



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2011

THESE N° 2011 LYO 1D 069

T H È S E

Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 13 décembre 2011

Par

DIMASSI Oussama

Née le 7 novembre 1986, à Chenôve (21)

**INTERACTION BIOMATERIAUX/CELLULES A
L'INTERFACE OS/IMPLANT**

J U R Y :

M. MAGLOIRE Henry

Président

Mme. BARSOTTI Odile

Assesseur

Mme. GRITSCH Kerstin

Assesseur

Mme. NOHARET Renaud

Assesseur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	M. le Docteur A. BONMARTIN
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. le Professeur J.F. MORNEX
Vice-Président du Conseil des Etudes et de Vie Universitaire	M. le Professeur D. SIMON
Directeur Général des Services	M. A. HELLEU

SECTEUR SANTE

Comité de Coordination des Etudes Médicales	Président : M. le Professeur F.N. GILLY
Faculté de Médecine Lyon Est	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux	Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. le Professeur F. LOCHER
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Professeur P. FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. le Professeur F. GIERES
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. le Professeur C. COLLIGNON
Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 Conférences	Directeur : M. C. COULET, Maître de
Ecole Polytechnique Universitaire de l'Université Lyon 1	Directeur : M. P. FOURNIER
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. le Professeur JC. AUGROS
Institut Universitaire de Formation des Maîtres Conférences De l'Académie de Lyon (IUFM)	Directeur : M. R. BERNARD, Maître de
Observatoire de Lyon Directeur de Recherche CNRS	Directeur : M. B. GUIDERDONI,
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT

U.F.R. D'ODONTOLOGIE DE LYON

Doyen : M. Denis BOURGEOIS, Professeur des Universités
Vice-Doyen : Mme Dominique SEUX, Professeure des Universités

SOUS-SECTION 56-01 :
des Universités :
Maître de Conférences :

PEDODONTIE Professeur
M. Jean-Jacques MORRIER
M. Jean-Pierre DUPREZ

SOUS-SECTION 56-02 :
Maîtres de Conférences :

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE
M. Jean-Jacques AKNIN,
Mme Sarah GEBEILE-CHAUTY,
M. Laurent MORGON, Mme Claire PERNIER,
Mme Monique RABERIN

SOUS-SECTION 56-03 :
Professeur des Universités
Maître de Conférences

**PREVENTION - EPIDEMIOLOGIE
ECONOMIE DE LA SANTE - ODONTOLOGIE LEGALE**
M. Denis BOURGEOIS
M. Bruno COMTE

SOUS-SECTION 57-01 :
Professeur des Universités Emérite :
Maîtres de Conférences :

PARODONTOLOGIE
M. Jacques DOURY
M. Bernard-Marie DURAND, Mme Kerstin GRITSCH
M. Pierre-Yves HANACHOWICZ,
M. Philippe RODIER, Mme Christine ROMAGNA

SOUS-SECTION 57-02 :
Professeur des Universités
Maître de Conférences :

**CHIRURGIE BUCCALE - PATHOLOGIE ET
THERAPEUTIQUE ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION**
M. Jean-Loup COUDERT
Mme Anne-Gaëlle CHAUX-BODARD,
M. Thomas FORTIN,
M. Jean-Pierre FUSARI

SOUS-SECTION 57-03 :
Professeurs des Universités :
Maîtres de Conférences :

SCIENCES BIOLOGIQUES
M. Henry MAGLOIRE, M. J. Christophe FARGES
Mme Odile BARSOTTI, M. Christian RIBAUUX,
Mme Béatrice RICHARD, Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE

SOUS-SECTION 58-01 :
Professeur des Universités :
Maîtres de Conférences :

ODONTOLOGIE CONSERVATRICE - ENDODONTIE
M. Pierre FARGE, Mme Dominique SEUX
Mme Marion LUCCHINI, M. Thierry SELLI, M. Cyril VILLAT

SOUS-SECTION 58-02 :
Professeurs des Universités :
Maîtres de Conférences :

PROTHESE
M. Guillaume MALQUARTI, Mme Catherine MILLET
M. Christophe JEANNIN, M. Renaud NOHARET, M. Gilbert VIGUIE,
M. Stéphane VIENNOT, M. Bernard VINCENT

SOUS-SECTION 58-03 :
Professeur des Universités :
Maîtres de Conférences :

**SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES
OCCLUSODONTIQUES, BIOMATERIAUX, BIOPHYSIQUE,
RADIOLOGIE**
M. Olivier ROBIN
M. Patrick EXBRAYAT, Mme Brigitte GROSGOGEAT,
Mme Sophie VEYRE-GOULET

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur MAGLOIRE Henry
Professeur des Universités à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Praticien-Hospitalier
Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Habilité à Diriger des Recherches

Nous vous remercions d'avoir dirigé ce travail et de
l'honneur que vous nous faites en présidant notre jury de thèse.

Votre investissement pour la recherche et votre humilité sont un
exemple pour nous tous.

Ce travail se veut le témoignage de notre profonde reconnaissance
et de notre respect.

A Madame le docteur BARSOTTI Odile

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Lyon I

Habilitée à Diriger des Recherches

Nous vous remercions de votre présence dans notre jury.

Nous sommes extrêmement reconnaissants pour la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve quand votre aide fut nécessaire.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de nos remerciements.

A Madame le docteur GRITSCH Kerstin

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Lyon I

Nous vous remercions de votre présence dans notre jury.

Voyez dans ce travail l'expression de notre profonde gratitude pour votre encadrement et votre patience durant nos vacations de parodontologie.

A Monsieur le docteur NOHARET Renaud
Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon
Ancien Interne en Odontologie
Docteur en Chirurgie Dentaire

Nous vous remercions de votre présence dans notre jury.

Que ce travail témoigne de notre reconnaissance pour votre aide,
votre gentillesse, et l'enseignement de qualité que vous nous avez
fourni durant nos années d'études.

