385. Hassan M, Prakasam S, Bain C, Ghoneima A, Liu SS-Y. A randomized split-mouth clinical trial on effectiveness of amnion-chorion membranes in alveolar ridge preservation: a clinical, radiologic, and morphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* déc 2017;32(6):1389-98.
386. Snoasis Medical. Purion Processing [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.snoasismedical.com/purion-process>
387. Dohan S, Choukroun J, Dohan A, Donsimoni JM, Gabrieleff D, Fioretti F, et al. Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation : Biotechnologies et fibrine, plaquettes et cytokines, aspects immunitaires, implications thérapeutiques. 1re partie : biotechnologies et fibrine. *Implantodontie.* 2004;13(2):87-97.
388. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* mars 2009;27(3):158-67.
389. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie : le PRF. *Implantodontie.* 2001;42:55-62.

390. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig.* juill 2017;21(6):1913-27.
391. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mars 2006;101(3):299-303.
392. Joseph V R, Sam G, Amol NV. Clinical evaluation of autologous platelet rich fibrin in horizontal alveolar bony defects. *J Clin Diagn Res.* nov 2014;8(11):ZC43-47.
393. Sharma A, Pradeep AR. Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* déc 2011;82(12):1705-12.
394. Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* oct 2011;38(10):925-32.
395. Patel GK, Gaekwad SS, Gujjari SK, S C VK. Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* nov 2017;88(11):1192-9.
396. Lekovic V, Milinkovic I, Aleksic Z, Jankovic S, Stankovic P, Kenney EB, et al. Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodont Res.* août 2012;47(4):409-17.
397. Bodhare GH, Kolte AP, Kolte RA, Shirke PY. Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects-A randomized controlled trial. *J Periodontol.* juin 2019;90(6):584-94.
398. Sharma A, Pradeep AR. Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* oct 2011;82(10):1396-403.
399. Padma R, Shilpa A, Kumar PA, Nagasri M, Kumar C, Sreedhar A. A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects. *J Indian Soc Periodontol.* sept 2013;17(5):631-6.
400. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodont Restor Dent.* avr 2012;32(2):e41-50.
401. Canellas JV dos S, da Costa RC, Breves RC, de Oliveira GP, Figueredo CM da S, Fischer RG, et al. Tomographic and histomorphometric evaluation of socket healing after tooth extraction using leukocyte- and platelet-rich fibrin: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. *J Cranio-Maxillofac Surg.* janv 2020;48(1):24-32.

402. Areewong K, Chantaramungkorn M, Khongkhunthian P. Platelet-rich fibrin to preserve alveolar bone sockets following tooth extraction: a randomized controlled trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* déc 2019;21(6):1156-63.
403. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* nov 2016;43(11):990-9.
404. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg.* juill 2013;24(4):1088-94.
405. Gassling V, Purcz N, Braesen J-H, Will M, Gierloff M, Behrens E, et al. Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study. *J Cranio-Maxillo-fac Surg.* janv 2013;41(1):76-82.
406. Preeja C, Arun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *Saudi J Dent Res.* juill 2014;5(2):117-22.
407. Kawase T, Kamiya M, Kobayashi M, Tanaka T, Okuda K, Wolff LF, et al. The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* mai 2015;103(4):825-31.
408. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang B-S, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets.* mars 2018;29(2):171-84.
409. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K, Okudera H, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent.* déc 2016;2(1):19.
410. Isler SC, Soysal F, Ceyhanlı T, Bakırarar B, Unsal B. Regenerative surgical treatment of peri-implantitis using either a collagen membrane or concentrated growth factor: a 12-month randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* oct 2018;20(5):703-12.
411. Paolantonio M, Perinetti G, Dolci M, Perfetti G, Tetè S, Sammartino G, et al. Surgical treatment of periodontal intrabony defects with calcium sulfate implant and barrier versus collagen barrier or open flap debridement alone: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* oct 2008;79(10):1886-93.
412. Couri CJ, Maze GI, Hinkson DW, Collins BH, Dawson DV. Medical grade calcium sulfate hemihydrate versus expanded polytetrafluoroethylene in the treatment of mandibular class II furcations. *J Periodontol.* nov 2002;73(11):1352-9.
413. Pecora G, Andreana S, Margarone JE, Covani U, Sottosanti JS. Bone regeneration with a calcium sulfate barrier. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 1997;84(4):424-9.

414. Kim CK, Chai JK, Cho KS, Moon IS, Choi SH, Sottosanti JS, et al. Periodontal repair in intrabony defects treated with a calcium sulfate implant and calcium sulfate barrier. *J Periodontol.* déc 1998;69(12):1317-24.
415. Orsini M, Orsini G, Benlloch D, Aranda JJ, Sanz M. Long-term clinical results on the use of bone-replacement grafts in the treatment of intrabony periodontal defects. Comparison of the use of autogenous bone graft plus calcium sulfate to autogenous bone graft covered with a bioabsorbable membrane. *J Periodontol.* sept 2008;79(9):1630-7.
416. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Klokkevold PR, Kenney EB, Dimitrijevic B, et al. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* nov 2000;90(5):581-6.
417. Galgut PN. Oxidized cellulose mesh. I. Biodegradable membrane in periodontal surgery. *Biomaterials.* oct 1990;11(8):561-4.
418. Pillai CKS, Paul W, Sharma CP. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Prog Polym Sci.* juill 2009;34(7):641-78.
419. Xu C, Lei C, Meng L, Wang C, Song Y. Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* juill 2012;100(5):1435-43.
420. Wang Y-W, Liu C-C, Cherng J-H, Lin C-S, Chang S-J, Hong Z-J, et al. Biological effects of chitosan-based dressing on hemostasis mechanism. *Polymers.* nov 2019;11(11):1906.
421. Shin S-Y, Park H-N, Kim K-H, Lee M-H, Choi YS, Park Y-J, et al. Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration. *J Periodontol.* oct 2005;76(10):1778-84.
422. Kim S, Nimni ME, Yang Z, Han B. Chitosan/gelatin-based films crosslinked by proanthocyanidin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* nov 2005;75(2):442-50.
423. Yeo Y-J, Jeon D-W, Kim C-S, Choi S-H, Cho K-S, Lee Y-K, et al. Effects of chitosan nonwoven membrane on periodontal healing of surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* janv 2005;72(1):86-93.
424. Kuo SM, Chang SJ, Chen TW, Kuan TC. Guided tissue regeneration for using a chitosan membrane: an experimental study in rats. *J Biomed Mater Res A.* févr 2006;76(2):408-15.
425. Ma S, Chen Z, Qiao F, Sun Y, Yang X, Deng X, et al. Guided bone regeneration with tripolyphosphate cross-linked asymmetric chitosan membrane. *J Dent.* déc 2014;42(12):1603-12.
426. Bavariya AJ, Andrew Norowski P, Mark Anderson K, Adatrow PC, Garcia-Godoy F, Stein SH, et al. Evaluation of biocompatibility and degradation of chitosan nanofiber membrane crosslinked with genipin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* juill 2014;102(5):1084-92.