Table des matières

I	Introduction	1
II	PARAMETRES DE FORMATION DE L'INTERFACE OS/IMPLANT	2
II.1	Définition de l'ostéointégration	2
II.2	Influence de l'os	2
II.2.1	Influence de la qualité osseuse sur l'ostéointégration	2
II.2.2	Evaluation de la qualité osseuse	5
II.2.3	Classification des types osseux.....	6
II.3	Influence de la forme de l'implant	7
III	MATERIAUX, SURFACE ET OSTEOINTEGRATION.....	11
III.1	Influence du Type de matériaux (titane pur, alliage, zircono...)	11
III.1.1	Titane et alliages.....	11
III.1.2	Passivation du titane	12
III.1.3	La Zircono	13
III.1.3.1	Zircono vs Titane.....	14
III.1.3.1.1	Résistance à la corrosion.....	14
III.1.3.1.2	Etats de surface	15
III.1.3.1.3	Composition	16
III.2	Les différents états de surface	16
III.2.1	Moyens d'études et d'exploration des états de surface	18
III.2.1.1	Définition de la surface implantaire	19
III.2.1.2	Moyens d'étude de la surface implantaire.....	19
III.2.1.2.1	Moyens d'exploration et d'étude de la composition des surfaces	19
III.2.1.2.2	Modifications de surface: imprégnation, enrobement, pollution	21
III.2.1.2.3	Etude de la topographie.....	23
III.2.1.2.4	Quantification des états de surface	24
III.2.2	Caractéristiques physiques des états de surface	26
III.2.2.1.1	Echelle microscopique.....	28
III.2.2.1.2	Echelle nanoscopique.....	30
III.2.2.1.2.1	Caractéristiques des structures nanométriques	30
III.2.2.1.2.2	méthodes de modification des surfaces à l'échelle nanoscopique.....	31

III.2.2.2	Catégorisation des états de surface	34
III.2.2.2.1	Surface lisse	34
III.2.2.2.2	Surfaces poreuses vs rugueuses.....	35
III.2.2.2.2.1	Supériorité des surfaces poreuses	37
III.2.2.2.2.2	Diamètre idéal des pores des surfaces poreuses.....	39
IV	L'INTERFACE OS/IMPLANT	40
IV.1	Néoformation osseuse à l'interface	40
IV.1.1	Rappel histo-physiologique du remodelage osseux.....	40
IV.1.2	Cicatrisation osseuse péri-implantaire (formation du caillot primaire, puis matrice collagénique synthétisée par les fibroblastes, stabilité primaire)	42
IV.1.3	Ostéogénèse à distance et de contact	43
IV.1.4	Quel type de tissu dur à la surface de l'implant ?.....	46
IV.2	Minéralisation de l'interface os/implant.....	47
IV.2.1	Méthode d'évaluation de la minéralisation (sur le plan purement minéral).....	47
IV.2.2	Minéralisation de la matrice extra-cellulaire	49
IV.3	Colonisation cellulaire de la surface implantaire	52
IV.3.1	Initiation de la réponse cellulaire	52
IV.3.1.1	Le rôle des macrophages.....	52
IV.3.1.2	L'influence de la procédure chirurgicale	53
IV.3.1.3	Intervention de la réponse immunitaire adaptative	54
IV.3.2	Rôle des facteurs de croissance	55
IV.3.3	Adsorption et rôle des protéines.....	57
IV.4	Interaction surface implantaire / cellules en fonction du type de surface	58
IV.4.1	Amélioration de la surface par incorporation de phases inorganiques :.....	59
IV.4.2	Amélioration de la surface par incorporation de peptides bio actifs :.....	63
IV.4.2.1	Rôle du peptide bioactif RGD :	65
IV.4.2.2	Les autres peptides d'adhésion :	66
IV.4.2.3	La présentation des peptides :	68
IV.4.2.4	Incidence des peptides bioactifs sur l'état de surface :	70
IV.4.3	Interaction entre cellules et motifs à l'échelle nanométrique :.....	72
V	EFFET PHYSIO-MECHANIQUES DE LA MISE EN CHARGE ET SON INCIDENCE SUR LE COMPORTEMENT CELLULAIRE	79
V.1	La mise en charge immédiate.....	79
V.2	Remaniement osseux après mise en charge des implants	86

VI	COMPARAISON PERI-IMPLANTITE / PARODONTITE ET INFLUENCE DE L'ETAT DE SURFACE	86
VI.1	Microbiologie des péri-implantites	87
VI.2	Différence de flore en fonction du type d'implant ou de l'importance de l'édentement	89
VI.3	Facteurs de risque	89
VI.4	Evolution de la péri-implantite.....	90
VI.4.1	Progression parodontite vs péri implantite.....	90
VI.4.2	Influence de la surface sur la progression de la péri-implantite	91
VI.5	Thérapie et influence de la surface	92
VII	CONCLUSION.....	94
VIII	BIBLIOGRAPHIE	95
IX	TABLE DES ILLUSTRATIONS	108

I Introduction

La modification de la topographie et de la chimie de surface des implants dentaire est un domaine en constante innovation et le principal moyen par lequel on peut interagir avec le milieu cellulaire afin d'améliorer ou d'accélérer l'ostéointégration.

Ces modifications sont très variées quant à leur nature exacte. Souvent plusieurs modifications (physiques, chimiques) sont présentes sur une même surface. Le but de cette thèse est de lister ces différentes modifications, d'évaluer leur apport en terme d'ostéointégration ainsi que leur incidence sur le comportement cellulaire tant dans la phase de cicatrisation osseuse, que lors des processus pathologiques comme les péri-implantites.

II PARAMETRES DE FORMATION DE L'INTERFACE OS/IMPLANT

II.1 Définition de l'ostéointégration

L'ostéointégration des implants a été initialement définie par Branemark et coll. en 1977 comme un contact direct entre os et implant, et plus tard redéfinie sur une fonction plus basique comme un contact direct os-implant après mise en charge. Il s'agit d'un terme dont la définition n'est pas encore précise et qui est toujours en évolution.

II.2 Influence de l'os

II.2.1 Influence de la qualité osseuse sur l'ostéointégration

Une mauvaise qualité osseuse est un facteur d'échec implantaire, mais pas le plus important. Les propriétés osseuses sont directement reliées à la composition minérale de la matrice extracellulaire de l'os adjacent. Les implications en implantologie sont lourdes : premièrement, la géométrie micro et macroscopique de l'implant, deuxièmement l'insertion de l'implant, conditionnée par la préparation du lit implantaire. Finalement la qualité osseuse influence les micromouvements de l'implant et donc les modalités de sa mise en charge.

La minéralisation de l'os est un aspect déterminant de sa typologie mais également un paramètre de première importance dans la stabilité des implants avant ou après leur mise en charge. L'os peut être considéré comme un matériau composite de tissu mou renforcé par du minéral, développant des propriétés de rigidité et d'élasticité.

L'os est composé d'une variété de cellules et d'une matrice organique renforcée par des minéraux, principalement du calcium et du phosphore sous forme d'hydroxyapatite. Cellules, matrices et minéraux sont connectés ensemble d'une certaine manière qui confère à l'os des propriétés physiques et biologiques uniques.

Morphologiquement il y a 2 types d'os, avec structures et composition différentes : os cortical et spongieux. Ces 2 types d'os interagissent de manière différente avec les implants.

La structure de la couche corticale et le système trabéculaire sont optimisés pour le transfert des charges à travers l'os par un retour dynamique entre la perception de charge des cellules et leur réaction cellulaire ultérieure. Ces 2 tissus différents par leurs propriétés structurales et histologiques, aboutissent à des fonctions spécifiques.

L'os cortical a une fonction mécanique et protectrice tandis que l'os médullaire a un rôle plutôt métabolique et intervient dans l'homéostasie du calcium. Ces aspects structuraux et métaboliques sont en relation étroite avec la composition de la matrice extracellulaire à l'interface implantaire.

Un os de mauvaise qualité aboutit à d'importantes contraintes à l'interface os/implant ainsi qu'à un stress mécanique à l'apex. Inversement plus un os sera dense, plus il offrira un ancrage bi cortical, et meilleure sera la répartition des forces. (Joos U et coll. 2006)

Il n'y a pas de consensus sur une définition de la qualité de la densité osseuse. Néanmoins, plusieurs paramètres d'appréciations reviennent comme la répartition entre os cortical et trabéculaire, l'épaisseur de la corticale, la densité des trabécules et leur degré de minéralisation.

La densité osseuse varie selon les sites. Selon Esposito et coll. (1998), la mandibule a, en règle générale une corticale plus dense que le maxillaire, chez qui la corticale diminue d'épaisseur, et l'os trabéculaire devient de plus en plus poreux. Au niveau de la mandibule, Misch et coll. (1999), indiquent des propriétés mécaniques différentes selon les zones de la mandibule. La zone antérieure possède un os trabéculaire de haute densité, ainsi qu'une plus grande résistance à la compression et plus d'élasticité.

Les sites mandibulaires présentent un taux de succès implantaire supérieur aux sites maxillaires. Plus l'os est de qualité médiocre, plus le taux de survie des implants diminue. Ceci est notamment dû au fait que la qualité osseuse influence la stabilité primaire, qui elle-même influence le pronostic de réussite.

II.2.2 Evaluation de la qualité osseuse

L'analyse histomorphométrique : méthode du gold standard

Des coupes osseuses fines sont réalisées. Déshydratées, puis colorées au méthacrylate de méthyle elles sont passées à l'analyseur d'image, qui permet de mesurer différents paramètres :

- La quantité de tissu osseux (pourcentage d'os cortical, trabéculaire...)
- L'organisation tri dimensionnelle (épaisseur, nombre et distance entre les travées)
- La formation osseuse (mesurée par un marquage supplémentaire à la tétracycline) et la résorption osseuse (mesurée par le nombre d'ostéoclastes)

La tomographie assistée par ordinateur (TAO) :

Cette technique utilisée initialement dans le diagnostic de l'ostéoporose n'a commencé à être testée que récemment au niveau de la région maxillo-faciale (*Maki et coll. 1997*). Il existe maintenant des moyens d'analyse tomographiques (Cone Beam Computed Tomography) spécialement calibrés en fonction des spécificités du complexe maxillo-facial (*Iwashita, 2000*).

II.2.3 Classification des types osseux

1-Classification de Misch

Misch, en 1990, développe une catégorisation basée sur la densité osseuse évaluée par histomorphométrie :

- D1 : Os cortical dense (ex ; symphyse mentonnière)
- D2 : Crête osseuse épaisse constituée d'un os cortical dense { poreux entourant un os trabéculaire présentant de larges trabéculations.
- D3 : Crête osseuse fine constituée d'un os cortical poreux entourant un os trabéculaire présentant de fines trabéculations peu denses.
- D4 : Os trabéculaire présentant de fines trabéculations.

2-Classification de Lekholm et Zarb

Lekholm et Zarb, 1985, ont classé l'os en 4 catégories à partir de leur aspect radiologique :

- Type I : l'os est composé presque entièrement d'os compact et homogène

- Type II : une couche épaisse d'os compact entoure de l'os spongieux dense
- Type III : une fine couche d'os cortical entoure de l'os spongieux dense
- Type IV : une fine couche corticale entoure de l'os spongieux de faible de densité.

II.3 Influence de la forme de l'implant

L'ostéointégration des implants dépend de plusieurs facteurs comme la porosité, le degré de micro mouvements de l'implant, la présence et l'importance du vide entre os et implant au moment du placement. Mis en place avec pression dans la cavité chirurgicale l'implant aura une moindre mobilité et le vide entre os et implant s'en trouvera diminué.

Principes directeurs à respecter pour faciliter l'ostéointégration :
(art16)

- La forme de l'implant doit aider à gagner en stabilité primaire.
- L'implant doit permettre la transmission des forces en compatibilité avec les propriétés biomécaniques de l'os, sans entraîner de micro fractures de la matrice osseuse minéralisée.

- Les implants doivent être posés en contact intime avec l'os au moment de l'insertion. Pour cette raison, il faut éviter de «sur préparer» la cavité chirurgicale.

Ces 3 impératifs abordent l'aspect physique de l'implantation, sans considérer le côté biologique de l'os. De ce point de vue, la forme de l'implant est primordiale.

Au cours de la dernière décennie certaines formes d'implants se sont imposées. On remarque une convergence vers les implants paraboliques (= convergent et non cylindrique) et filetés, on voit aussi apparaître des implants à bout mousse à l'apex pour protéger les organes nobles.