427. Mi FL, Tan YC, Liang HC, Huang RN, Sung HW. In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2001;12(8):835-50.
428. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. *Prog Polym Sci.* janv 2012;37(1):106-26.
429. Ishikawa K, Ueyama Y, Mano T, Koyama T, Suzuki K, Matsumura T. Self-setting barrier membrane for guided tissue regeneration method: initial evaluation of alginate membrane made with sodium alginate and calcium chloride aqueous solutions. *J Biomed Mater Res.* nov 1999;47(2):111-5.
430. Ueyama Y, Ishikawa K, Mano T, Koyama T, Nagatsuka H, Suzuki K, et al. Usefulness as guided bone regeneration membrane of the alginate membrane. *Biomaterials.* mai 2002;23(9):2027-33.
431. Ueyama Y, Koyama T, Ishikawa K, Mano T, Ogawa Y, Nagatsuka H, et al. Comparison of ready-made and self-setting alginate membranes used as a barrier membrane for guided bone regeneration. *J Mater Sci Mater Med.* mars 2006;17(3):281-8.
432. He H, Huang J, Shi J, Ping F, Chen G, Dong Y. Haversian remodeling in guided bone regeneration with calcium alginate film in circular bone defect model of rabbit. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2007;35(5):533-42.
433. He H, Huang J, Ping F, Sun G, Chen G. Calcium alginate film used for guided bone regeneration in mandible defects in a rabbit model. *J Craniomandibul Pract.* janv 2008;26(1):65-70.
434. Jianqi H, Hong H, Lieping S, Genghua G. Comparison of calcium alginate film with collagen membrane for guided bone regeneration in mandibular defects in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* déc 2002;60(12):1449-54.
435. Mogoşanu GD, Grumezescu AM. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. *Int J Pharm.* mars 2014;463(2):127-36.
436. Zhang S, Huang Y, Yang X, Mei F, Ma Q, Chen G, et al. Gelatin nanofibrous membrane fabricated by electrospinning of aqueous gelatin solution for guided tissue regeneration. *J Biomed Mater Res A.* sept 2009;90(3):671-9.
437. Noritake K, Kuroda S, Nyan M, Ohya K, Tabata Y, Kasugai S. Development of a new barrier membrane for guided bone regeneration: an in vitro and in vivo study. *J Oral Tissue Eng.* 2011;9(2):53-63.
438. Belbéoch C, Lejeune J, Vroman P, Salaün F. Silkworm and spider silk electrospinning: a review. *Environ Chem Lett.* janv 2021; [online ahead of print].
439. Cai Y, Guo J, Chen C, Yao C, Chung S-M, Yao J, et al. Silk fibroin membrane used for guided bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* janv 2017;70(Pt 1):148-54.
440. Cao Y, Wang B. Biodegradation of silk biomaterials. *Int J Mol Sci.* mars 2009;10(4):1514-24.

441. Qi Y, Wang H, Wei K, Yang Y, Zheng R-Y, Kim IS, et al. A review of structure construction of silk fibroin biomaterials from single structures to multi-level structures. *Int J Mol Sci.* mars 2017;18(3):237.
442. Santin M, Motta A, Freddi G, Cannas M. In vitro evaluation of the inflammatory potential of the silk fibroin. *J Biomed Mater Res.* sept 1999;46(3):382-9.
443. Lu S, Wang P, Zhang F, Zhou X, Zuo B, You X, et al. A novel silk fibroin nanofibrous membrane for guided bone regeneration: a study in rat calvarial defects. *Am J Transl Res.* 2015;7(11):2244-53.
444. Hodgkinson T, Yuan X-F, Bayat A. Electrospun silk fibroin fiber diameter influences in vitro dermal fibroblast behavior and promotes healing of ex vivo wound models. *J Tissue Eng.* 2014;5:2041731414551661.
445. Kim J-Y, Yang B-E, Ahn J-H, Park SO, Shim H-W. Comparable efficacy of silk fibroin with the collagen membranes for guided bone regeneration in rat calvarial defects. *J Adv Prosthodont.* déc 2014;6(6):539-46.
446. Kim K-H, Jeong L, Park H-N, Shin S-Y, Park W-H, Lee S-C, et al. Biological efficacy of silk fibroin nanofiber membranes for guided bone regeneration. *J Biotechnol.* 21 nov 2005;120(3):327-39.
447. Smeets R, Knabe C, Kolk A, Rheinnecker M, Gröbe A, Heiland M, et al. Novel silk protein barrier membranes for guided bone regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* nov 2017;105(8):2603-11.
448. Kweon H, Jo Y-Y, Seok H, Kim S-G, Chae W-S, Sapru S, et al. In vivo bone regeneration ability of different layers of natural silk cocoon processed using an eco-friendly method. *Macromol Res.* août 2017;25(8):806-16.
449. Jo Y-Y, Kweon H, Kim D-W, Baek K, Kim M-K, Kim S-G, et al. Bone regeneration is associated with the concentration of tumour necrosis factor- $\alpha$  induced by sericin released from a silk mat. *Sci Rep.* nov 2017;7(1):15589.
450. Ha Y-Y, Park Y-W, Kweon H, Jo Y-Y, Kim S-G. Comparison of the physical properties and in vivo bioactivities of silkworm-cocoon-derived silk membrane, collagen membrane, and polytetrafluoroethylene membrane for guided bone regeneration. *Macromol Res.* sept 2014;22(9):1018-23.
451. Castro C, Cleenwerck I, Zuluaga R, Caro G, Putaux J-L, Rojas OJ, et al. Production of bacterial cellulose: use of a new strain of microorganism. In: Oksman K, Mathew AP, Bismarck A, Rojas O, Sain M, eds. *Handbook of green materials. Volume 1: Bionanomaterials: separation processes, characterization and properties.* Singapour: World Scientific; 2014:105-22.
452. Rajwade JM, Paknikar KM, Kumbhar JV. Applications of bacterial cellulose and its composites in biomedicine. *Appl Microbiol Biotechnol.* mars 2015;99(6):2491-511.
453. Ullah MW, Manan S, Kiprono SJ, Ul-Islam M, Yang G. Synthesis, structure, and properties of bacterial cellulose. In: Huang J, Dufresne A, Lin N, eds. *Nanocellulose: from fundamentals to advanced materials.* Hoboken: John Wiley and Sons; 2019:81-113.