Les spires sont des structures macroscopiques qui permettent un verrouillage mécanique avec un contact intime de l'implant dans l'os. Les implants filetés peuvent être insérés dans l'os soit par vissage si les spires sont auto taraudantes, soit par une préparation adaptée du lit implantaire. Des analyses histologiques montrent que lors de leur mise en place, les implants auto taraudants ont davantage de contact osseux au niveau crestal que les implants non auto taraudants.

Plusieurs études expérimentales montrent que la stabilité primaire obtenue dépend en grande partie de la relation géométrique entre l'implant et le lit chirurgical préparé. La raison pour laquelle on peut obtenir un contact intime entre l'os et l'implant dès l'insertion, est basée sur le fait que l'os cortical a une élasticité de 5%. Pour l'os médullaire, cette élasticité est encore supérieure.

En accompagnant l'insertion de l'implant par une extension des corticales, tout en restant en deçà de ce niveau, on peut assurer un contact direct entre l'implant et la matrice minérale osseuse. Le diamètre de préparation du lit implantaire doit donc être légèrement inférieur au diamètre de l'implant. Lors de la pose, une légère expansion de l'os minéralisé se produit, l'implant se retrouve en contact direct avec l'os et ce sur une grande surface. Le remodelage osseux s'en retrouve augmenté, et de l'os nouvellement créé prendra place à l'interface.

Des études expérimentales montrent qu'une conception réfléchie des implants aboutit à une réponse positive des tissus. Une évaluation histologique des implants paraboliques comparés aux implants cylindriques montre chez ces derniers un hiatus important avec l'os, au niveau crestal.

Une excellente adaptation osseuse à la surface du titane a été observée au niveau ultra structural après insertion d'implants paraboliques auto taraudants dans des clavicules par (Sowden & Schmitz 2002). Avec ou sans mise en charge immédiate, l'étude histologique à long terme montre que l'os autour des implants a été maintenu dans les deux situations.

Par opposition, si l'implant est inséré dans un lit chirurgicalement « sur préparé », ou si la condensation osseuse autour de l'implant est obtenue par la méthode de l'ostéotome, sans solliciter l'élasticité osseuse, la stabilité primaire s'en trouvera diminuée. Cela a été mis en évidence par de récentes études sur la survenue de micro fractures dans l'os péri implantaire. L'observation d'un contact os/implant élevé sous de telles circonstances n'est pas accompagnée par une amélioration de la stabilité, montrant que la manière d'obtenir le contact

os/implant est elle-même un facteur de prédiction de l'ostéo intégration. (*Joos U et coll. 2006*)

Une des principales qualités requises pour un implant sur le plan macroscopique est qu'il soit fileté, voir fileté et auto taraudant à la fois.

Parmi les avantages de cette propriété, on trouve :

- Une augmentation de la stabilité primaire
- La création de larges espaces pour la croissance osseuse entre les spires
- Une meilleure adaptation biomécanique. En effet, l'os répond de manière favorable aux forces compressives, mais pas aux forces de cisaillement.

Concernant ce dernier point, à savoir la contribution des spires de filetage à la transmission des forces à l'os, les designs récents continuent d'évoluer pour diminuer les forces de cisaillement, en augmentant le nombre de spires tout en diminuant la taille et la contribution de chaque spire. Il y a donc plus de spires par unité de surface sur l'implant dont la surface d'ostéo intégration et finalement l'ancrage se retrouve augmenté. Cet avantage est particulièrement utile pour les implants courts. (*Stanford CM et coll. 2010*)

Une bonne ostéointégration se prépare dès la phase chirurgicale, par des paramètres simples mais importants comme la forme de l'implant et la préparation du lit chirurgical. La qualité de l'os joue un rôle important, un os peu dense étant de moins bon pronostique. A l'image de la cicatrisation primaire de deux berges muqueuses qui cicatrisent d'autant mieux que l'espace entre elles est réduit, l'implant s'ostéointégrera d'autant mieux que le

hiatus avec l'os sera faible, d'où l'intérêt de placer les implants en compression dans la cavité.

III MATERIAUX, SURFACE ET OSTEOINTEGRATION

III.1 Influence du Type de matériaux (titane pur, alliage, zirconium...)

III.1.1 Titane et alliages

La découverte de la biocompatibilité du titane a mené certains auteurs à étudier ses propriétés de surface comme la composition chimique, la micro et macrostructure, l'asepsie ainsi que l'interaction du titane avec les biomolécules.

La biocompatibilité du titane est due principalement à deux propriétés :

- Son excellente résistance à la corrosion, limitant la quantité d'ions titane relargués dans les tissus.
- Son innocuité biologique, ou l'absence d'influence du titane sur les tissus biologiques. (*Alves SF et coll. 2009*)

Le titane pur est le biomatériau qui présente les meilleures propriétés de biocompatibilité et de résistance à la corrosion. Il est de ce fait le matériau le plus utilisé pour la fabrication des implants. (*Brentel AS et coll. 2006*)

Les 2 matériaux implantaires les plus utilisés sont le titane et la zircone.

Le titane est le plus souvent utilisé en grade 4 et 5.

Le grade 4 correspond au titane pur, avec moins de 1% d'impuretés (fer et oxygène).

Le Ti grade 5, encore appelé Ti-6Al-4V incorpore 6% d'aluminium et 4% de vanadium, montre une solidité supérieure au grade 4.

Les implants zircone sont actuellement réalisés soit en oxyde d'ittrium-polycristaux de zircone tétragonaux stabilisés (Y-TZP) ou en oxyde d'ittrium-zircone partiellement stabilisé (Y-PSZ). (*Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010*)

III.1.2 Passivation du titane

Dans le cas du titane, sa surface est couverte d'oxyde de titane, qui se forme dès que le titane entre en contact avec des molécules d'oxygène. Le titane peut former différents oxydes, le dioxyde de titane (TiO_2) étant le plus répandu en raison de sa forte susceptibilité électrique. (*Alves SF et coll. 2009*)

La forte biocompatibilité du titane est due en partie à la couche stable et protectrice d'oxyde, qui aide à la connexion entre la matrice extracellulaire et la surface implantaire.