454. Lee S-H, Lim Y-M, Jeong SI, An S-J, Kang S-S, Jeong C-M, et al. The effect of bacterial cellulose membrane compared with collagen membrane on guided bone regeneration. *J Adv Prosthodont.* déc 2015;7(6):484-95.
455. Lee Y-J, An S-J, Bae E-B, Gwon H-J, Park J-S, Jeong SI, et al. The effect of thickness of resorbable bacterial cellulose membrane on guided bone regeneration. *Mater. mars* 2017;10(3):320.
456. An S-J, Lee S-H, Huh J-B, Jeong SI, Park J-S, Gwon H-J, et al. Preparation and characterization of resorbable bacterial cellulose membranes treated by electron beam irradiation for guided bone regeneration. *Int J Mol Sci.* oct 2017;18(11):2236.
457. Zaborowska M, Bodin A, Bäckdahl H, Popp J, Goldstein A, Gatenholm P. Microporous bacterial cellulose as a potential scaffold for bone regeneration. *Acta Biomater.* juill 2010;6(7):2540-7.
458. Guo H, Xia D, Zheng Y, Zhu Y, Liu Y, Zhou Y. A pure zinc membrane with degradability and osteogenesis promotion for guided bone regeneration: in vitro and in vivo studies. *Acta Biomater.* 1 avr 2020;106:396-409.
459. Dermience M, Lognay G, Mathieu F, Goyens P. Effects of thirty elements on bone metabolism. *J Trace Elem Med Biol.* oct 2015;32:86-106.
460. Cerovic A, Miletic I, Sobajic S, Blagojevic D, Radusinovic M, El-Sohehy A. Effects of zinc on the mineralization of bone nodules from human osteoblast-like cells. *Biol Trace Elem Res.* avr 2007;116(1):61-71.
461. Yang H, Wang C, Liu C, Chen H, Wu Y, Han J, et al. Evolution of the degradation mechanism of pure zinc stent in the one-year study of rabbit abdominal aorta model. *Biomaterials.* nov 2017;145:92-105.
462. Peng W, Chen J-X, Shan X-F, Wang Y-C, He F, Wang X-J, et al. Mg-based absorbable membrane for guided bone regeneration (GBR): a pilot study. *Rare Met.* 1 juin 2019;38(6):577-87.
463. Lin D-J, Hung F-Y, Lee H-P, Yeh M-L. Development of a novel degradation-controlled magnesium-based regeneration membrane for future guided bone regeneration (GBR) therapy. *Metals.* nov 2017;7(11):481.
464. Xin Y, Hu T, Chu PK. In vitro studies of biomedical magnesium alloys in a simulated physiological environment: a review. *Acta Biomater.* avr 2011;7(4):1452-9.
465. Thrivikraman G, Athirasala A, Twohig C, Boda SK, Bertassoni LE. Biomaterials for craniofacial bone regeneration. *Dent Clin North Am.* oct 2017;61(4):835-56.
466. Aprile P, Letourneur D, Simon-Yarza T. Membranes for guided bone regeneration: a road from bench to bedside. *Adv Healthc Mater.* 2020;9(19):2000707.
467. Nair LS, Laurencin CT. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog Polym Sci.* août 2007;32(8):762-98.

468. Li S, Vert M. Biodegradation of Aliphatic Polyesters. In: Scott G, ed. Degradable polymers: principles and applications. 2<sup>e</sup> éd. Dordrecht: Springer; 2002:71-131.
469. Annunziata M, Nastri L, Cecoro G, Guida L. The use of Poly-D,L-lactic Acid (PDLLA) devices for bone augmentation techniques: a systematic review. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem.* déc 2017;22(12):2214.
470. Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers.* sept 2011;3(3):1377-97.
471. Ikada Y, Tsuji H. Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. *Macromol Rapid Commun.* 2000;21(3):117-32.
472. Manavitehrani I, Fathi A, Badr H, Daly S, Negahi Shirazi A, Dehghani F. Biomedical applications of biodegradable polyesters. *Polymers.* janv 2016;8(1):20.
473. Zhang HY, Jiang HB, Ryu J-H, Kang H, Kim K-M, Kwon J-S. Comparing properties of variable pore-sized 3D-printed PLA membrane with conventional PLA Membrane for guided bone/tissue regeneration. *Mater.* mai 2019;12(10):1718.
474. Robert P, Mauduit J, Frank RM, Vert M. Biocompatibility and resorbability of a polylactic acid membrane for periodontal guided tissue regeneration. *Biomaterials.* avr 1993;14(5):353-8.
475. Pivsa-Art S, Tong-ngok T, Junngam S, Wongpajan R, Pivsa-Art W. Synthesis of poly(D-lactic acid) using a 2-steps direct polycondensation process. *Energy Procedia.* janv 2013;34:604-9.
476. Li Y, Liao C, Tjong SC. Synthetic biodegradable aliphatic polyester nanocomposites reinforced with nanohydroxyapatite and/or graphene oxide for bone tissue engineering applications. *Nanomater.* avr 2019;9(4):590.
477. Lundgren D, Sennerby L, Falk H, Friberg B, Nyman S. The use of a new bioresorbable barrier for guided bone regeneration in connection with implant installation. Case reports. *Clin Oral Implants Res.* sept 1994;5(3):177-84.
478. Zhang E, Zhu C, Yang J, Sun H, Zhang X, Li S, et al. Electrospun PDLLA/PLGA composite membranes for potential application in guided tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* janv 2016;58:278-85.
479. Annunziata M, Nastri L, Borgonovo A, Benigni M, Poli PP. Poly-D-L-lactic acid membranes for bone regeneration. *J Craniofac Surg.* juill 2015;26(5):1691-6.
480. de Santana RB, de Mattos CML, Francischone CE, Van Dyke T. Superficial topography and porosity of an absorbable barrier membrane impacts soft tissue response in guided bone regeneration. *J Periodontol.* juin 2010;81(6):926-33.
481. Rosen PS, Reynolds MA. Guided bone regeneration for dehiscence and fenestration defects on implants using an absorbable polymer barrier. *J Periodontol.* févr 2001;72(2):250-6.

482. Sun X, Xu C, Wu G, Ye Q, Wang C. Poly(lactic-co-glycolic acid): applications and future prospects for periodontal tissue regeneration. *Polymers*. juin 2017;9(6):189.
483. Stavropoulos A, Sculean A, Karring T. GTR treatment of intrabony defects with PLA/PGA copolymer or collagen bioresorbable membranes in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss). *Clin Oral Investig*. déc 2004;8(4):226-32.
484. Bouchard P, Giovannoli JL, Mattout C, Davarpanah M, Etienne D. Clinical evaluation of a bioabsorbable regenerative material in mandibular class II furcation therapy. *J Clin Periodontol*. juill 1997;24(7):511-8.
485. Schneider D, Weber FE, Grunder U, Andreoni C, Burkhardt R, Jung RE. A randomized controlled clinical multicenter trial comparing the clinical and histological performance of a new, modified polylactide-co-glycolide acid membrane to an expanded polytetrafluorethylene membrane in guided bone regeneration procedures. *Clin Oral Implants Res*. févr 2014;25(2):150-8.
486. Aldemir Dikici B, Dikici S, Reilly GC, MacNeil S, Claeysens F. A novel bilayer polycaprolactone membrane for guided bone regeneration: combining electrospinning and emulsion templating. *Mater*. août 2019;12(16):2643.
487. Hidalgo Pitaluga L, Trevelin Souza M, Dutra Zanotto E, Santocildes Romero ME, Hatton PV. Electrospun F18 bioactive glass/PCL-poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-membrane for guided tissue regeneration. *Mater*. mars 2018;11(3):400.
488. Ren K, Wang Y, Sun T, Yue W, Zhang H. Electrospun PCL/gelatin composite nanofiber structures for effective guided bone regeneration membranes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. sept 2017;78:324-32.
489. Padalhin AR, Thuy Ba Linh N, Ki Min Y, Lee B-T. Evaluation of the cytocompatibility hemocompatibility in vivo bone tissue regenerating capability of different PCL blends. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2014;25(5):487-503.
490. Klein R, Wurm FR. Aliphatic polyethers: classical polymers for the 21st century. *Macromol Rapid Commun*. juin 2015;36(12):1147-65.
491. Dahlin C, Johansson A, Hoffman M, Molenberg A. Early biocompatibility of poly (ethylene glycol) hydrogel barrier materials for guided bone regeneration. An in vitro study using human gingival fibroblasts (HGF-1). *Clin Oral Implants Res*. janv 2014;25(1):16-20.
492. Thoma DS, Dard MM, Hälgl G-A, Ramel CF, Hämmerle CHF, Jung RE. Evaluation of a biodegradable synthetic hydrogel used as a guided bone regeneration membrane: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. févr 2012;23(2):160-8.
493. Herten M, Jung RE, Ferrari D, Rothamel D, Golubovic V, Molenberg A, et al. Biodegradation of different synthetic hydrogels made of polyethylene glycol hydrogel/RGD-peptide modifications: an immunohistochemical study in rats. *Clin Oral Implants Res*. févr 2009;20(2):116-25.
494. Jung RE, Benic GI, Scherrer D, Hämmerle CHF. Cone beam computed tomography evaluation of regenerated buccal bone 5 years after simultaneous implant placement and

- guided bone regeneration procedures--a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(1):28-34.
495. Jung RE, Zwahlen R, Weber FE, Molenberg A, van Lenthe GH, Hammerle CHF. Evaluation of an in situ formed synthetic hydrogel as a biodegradable membrane for guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* août 2006;17(4):426-33.
496. Humber CC, Sándor GKB, Davis JM, Peel SAF, Brkovic BMB, Kim YD, et al. Bone healing with an in situ-formed bioresorbable polyethylene glycol hydrogel membrane in rabbit calvarial defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mars 2010;109(3):372-84.
497. Vierra M, Mau LP, Huynh-Ba G, Schoolfield J, Cochran DL. A lateral ridge augmentation study to evaluate a synthetic membrane for guided bone regeneration: an experiment in the canine mandible. *Clin Oral Implants Res.* janv 2016;27(1):73-82.
498. Jung RE, Hälg GA, Thoma DS, Hämmerle CHF. A randomized, controlled clinical trial to evaluate a new membrane for guided bone regeneration around dental implants. *Clin Oral Implants Res.* févr 2009;20(2):162-8.
499. Türkkan S, Pazarçeviren AE, Keskin D, Machin NE, Duygulu Ö, Tezcaner A. Nanosized CaP-silk fibroin-PCL-PEG-PCL/PCL based bilayer membranes for guided bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* nov 2017;80:484-93.
500. Florjanski W, Orzeszek S, Olchowy A, Grychowska N, Wieckiewicz W, Malysa A, et al. Modifications of polymeric membranes used in guided tissue and bone regeneration. *Polymers.* mai 2019;11(5):782.
501. Ahmed FE, Lalia BS, Hashaikeh R. A review on electrospinning for membrane fabrication: challenges and applications. *Desalination.* janv 2015;356:15-30.
502. Berton F, Porrelli D, Di Lenarda R, Turco G. A critical review on the production of electrospun nanofibres for guided bone regeneration in oral surgery. *Nanomater.* déc 2019;10(1):16.
503. Shim J-H, Jeong J-H, Won J-Y, Bae J-H, Ahn G, Jeon H, et al. Porosity effect of 3D-printed polycaprolactone membranes on calvarial defect model for guided bone regeneration. *Biomed Mater Bristol Engl.* déc 2017;13(1):015014.
504. Li X, Wang X, Zhao T, Gao B, Miao Y, Zhang D, et al. Guided bone regeneration using chitosan-collagen membranes in dog dehiscence-type defect model. *J Oral Maxillofac Surg.* févr 2014;72(2):304.e1-14.
505. Pajoumshariati S, Shirali H, Yavari SK, Sheikholeslami SN, Lotfi G, Mashhadi Abbas F, et al. GBR membrane of novel poly (butylene succinate-co-glycolate) co-polyester copolymer for periodontal application. *Sci Rep.* mai 2018;8(1):7513.
506. Domalik-Pyzik P, Morawska-Chochół A, Chłopek J, Rajzer I, Wrona A, Menaszek E, et al. Polylactide/polycaprolactone asymmetric membranes for guided bone regeneration. *E-Polym.* sept 2016;16(5):351-8.