Le trauma chirurgical survenant durant l'implantation produit un stress oxydatif, avec une surproduction de radicaux libres et de dérivés oxygénés à la surface du titane, aboutissant à un épaissement de la couche de dioxyde de titane (TiO_2) à la surface du titane. Les ions calcium et phosphore de la matrice osseuse sont ensuite incorporés dans la couche poreuse de TiO_2 , donnant une

dimension dynamique à la couche de TiO_2 . En revanche, la contamination ou la destruction de la couche de TiO_2 mène à une perte pathologique d'ostéointégration appelée péri-implantite. *(Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010)*

Chez la plupart des implants, la couche de TiO_2 varie de 10 à 100nm et peut atteindre quelques micromètres chez les implants anodisés. Dans le système de classification présenté ici, la surface sera définie comme la couche de 100 nm d'épaisseur superficielle de l'implant.

Les effets biologiques à la surface du titane sont principalement liés à l'architecture de la couche de TiO_2 . Les implants avec une couche épaisse de TiO_2 comme les implants anodisés, présentent une forte réponse osseuse ; ils augmentent la précipitation de matrice minérale sur la surface de l'implant. Cependant les modifications chimiques réalisées actuellement sur les implants peuvent aussi induire une forte réponse osseuse. *(Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010)*

III.1.3 La Zircon

En plus des implants en titane on trouve aussi sur le marché des implants en zircon. La zircon (dioxyde de zircon, ZrO_2) est un oxyde de métal bio inerte non résorbable qui offre des propriétés mécaniques supérieures aux autres biomatériaux céramiques. La zircon présente de surcroît une bonne stabilité chimique et dimensionnelle ainsi qu'une résistance et une dureté très satisfaisantes.

Le TZP (*Tetragonal zirconia polycrystals*) est utilisé pour la fabrication de tête de fémur et de prothèses de hanche depuis la fin des années 80. En raison de la couleur blanchâtre de la zirconie, de son excellente biocompatibilité et de ses propriétés mécaniques, il pourrait être utilisé en dentisterie. Il est couramment utilisé pour la réalisation de bridges, couronnes, chapes pour céramiques etc... La zirconie s'impose donc comme un matériau alternatif au titane pour la réalisation d'implants. (Deprich R et coll. 2008)

III.1.3.1 Zirconie vs Titane

III.1.3.1.1 Résistance à la corrosion

Le titane possède une résistance à la corrosion supérieure en raison de sa couche de passivation, néanmoins, on a déjà rapporté plusieurs cas d'accumulation de titane dans les organes internes et les ganglions lymphatiques après pose d'implants. Des effets secondaires en rapport avec la galvanisation du titane par contact avec la salive ou des ions fluorures ont aussi été décrits. Bien que l'allergie au titane soit très rare, des sensibilisations cellulaires ont déjà été démontrées. Mais en réalité le principal inconvénient du titane reste sa couleur grise, et le préjudice esthétique qui en résulte en cas de déchaussement.

III.1.3.1.2 Etats de surface

Des expérimentations sur les animaux et différents reports de cas cliniques ont montré que l'ostéo-intégration des implants zircone est similaire aux implants titane, ce qui montre que la zircone est un matériau approprié pour les implants.

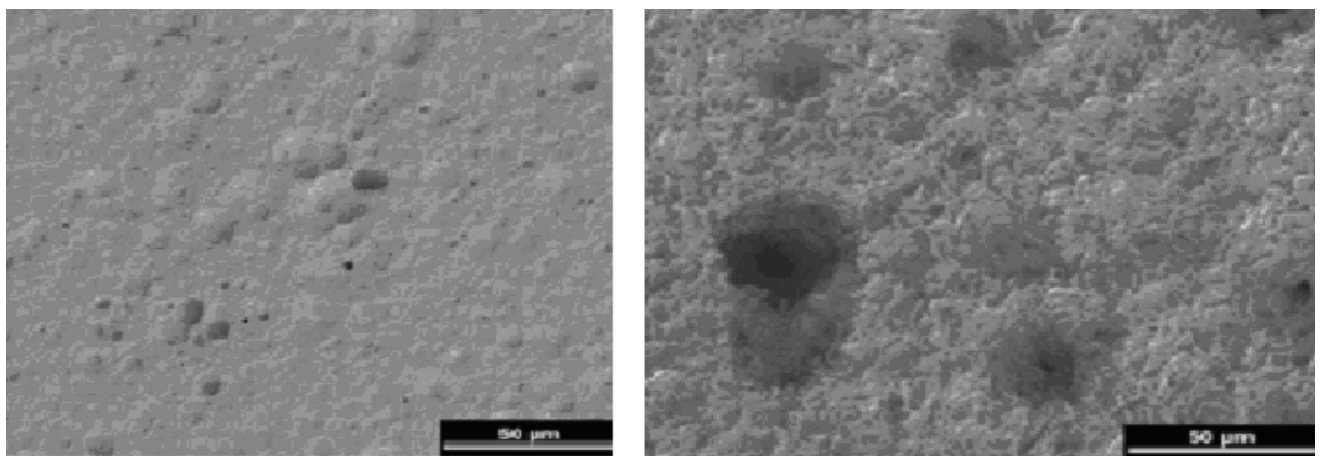


Fig. 1 :Image en microscopie électronique (grossissement 500fois) de deux surfaces, une en zircone à gauche et l'autre en titane à droite. On remarque que la surface titane est nettement plus irrégulière, avec des pores et des sillons nombreux et de dimensions différentes.

Une étude de Rita Deprich et coll. (2008), compare la prolifération in vitro d'ostéoblastes bovins sur une surface de zircone et de titane toute deux mordancées à l'acide.

L'analyse des surfaces au microscope électronique montre, que bien qu'ayant subi les même traitements, la surface de titane est plus rugueuse avec plus de pores de différentes tailles distribués régulièrement sur toute la surface. En comparaison, la surface de la zircone est plus lisse avec très peu de pores.

La majorité des études corroborent la supériorité de la bio intégration du titane sur les autres matériaux. D'autres études montrent que l'ultrastructure osseuse est la même que l'implant soit en titane ou en zircone. (*Hoffmann O et coll. 2008*)

III.1.3.1.3 Composition

L'analyse aux rayons X de la composition des matériaux montre que le titane utilisé est composé de titane, d'oxygène et de traces de silice et de carbone. La Zircone est composée de zirconium (Zr) et d'oxygène (O), du hafnium (Hf) est aussi fréquemment associé au ZrO_2 . (*Deprich R et coll. 2008*)

III.2 Les différents états de surface

La classification des états de surface implantaire n'est pas chose aisée. Même pour un spécialiste, il n'est pas évident de comprendre exactement les caractéristiques de surface décrites dans une publication, principalement en raison du manque de moyens standardisés d'évaluation et de l'absence d'une terminologie qui fasse consensus concernant la description des caractéristiques de surface de l'implant.