507. Song C, Li S, Zhang J, Xi Z, Lu E, Zhao L, et al. Controllable fabrication of porous PLGA/PCL bilayer membrane for GTR using supercritical carbon dioxide foaming. *Appl Surf Sci.* avr 2019;472:82-92.
508. Chen S, Hao Y, Cui W, Chang J, Zhou Y. Biodegradable electrospun PLLA/chitosan membrane as guided tissue regeneration membrane for treating periodontitis. *J Mater Sci.* oct 2013;48(19):6567-77.
509. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol.* juin 2019;46 (Suppl 21):92-102.
510. Tang Z, Li X, Tan Y, Fan H, Zhang X. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics. *Regen Biomater.* févr 2018;5(1):43-59.
511. Rahaman MN, Day DE, Bal BS, Fu Q, Jung SB, Bonewald LF, et al. Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomater.* juin 2011;7(6):2355-73.
512. Zhang K, Zhao M, Cai L, Wang Z, Sun Y, Hu Q. Preparation of chitosan/hydroxyapatite guided membrane used for periodontal tissue regeneration. *Chin J Polym Sci.* juill 2010;28(4):555-61.
513. Fu L, Wang Z, Dong S, Cai Y, Ni Y, Zhang T, et al. Bilayer poly(lactic-co-glycolic acid)/nano-hydroxyapatite membrane with barrier function and osteogenesis promotion for guided bone regeneration. *Mater.* mars 2017;10(3):257.
514. Fraga AF, Filho E de A, Rigo EC da S, Boschi AO. Synthesis of chitosan/hydroxyapatite membranes coated with hydroxycarbonate apatite for guided tissue regeneration purposes. *Appl Surf Sci.* févr 2011;257(9):3888-92.
515. Moura NK de, Siqueira IAWB, Machado JP de B, Kido HW, Avanzi IR, Rennó ACM, et al. Production and characterization of porous polymeric membranes of PLA/PCL blends with the addition of hydroxyapatite. *J Compos Sci.* juin 2019;3(2):45.
516. Tu Y, Chen C, Li Y, Hou Y, Huang M, Zhang L. Fabrication of nano-hydroxyapatite/chitosan membrane with asymmetric structure and its applications in guided bone regeneration. *Biomed Mater Eng.* 2017;28(3):223-33.
517. Song JM, Shin SH, Kim YD, Lee JY, Baek YJ, Yoon SY, et al. Comparative study of chitosan/fibroin-hydroxyapatite and collagen membranes for guided bone regeneration in rat calvarial defects: micro-computed tomography analysis. *Int J Oral Sci.* juin 2014;6(2):87-93.
518. Hao J, Acharya A, Chen K, Chou J, Kasugai S, Lang NP. Novel bioresorbable strontium hydroxyapatite membrane for guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(1):1-7.
519. Li J, Zuo Y, Man Y, Mo A, Huang C, Liu M, et al. Fabrication and biocompatibility of an antimicrobial composite membrane with an asymmetric porous structure. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2012;23(1-4):81-96.

520. Chou J, Komuro M, Hao J, Kuroda S, Hattori Y, Ben-Nissan B, et al. Bioresorbable zinc hydroxyapatite guided bone regeneration membrane for bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* mars 2016;27(3):354-60.
521. Góes JC, Figueiró SD, Oliveira AM, Macedo A a. M, Silva CC, Ricardo NMPS, et al. Apatite coating on anionic and native collagen films by an alternate soaking process. *Acta Biomater.* sept 2007;3(5):773-8.
522. Castro VO, Fredel MC, Aragones Á, de Oliveira Barra GM, Cesca K, Merlini C. Electrospun fibrous membranes of poly (lactic-co-glycolic acid) with  $\beta$ -tricalcium phosphate for guided bone regeneration application. *Polym Test.* juin 2020;86:106489.
523. Kikuchi M, Koyama Y, Yamada T, Imamura Y, Okada T, Shirahama N, et al. Development of guided bone regeneration membrane composed of beta-tricalcium phosphate and poly (L-lactide-co-glycolide-co-epsilon-caprolactone) composites. *Biomaterials.* déc 2004;25(28):5979-86.
524. Won J-Y, Park C-Y, Bae J-H, Ahn G, Kim C, Lim D-H, et al. Evaluation of 3D printed PCL/PLGA/ $\beta$ -TCP versus collagen membranes for guided bone regeneration in a beagle implant model. *Biomed Mater Bristol Engl.* oct 2016;11(5):055013.
525. Shim J-H, Won J-Y, Sung S-J, Lim D-H, Yun W-S, Jeon Y-C, et al. Comparative efficacies of a 3D-printed PCL/PLGA/ $\beta$ -TCP membrane and a titanium membrane for guided bone regeneration in beagle dogs. *Polymers.* oct 2015;7(10):2061-77.
526. Chen Y-H, Tai H-Y, Fu E, Don T-M. Guided bone regeneration activity of different calcium phosphate/chitosan hybrid membranes. *Int J Biol Macromol.* avr 2019;126:159-69.
527. Linh NTB, Lee K-H, Lee B-T. Functional nanofiber mat of polyvinyl alcohol/gelatin containing nanoparticles of biphasic calcium phosphate for bone regeneration in rat calvaria defects. *J Biomed Mater Res A.* août 2013;101(8):2412-23.
528. Mota J, Yu N, Caridade SG, Luz GM, Gomes ME, Reis RL, et al. Chitosan/bioactive glass nanoparticle composite membranes for periodontal regeneration. *Acta Biomater.* nov 2012;8(11):4173-80.
529. Leal AI, Caridade SG, Ma J, Yu N, Gomes ME, Reis RL, et al. Asymmetric PDLA membranes containing Bioglass® for guided tissue regeneration: characterization and in vitro biological behavior. *Dent Mater.* avr 2013;29(4):427-36.
530. Lee H-H, Yu H-S, Jang J-H, Kim H-W. Bioactivity improvement of poly( $\epsilon$ -caprolactone) membrane with the addition of nanofibrous bioactive glass. *Acta Biomater.* mai 2008;4(3):622-9.
531. Sunandhakumari VJ, Vidhyadharan AK, Alim A, Kumar D, Ravindran J, Krishna A, et al. Fabrication and in vitro characterization of bioactive glass/nano hydroxyapatite reinforced electrospun poly( $\epsilon$ -caprolactone) composite membranes for guided tissue regeneration. *Bioeng.* juill 2018;5(3):54.

532. Nasajpour A, Ansari S, Rinoldi C, Rad AS, Aghaloo T, Shin SR, et al. A multifunctional polymeric periodontal membrane with osteogenic and antibacterial characteristics. *Adv Funct Mater.* 2018;28(3):1703437.
533. Münchow EA, Albuquerque MTP, Zero B, Kamocki K, Piva E, Gregory RL, et al. Development and characterization of novel ZnO-loaded electrospun membranes for periodontal regeneration. *Dent Mater.* sept 2015;31(9):1038-51.
534. Shao J, Yu N, Kolwijck E, Wang B, Tan KW, Jansen JA, et al. Biological evaluation of silver nanoparticles incorporated into chitosan-based membranes. *Nanomed.* nov 2017;12(22):2771-85.
535. Jin S, Li J, Wang J, Jiang J, Zuo Y, Li Y, et al. Electrospun silver ion-loaded calcium phosphate/chitosan antibacterial composite fibrous membranes for guided bone regeneration. *Int J Nanomed.* 2018;13:4591-605.
536. Chen P, Wu Z, Leung A, Chen X, Landao-Bassonga E, Gao J, et al. Fabrication of a silver nanoparticle-coated collagen membrane with anti-bacterial and anti-inflammatory activities for guided bone regeneration. *Biomed Mater Bristol Engl.* oct 2018;13(6):065014.
537. Rani S, Chandra RV, Reddy AA, Reddy BH, Nagarajan S, Naveen A. Evaluation of the antibacterial effect of silver nanoparticles on guided tissue regeneration membrane colonization--An in vitro study. *J Int Acad Periodontol.* juill 2015;17(3):66-76.
538. Liu X, He X, Jin D, Wu S, Wang H, Yin M, et al. A biodegradable multifunctional nanofibrous membrane for periodontal tissue regeneration. *Acta Biomater.* mai 2020;108:207-22.
539. Guo Y, Yu Y, Han L, Ma S, Zhao J, Chen H, et al. Biocompatibility and osteogenic activity of guided bone regeneration membrane based on chitosan-coated magnesium alloy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* juill 2019;100:226-35.
540. Pei B, Wang W, Dunne N, Li X. Applications of carbon nanotubes in bone tissue regeneration and engineering: superiority, concerns, current advancements, and prospects. *Nanomater.* oct 2019;9(10):1501.
541. Mei F, Zhong J, Yang X, Ouyang X, Zhang S, Hu X, et al. Improved biological characteristics of poly(L-lactic acid) electrospun membrane by incorporation of multiwalled carbon nanotubes/hydroxyapatite nanoparticles. *Biomacromolecules.* déc 2007;8(12):3729-35.
542. Seo S-J, Kim J-J, Kim J-H, Lee J-Y, Shin US, Lee E-J, et al. Enhanced mechanical properties and bone bioactivity of chitosan/silica membrane by functionalized-carbon nanotube incorporation. *Compos Sci Technol.* mai 2014;96:31-7.
543. Zhang Y, Bai Y, Yan B. Functionalized carbon nanotubes for potential medicinal applications. *Drug Discov Today.* juin 2010;15(11-12):428-35.
544. Zhang H, Wang J, Wang K, Xu L. A bilayered PLGA/multiwall carbon nanotubes/bacterial cellulose composite membrane for tissue regeneration of maxillary canine periodontal bone defects. *Mater Lett.* févr 2018;212:118-21.

545. De Marco P, Zara S, De Colli M, Radunovic M, Lazović V, Ettorre V, et al. Graphene oxide improves the biocompatibility of collagen membranes in an in vitro model of human primary gingival fibroblasts. *Biomed Mater Bristol Engl*. sept 2017;12(5):055005.
546. Zhang K-R, Gao H-L, Pan X-F, Zhou P, Xing X, Xu R, et al. Multifunctional bilayer nanocomposite guided bone regeneration Membrane. *Matter*. sept 2019;1(3):770-81.
547. Park KO, Lee JH, Park JH, Shin YC, Huh JB, Bae J-H, et al. Graphene oxide-coated guided bone regeneration membranes with enhanced osteogenesis: Spectroscopic analysis and animal study. *Appl Spectrosc Rev*. août 2016;51(7-9):540-51.
548. Fujihara K, Kotaki M, Ramakrishna S. Guided bone regeneration membrane made of polycaprolactone/calcium carbonate composite nano-fibers. *Biomaterials*. juill 2005;26(19):4139-47.
549. Nogueira LFB, Maniglia BC, Pereira LS, Tapia-Blácido DR, Ramos AP. Formation of carrageenan-CaCO<sub>3</sub> bioactive membranes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. janv 2016;58:1-6.
550. Cheng C-F, Lee Y-Y, Chi L-Y, Chen Y-T, Hung S-L, Ling L-J. Bacterial penetration through antibiotic-loaded guided tissue regeneration membranes. *J Periodontol*. sept 2009;80(9):1471-8.
551. He M, Jiang H, Wang R, Xie Y, Zhao C. Fabrication of metronidazole loaded poly ( $\epsilon$ -caprolactone)/zein core/shell nanofiber membranes via coaxial electrospinning for guided tissue regeneration. *J Colloid Interface Sci*. mars 2017;490:270-8.
552. Cheng C-F, Wu K-M, Chen Y-T, Hung S-L. Bacterial adhesion to antibiotic-loaded guided tissue regeneration membranes - a scanning electron microscopy study. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. janv 2015;114(1):35-45.
553. Budai-Szűcs M, Léber A, Cui L, Józó M, Vályi P, Burián K, et al. Electrospun PLA fibers containing metronidazole for periodontal disease. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:233-42.
554. Schkarpetkin D, Reise M, Wyrwa R, Völpel A, Berg A, Schweder M, et al. Development of novel electrospun dual-drug fiber mats loaded with a combination of ampicillin and metronidazole. *Dent Mater*. août 2016;32(8):951-60.
555. Reise M, Wyrwa R, Müller U, Zylinski M, Völpel A, Schnabelrauch M, et al. Release of metronidazole from electrospun poly(L-lactide-co-D/L-lactide) fibers for local periodontitis treatment. *Dent Mater*. janv 2012;28(2):179-88.
556. Bottino MC, Thomas V, Janowski GM. A novel spatially designed and functionally graded electrospun membrane for periodontal regeneration. *Acta Biomater*. janv 2011;7(1):216-24.
557. Kurtiş B, Unsal B, Cetiner D, Gültekin E, Ozcan G, Celebi N, et al. Effect of polylactide/glycolide (PLGA) membranes loaded with metronidazole on periodontal regeneration following guided tissue regeneration in dogs. *J Periodontol*. juill 2002;73(7):694-700.