La caractérisation précise des états de surface est un pré requis indispensable pour évaluer et comparer les résultats obtenus. La plupart des paramètres de surface peuvent être caractérisés facilement en utilisant des méthodes

d'analyse standardisées comme la spectroscopie, la microscopie électronique et l'interférométrie. Une terminologie claire devra être définie, nous permettant de classer les caractéristiques de surface d'un implant donné par sa structure chimique et physique, indépendamment du processus de production.

(Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010)

Level of characterization			Characteristics and their definitions.		Tools required for characterization and suggested guidelines.
Type	Code	Definition	Code	Definition	
Chemical	Core	Core material	G4Ti G5Ti YTZP YPSZ PSHA	Commercially Pure Grade 4 Titanium Ti-6Al-4V Grade 5 Titanium Yttria-stabilized Tetragonal Zirconia Polycrystals Yttria-Partially Stabilized Zirconia Plasma-Sprayed Hydroxy-Apatite (thick coating)	1/ XPS for accurate atomic composition, on a 300 µm diameter round area. 2/ AES for in-depth elemental profiling down to 100nm deep. Two acquisitions, on a peak and in a valley of the microtopography. 3/ EDX probe for chemical identification of structures observed during morphology examination with SEM.
	Mod	Modification	X-RI X-LI X-HI X-CC X-DC X-SC OPol X-IPol	Impregnation (elements X within the core material) <1% : Residual Impregnation 1 to 5% : Low Impregnation > 5% : High Impregnation Coating (elements X on the core material) Continuous Coating. On the whole surface Discontinuous Coating. >50% total surface Sprinkled Coating. <50% total surface Pollution Organic pollution Inorganic pollution. X = elemental composition	
Physical	Micro	Microtopography	1/ Morphology type (number of dimensions D)		1/ FE-SEM and metrologic software for : - direct characterization of the surface morphology at the micro and nanometer levels. - quantitative morphology for the evaluation of height deviation amplitude (Sa) and spatial density (Sdr%) at the micrometric level. - revealing fractal architectures and repetitive profiles down to the nanometric level. 2/ Interferometer (IFM) on a 230x230 µm square area, for evaluation of the mean height deviation amplitude (Sa) and spatial density (Sdr%) at the micrometric level. 3/ AFM on a 20x20 µm square area for a non quantitative overview of the nanotopography.
			R Pa/Po X-Pt	Rough (1D) Patterned or Porous (2D) Particle (3D). X = elemental composition	
			2/ Height deviation amplitude (Sa)		
			S Mi Mo Ma	Smooth. Sa = 0 to 0.4 µm Minimal. Sa = 0.5 to 1 µm Moderate. Sa = 1 to 2 µm Maximal. Sa > 2 µm	
			3/ Spatial Density (developed area ratio, Sdr%)		
			Fo Ru	Flattened out. Sdr% < 100% Rugged. Sdr% > 100%	
	Nano	Nanotopography (number of dimensions D)	S R Pa/Po/T X-Pt	Smooth Rough (1D) Patterned/Porous/Tubes (2D) Particle (3D). X = elemental composition	
	Archi	Global architecture	F/NF Ho/He LC/EC X-RP	Fractal/Non Fractal Homogeneous/Heterogeneous Local Cracks/Extended Cracks along the surface Random Particle. X = elemental composition and associated characteristics	

Fig. 2 : Exemple d'un tableau de classification à 5 entrées regroupés en 2 lignes, composition chimique de la surface pour la première et caractéristiques physiques pour la seconde ctd architecture et topographie de l'état de surface à l'échelle micro et macroscopique.

III.2.1 Moyens d'études et d'exploration des états de surface

III.2.1.1 Définition de la surface implantaire

Le problème qui se pose est celui de la définition de la surface implantaire. Sur le plan physique, la surface pourrait être définie comme la couche la plus externe. La couche de TiO_2 peut varier de 10 à 100nm, voir atteindre quelques micromètres sur les implants anodisés. Pour ce qui est des implants modifiés chimiquement par exemple par enrobage d'hydroxyapatite, cette couche d'hydroxyapatite sera considérée comme surface de l'implant.

Dans la présente étude qui vise à analyser et classifier les états de surface, pour simplifier, la couche externe est définie comme les 100nm les plus externes.

III.2.1.2 Moyens d'étude de la surface implantaire

L'étude de la composition atomique de l'état de surface requiert différentes techniques de spectroscopie. Les implants présentent toujours une topographie rugueuse à l'échelle micro et nanométrique. Cela rend l'analyse difficile à cause du contrôle du faisceau pour l'analyse spectrale. Seuls 3 types d'analyses sont adaptés à l'étude de la composition chimique des surfaces implantaires.

III.2.1.2.1 Moyens d'exploration et d'étude de la composition des surfaces

- X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), encore appelée electron spectroscopy for chemical analysis (ESCA) est utilisé pour déterminer de

manière précise les quantités atomiques moyennes en pourcentage sur des surfaces minces et circulaires (300 µm de diamètre et 5-7nm de profondeur). XPS peut aussi déterminer l'état chimique des éléments détectés, comme les différents états oxydatifs du phosphore présent dans les phosphates, et ainsi nous permettre de caractériser le matériau de base après modifications chimiques.

- Auger electron spectroscopy (AES) est moins précise que la XPS mais permet d'analyser des surfaces très petites < 10nm ce qui est idéal pour confirmer l'homogénéité chimique d'une surface (par exemple une surface est-elle enrobée de manière homogène ?). Couplé à un pulvérisateur cathodique d'ions, l'AES peut faire une analyse de surface sur les 100 premiers nanomètres (donc assez profond). Cette technique est particulièrement utile pour caractériser une fine couche sur un matériau de base ou une imprégnation profonde dans une couche de TiO₂.

- Energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX) est une simple analyse qui peut être couplée à une microscopie à balayage électronique (MEB ou SEM Scanning Electron Microscopy) afin de déterminer la composition élémentaire des surfaces spécifiques jusqu'à l'échelle nanométrique, et donc, d'identifier des particules ou des structures observées avec SEM. (*Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010*)

III.2.1.2.2 Modifications de surface: imprégnation, enrobement, pollution

Les modifications chimiques ou biochimiques peuvent être superficielles ou intégrée au matériau de base. On peut les classer en 2 catégories par rapport à la profondeur d'imprégnation (résiduelle, faible ou élevée) et la surface de recouvrement (continue, discontinue, éparse).

Imprégnation sous-entend ici que l'adjuvant chimique ou biochimique soit pleinement intégré à la structure du matériau de base, et soit ainsi détecté comme composant stable par une analyse en profondeur par AES et non détectable lors d'une analyse morphologique au microscope à balayage même avec la plus forte résolution possible. Par exemple les cristaux de phosphate de calcium à l'intérieur de la couche de TiO_2 peuvent être considérés comme imprégnés. Différents degrés d'imprégnation peuvent être distingués. Un seuil maximal de 1% et 5% de modification chimique du matériau de base pour l'imprégnation résiduelle semble pertinent. Le concept de haute imprégnation implique aussi une vraie modification chimique de la couche de TiO_2 , comme souvent observé chez les implants anodisés. Néanmoins ces seuils restent théoriques puisque les pourcentages de composition atomique dépendent de la contamination environnementale en Carbone.

Enrobement par contre, signifie que l'adjuvant chimique ou biochimique demeure associé superficiellement au matériau de base, même si une imprégnation partielle est inévitable à l'interface des 2 matériaux. Enrobement discontinu et dispersé peuvent être détectés facilement en utilisant l'EDX

couplé à une analyse en SEM. Un enrobement continu est plus clairement révélé par une AES. Cependant, la définition de matériaux d'enrobement et de matériaux de base peut devenir difficile dans certains cas. Suivant notre précédente terminologie, des enrobages supérieurs à 100nm pourraient être considérés comme matériaux de base. Par exemple, pour une couche de 300nm d'épaisseur de phosphate de calcium (CaP), le phosphate de calcium peut être considéré comme matériaux de base, qui de fait n'a pas subi de modifications, tandis qu'une couche de phosphate de calcium de 30 nm d'épaisseur constitue une modification chimique d'un matériau de base à l'aide de CaP. Bien que ces deux surfaces enrobées obtenues par les mêmes procédés semblent similaires, elles témoignent de performances d'ostéo intégration très différentes.

Un dernier problème se pose, comment classifier la contamination ou pollution des surfaces? La pollution peut avoir un impact significatif sur les résultats biologiques et est facilement détectable par analyse XPS. Si la contamination par le CO₂ et l'azote de l'air est inévitable et acceptable jusqu'à un certain niveau, un traitement inadéquat de la surface implantaire et une procédure de stockage non rigoureuse (par exemple pendant l'emballage) peut aboutir à une pollution organique sévère (indiquée par un épais revêtement de carbone sur l'implant) ou forte pollution inorganique avec des ions inattendus (magnésium, soufre, silicium, calcium, et zinc). Ce type de pollution de surface est généralement inhomogène sur l'implant, et ne devrait pas être confondu avec des modifications chimiques ou biochimiques contrôlées.

Structure cristalline, le paramètre manquant :

Les principaux matériaux utilisés dans les implants (TiO_2 , la zircone, HA) montrent tous une architecture cristalline spécifique. TiO_2 peut être trouvé en phase amorphe ou cristalline dans trois principales formes (anatase, rutile, et brookite) sur une même surface d'implant, avec des ratios très différents. La forme rutile est la plus commune et la plus stable, mais le traitement de surface influe considérablement sur la composition et la structure des cristaux. La XRD (*X-ray diffraction*) nous permet de déterminer ces paramètres structuraux, tels que la proportion des différentes phases cristallines, le cristal principal, l'orientation, la taille des grains, la cristallinité et la souche. À l'heure actuelle, ces paramètres ne sont presque jamais évalués dans les surfaces commercialement disponibles, et peuvent être ajoutés à la classification si les données requises sont signalées dans l'avenir. (*Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010*)

III.2.1.2.3 Etude de la topographie

La topographie d'une surface est caractérisée par une succession de reliefs et de dépressions, qui peuvent être quantifiés en 2D ou en 3D. La 3D est bien sûr plus exhaustive. Les caractéristiques micrométriques et macrométriques doivent être étudiées séparément.

III.2.1.2.4 Quantification des états de surface

Paramètres de description quantitatifs de la topographie des surfaces implantaires :

Evaluation 2D du profil

- **Ra** : Roughness average of profile (profil de rugosité moyenne). Il s'agit d'un paramètre d'amplitude défini comme l'intégrale des valeurs de hauteur absolue des pics et des dépressions le long du profil évalué.
- **Rz** : Vertical paramètre. Hauteur moyenne du pic à la dépression le long de la rugosité de profil.
- **RSD** : Paramètre horizontal. Distance moyenne entre 2 pics le long du profil de rugosité.

Evaluation 3D du profil

- **Sa** : Amplitude parameter. Ecart moyen de la hauteur des pics, calculé sur de la 2D étendue à la 3D.
- **Sds**: Spatial Parameter Defined as the density of summits. Nombre de pics par surfaces. Ce paramètre est l'irrégularité des sommets et devrait être interprété avec prudence.
- **Sdr%**: Developed interfacial area ratio. Paramètre hybride qui intègre à la fois le nombre et la taille des pics sur une surface déterminée pour exprimer une densité spatiale. Ce paramètre exprime l'augmentation de surface

interfaciale par rapport à une surface plane. Pour une surface totalement plane, par exemple, $sdr = 0\%$. Si $sdr = 100\%$ cela signifie que la rugosité de la surface a fait doubler sa superficie (surface développée).

Afin de quantifier l'état de surface des implants, 3 méthodes sont couramment utilisées :

- **AFM** (Atomic Force Microscopy) peut en théorie étudier la surface à une échelle quasi atomique. Son utilisation est moins performante sur les surfaces micro rugueuses, leur microtopographie interfère avec la sonde AFM piézoélectrique à balayage, rendant toute étude quantitative non fiable. Cependant l'AFM peut nous permettre de différencier les surfaces avec différents degrés de nano texture et peuvent être utiles s'ils sont utilisés comme méthode qualitative.