558. Chang CY, Yamada S. Evaluation of the regenerative effect of a 25% doxycycline-loaded biodegradable membrane for guided tissue regeneration. *J Periodontol.* juill 2000;71(7):1086-93.
559. Zohar R, Nemcovsky CE, Kebudi E, Artzi Z, Tal H, Moses O. Tetracycline impregnation delays collagen membrane degradation in vivo. *J Periodontol.* août 2004;75(8):1096-101.
560. Batool F, Morand D-N, Thomas L, Bugueno IM, Aragon J, Irusta S, et al. Synthesis of a novel electrospun polycaprolactone scaffold functionalized with Ibuprofen for periodontal regeneration: an in vitro and in vivo study. *Mater. avr* 2018;11(4):580.
561. Farooq A, Yar M, Khan AS, Shahzadi L, Siddiqi SA, Mahmood N, et al. Synthesis of piroxicam loaded novel electrospun biodegradable nanocomposite scaffolds for periodontal regeneration. *Mater Sci Eng C.* nov 2015;56:104-13.
562. Debiais F. Traitements anti-résorptifs pour le traitement et la prévention des métastases osseuses. *Rev Rhum Monogr.* avr 2017;84(2):167-73.
563. van Oirschot BAJA, Jansen JA, van de Ven CJJM, Geven EJW, Gossen JA. Evaluation of collagen membranes coated with testosterone and alendronate to improve guided bone regeneration in mandibular bone defects in minipigs. *J Oral Maxillofac Res.* sept 2020;11(3):e4.
564. Zhu J, Ye H, Deng D, Li J, Wu Y. Electrospun metformin-loaded polycaprolactone/chitosan nanofibrous membranes as promoting guided bone regeneration membranes: preparation and characterization of fibers, drug release, and osteogenic activity in vitro. *J Biomater Appl.* avr 2020;34(9):1282-93.
565. Lee J, Lee YJ, Cho H, Kim DW, Shin H. The incorporation of bFGF mediated by heparin into PCL/gelatin composite fiber meshes for guided bone regeneration. *Drug Deliv Transl Res.* avr 2015;5(2):146-59.
566. Shim J-H, Yoon M-C, Jeong C-M, Jang J, Jeong S-I, Cho D-W, et al. Efficacy of rhBMP-2 loaded PCL/PLGA/ $\beta$ -TCP guided bone regeneration membrane fabricated by 3D printing technology for reconstruction of calvaria defects in rabbit. *Biomed Mater Bristol Engl.* nov 2014;9(6):065006.
567. Ho M-H, Chang H-C, Chang Y-C, Claudia J, Lin T-C, Chang P-C. PDGF-metronidazole-encapsulated nanofibrous functional layers on collagen membrane promote alveolar ridge regeneration. *Int J Nanomed.* 2017;12:5525-35.
568. Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. *Indian J Dent Res.* déc 2010;21(4):575-8.
569. Tayebi L, Rasoulianboroujeni M, Moharamzadeh K, Almela TKD, Cui Z, Ye H. 3D-printed membrane for guided tissue regeneration. *Mater Sci Eng C.* mars 2018;84:148-58.
570. Park JK, Yeom J, Oh EJ, Reddy M, Kim JY, Cho D-W, et al. Guided bone regeneration by poly(lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications. *Acta Biomater.* nov 2009;5(9):3394-403.

571. Eliezer M, Sculean A, Miron RJ, Nemcovsky C, Weinberg E, Weinreb M, et al. Hyaluronic acid slows down collagen membrane degradation in uncontrolled diabetic rats. *J Periodont Res.* déc 2019;54(6):644-52.
572. He Y, Jin Y, Wang X, Yao S, Li Y, Wu Q, et al. An antimicrobial peptide-loaded gelatin/chitosan nanofibrous membrane fabricated by sequential layer-by-layer electrospinning and electrospraying techniques. *Nanomater.* mai 2018;8(5):327.
573. Tsuchiya S, Ohmori M, Hara K, Fujio M, Ikeno M, Hibi H, et al. An experimental study on guided bone regeneration using a polylactide-co-glycolide membrane-immobilized conditioned medium. *Int J Oral Maxillofac Implants.* oct 2015;30(5):1175-86.
574. Fujioka-Kobayashi M, Caballé-Serrano J, Bosshardt DD, Gruber R, Buser D, Miron RJ. Bone conditioned media (BCM) improves osteoblast adhesion and differentiation on collagen barrier membranes. *BMC Oral Health.* juill 2016;17(1):7.
575. Tassi SA, Sergio NZ, Misawa MYO, Villar CC. Efficacy of stem cells on periodontal regeneration: systematic review of pre-clinical studies. *J Periodont Res.* oct 2017;52(5):793-812.
576. Iwasaki K, Komaki M, Yokoyama N, Tanaka Y, Taki A, Honda I, et al. Periodontal regeneration using periodontal ligament stem cell-transferred amnion. *Tissue Eng Part A.* févr 2014;20(3-4):693-704.

## Liste des illustrations

Figure 1 : Schéma de l'architecture du tissu osseux (2).....	14
Figure 2 : Schéma des différentes cellules du tissu osseux (4).....	15
Figure 3 : Schéma d'un ostéoclaste (10).....	16
Figure 4 : Le cycle de remodelage osseux (22).....	19
Figure 5 : Description selon « Nagle et Sears » de la résorption des maxillaires après extractions dentaires (32).....	21
Figure 6 : Représentation schématique, d'après Amler, des étapes de cicatrisation d'une alvéole osseuse après avulsion dentaire (35) .....	22
Figure 7 : Les différents composants du parodonte (42) .....	24
Figure 8 : Représentation des différents types cellulaires pouvant recoloniser la surface radiculaire (24).....	29
Figure 9 : Les lésions intra-osseuses (88).....	34
Figure 10 : Les lésions inter-radiculaires (97) .....	35
Figure 11 : Classification de Miller (109) .....	37
Figure 12 : Les lésions péri-apicales (113).....	38
Figure 13 : Perforation des tissus mous par une membrane non-résorbable (180).....	47
Figure 14 : Déhiscence ou nécrose du lambeau (180).....	47
Figure 15 : Exposition d'une membrane non-résorbable consécutive à l'apparition d'une déhiscence des tissus mous (187).....	48
Figure 16 : Formation d'un tissu exophytique (180) .....	49
Figure 17 : Les différentes classes de complications selon Fontana et al. ....	50
Figure 18 : Image d'une membrane ePTFE de 60µm vue en microscopie électronique à balayage (MEB) (78).....	55
Figure 19 : Exemples de membranes ePTFE Gore-Tex® .....	56
Figure 20 : Face texturée de la membrane dPTFE Cytoplast® .....	58
Figure 21 : Réépithélialisation après utilisation d'une membrane dPTFE (224) .....	58
Figure 22 : Structure d'une membrane Ti-PTFE (233).....	59

Figure 23 : Différentes formes de membranes Cytoplast® renforcées en titane (235).....	60
Figure 24 : Différents types de grilles de titane .....	61
Figure 25 : Membranes de titane micro-perforées FRIOS® BoneShield (Denstply Sirona) stabilisées à l'aide de clous de fixation FRIOS® (Dentsply Sirona) (266) .....	62
Figure 26 : Composition de la membrane Biobrane (278) .....	63
Figure 27 : Structure bicouche d'une membrane Bio-Gide® (Geistlich Pharma) vue en MEB (314).....	67
Figure 28 : Technologie Glymatrix (334).....	69
Figure 29 : Les trois phases obtenues après centrifugation du sang selon le procédé de fabrication du PRF (387) .....	72
Figure 30 : Préparation d'une membrane de soie à partir d'un cocon de vers à soie (448).....	76
Figure 31 : Les principaux polyesters aliphatiques utilisés comme matériaux pour les membranes .....	79
Figure 32 : Structure des nanotubes de carbone (543) .....	86

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs influençant l'apparition d'exposition de la plaie dans le cas de procédures d'augmentation osseuse (179) .....	52
---	----

## Liste des abréviations

3D	tridimensionnel
$\beta$ -TCP	bêta-tricalcium phosphate
<i>Aa</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
Ag	argent
AH	acide hyaluronique
AHSG	alpha-2-HS-glycoprotéine
A-PRF	<i>advanced platelet-rich fibrin</i>
ATBC	acétylcitrate de tributyle
BCP	phosphate de calcium biphasé
BMP-2	<i>bone morphogenetic protein 2</i>
BMU	unités multicellulaires de base
BSU	<i>basic structural unit</i>
CaCO <sub>3</sub>	carbonate de calcium
CB	cellulose bactérienne
CFAO	conception et fabrication assistées par ordinateur
CGF	<i>concentrated growth factors</i>
Co-Cr	cobalt-chrome
CSM :	cellules souches mésenchymateuses
DMLS	<i>direct metal laser sintering</i>
dPTFE	polytétrafluoroéthylène haute densité
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDC	1-ethyl-3- (dimethyl-aminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ePTFE	polytétrafluoroéthylène expansé
FC	facteur de croissance
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>
FGF-2	<i>basic fibroblast growth factor</i>
<i>Fn</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
HA	hydroxyapatite

IGF	<i>insuline-like growth factor</i>
L-PRF	<i>leucocyte- and platelet-rich fibrin</i>
MAC	membrane amnio-choriale
MC	milieu conditionné
MCB	membrane de cellulose bactérienne
MCh	membrane choriale
MDA	matrice dermique acellulaire
MEB	microscopie électronique à balayage
MEC	matrice extracellulaire
MGP	protéine matricielle Gla
MMP	métalloprotéases matricielles
MWCNT	nanotubes de carbone multifeuillets
NHS	N-hydroxysuccinimide
NMP	N-méthyl-2-pyrrolidone
PAM	peptide antimicrobien
PBS	poly(butylène succinate)
PCL	polycaprolactone
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PDLA	acide poly(D-lactique)
PDLLA	acide poly(D,L-lactique)
PDLSC	cellules souches du ligament parodontal
PEG	polyéthylène glycol
<i>Pg</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PGA	acide polyglycolique
PLA	acide polylactique
PLGA	acide poly(lactique-co-glycolique)
PLLA	acide poly(L-lactique)
PRF	<i>platelet-rich fibrin</i>
PTFE	polytétrafluoroéthylène
rhBMP-2	BMP-2 humain recombinant

ROG	régénération osseuse guidée
RTG	régénération tissulaire guidée
RTI	régénération tissulaire induite
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SC	sulfate de calcium
TCP	tricalcium phosphate
TGF- $\beta$	<i>transforming growth factor-beta</i>
Ti-dPTFE	dPTFE renforcé avec du titane
Ti-ePTFE	ePTFE renforcé avec du titane
Ti-PTFE	PTFE renforcé avec du titane
TRAP	phosphatase acide tartrate-résistante
UV	ultraviolet
ZnO	oxyde de zinc

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**  
-----

**Vu le Président du Jury,**

*Vu et permis d'imprimer*

**Vu le Doyen,**

**Pr Bernard GIUMELLI**

**GIRAULT (Marion).** – Les membranes en Odontologie : aspects fondamentaux. – 142 f. ; ill. ; tabl. ; 576 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2021)

**RESUME :**

En Odontologie, de nombreux phénomènes sont à l'origine de pertes tissulaires qui ne peuvent pas être entièrement compensées par le seul processus de cicatrisation. Face à ce problème, les thérapeutiques de régénération s'imposent comme des solutions fiables pour restaurer, au moins en partie, l'architecture du tissu osseux ou du parodonte. L'utilisation des membranes, comme moyen de mise en œuvre de ces thérapeutiques, est notamment très bien documentée et éprouvée.

Après avoir décrit les mécanismes biologiques qui sous-tendent les phénomènes responsables de pertes tissulaires et après avoir évoqué les grands principes sur lesquels s'appuient les thérapeutiques de régénération, cet ouvrage apporte une description minutieuse des modalités d'utilisation des membranes dans le cadre de thérapeutiques de régénérations tissulaire et osseuse guidées. Il propose également, au travers d'une classification, de déterminer les spécificités propres à chaque type de membranes, tout en mettant en avant les récentes innovations apportées à ces biomatériaux.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT :** Biomatériaux

**MOTS CLES MeSH :**

Résorption osseuse – Bone resorption

Régénération osseuse – Bone regeneration

Régénération tissulaire guidée – Guided tissue regeneration

Membranes – Membranes

Polymères – Polymers

Ingénierie tissulaire – Tissue engineering

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur SOUEIDAN A.

Directeur : Madame le Docteur JORDANA F.

Assesseur : Monsieur le Docteur VERNER C.

Assesseur : Monsieur le Docteur ALLIOT C.

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

17 rue du Général GOURAUD – 92190 MEUDON

marion\_girault@hotmail.fr