- **IFM** (Light Interferometry) est un outil efficace pour l'évaluation quantitative de la microtopographie de larges zones, mais elle exige une méthode d'évaluation standardisée et une technique de filtrage. De surcroît les surfaces implantaires ne sont pas homogènes sur toute leur aire, et il a ainsi été suggéré d'utiliser des mesures répétitives pour définir les valeurs moyennes mondiales liées à la microtopographie d'un implant dentaire.

- **SEM** (Scanning Electron Microscopy), ou microscopie électronique à balayage (MEB) est la technique la plus adaptée pour la caractérisation de la morphologie à l'échelle micrométrique. Elle consiste en un faisceau d'électrons balayant la surface de l'échantillon à analyser qui, en réponse, réémet

certaines particules. Ces particules sont analysées par différents détecteurs qui permettent de reconstruire une image en trois dimensions de la surface. On peut ainsi obtenir une image haute résolution de la surface d'un échantillon. Couplée à un logiciel, cet outil nous permet de procéder à la fois à la caractérisation morphologique et à la quantification topographique (morphologie quantitative), tant à l'échelle micrométrique qu'à l'échelle nanométrique.

Ces trois techniques sont complémentaires. Au cours de la caractérisation de la topographie, la question clé est de choisir les outils adéquats et des méthodes normalisées pour évaluer les paramètres qualitatifs et quantitatifs. *(Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010)*

III.2.2 Caractéristiques physiques des états de surface

Pour optimiser la biocompatibilité du titane, sa surface doit être nettoyée chimiquement et mécaniquement pour enlever toute particule étrangère afin de préserver l'intégrité d'une surface servant à accueillir des cellules. Chez les implants en titane, la surface externe est composée de dioxyde de titane TiO_2 . *(Alves SF et coll. 2009)*

Beaucoup d'efforts ont été faits pour améliorer l'interface os/implant, avec le but d'accélérer l'ostéo intégration et d'améliorer l'ancrage osseux, en suivant 2 types d'approches.

Dans la première approche l'interface est améliorée chimiquement en incorporant des phases inorganiques, comme du phosphate de calcium, sur ou dans la couche de TiO₂. Cette couche inorganique est censée stimuler la régénération osseuse et améliorer l'emboîtement biochimique entre la matrice osseuse protéique et la surface du matériau. Une variante de cette première approche est la modification biochimique de la surface en incorporant des molécules organiques, comme les protéines, les enzymes et les peptides pour induire une réponse cellulaire et tissulaire spécifique.

La seconde approche consiste à améliorer physiquement la surface en travaillant sur l'architecture de l'état de surface. A l'échelle micrométrique, le raisonnement de cette approche est qu'une surface rugueuse développe une surface plus élevée qu'une surface lisse. Ce faisant, l'ancrage osseux est augmenté de même que l'emboîtement biochimique de l'os avec l'implant jusqu'à un certain niveau de rugosité. A l'échelle nanométrique, la rugosité augmente l'énergie de surface, ce qui améliore l'adsorption de la matrice protéique, la prolifération et la migration cellulaire, et finalement l'ostéo intégration.

Beaucoup de techniques ont été développées durant les 30 dernières années avec le but d'améliorer l'ostéo intégration d'un point de vue physique ou chimique. Les premières surfaces ostéo intégrées ont été produites par usinage industriel de bloc de titane. Les surfaces obtenues étaient très peu rugueuses avec simplement quelques micros rainures. Bien que ces surfaces peuvent s'ostéointégrer convenablement, des procédés ont été développés pour améliorer la microtopographie de surface, en utilisant par exemple la pulvérisation de plasma de titane, le mordantage acide et le sablage. Le mordantage acide est réalisé en utilisant de l'acide fluohydrique, nitrique et

sulfurique ou leur combinaison. Le sablage est effectué en projetant de la silice, de l'hydroxyapatite ou des particules de TiO_2 , et est habituellement suivi de mordantage acide pour homogénéiser le micro profile de l'implant et enlever autant que possible les particules résiduelles de sablages. (*Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010*)

III.2.2.1.1 Echelle microscopique

Structures microscopiques

A l'échelle microscopique, la topographie de la surface de l'implant peut augmenter l'emboîtement biomécanique entre os et implant en augmentant la surface de contact. Cependant, la biologie osseuse s'appuie sur un équilibre entre anabolisme et catabolisme. Pour se faire, la formation osseuse et le remodelage nécessitent des espaces de plus de $50\mu m$. De ce fait la surface ostéo intégrée réellement fonctionnelle est inférieure à la surface théoriquement développée. Les effets des différents schémas de topographie microscopique sur l'ostéo conduction et l'apposition osseuse ne sont pas encore claires et nécessitent plus d'investigations.

Les surfaces micro rugueuses ont une dimension micrométrique : la hauteur des pics.

Les micros motifs ont deux dimensions micrométriques dont l'une composée par la répétition du schéma, tel les micropores crée par anodisation. Les

microparticules ont 3 dimensions micrométriques. (*Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010*)

Interaction entre structures à l'échelle micrométrique et croissance osseuse

Le but d'un certain nombre de stratégies en cours est de fournir une meilleure stabilité osseuse en travaillant l'aspect microscopique de la surface.

Ces stratégies peuvent être divisées entre celles qui tentent de favoriser la néo croissance osseuse (ostéoconduction) par des modifications de la topographie de surface (rugosité de surface), et celles qui tentent de manipuler les types cellulaires qui croissent à la surface et d'utiliser cette surface pour la libération d'un enrobage bioactif (facteurs de croissance par exemple comme les BMP2). (art29)

Une des manières d'augmenter le taux de réussite des implants est d'augmenter la surface de contact osseuse avec l'implant. Bien qu'il puisse sembler évident qu'augmenter la rugosité de surface conduit à un plus grand succès, il n'est pas clair quel aspect de la «rugosité» est avantageux. On suppose qu'une plus grande surface par unité de métal est une stratégie objective pour augmenter la rugosité des surfaces implantaires. Cette surface améliorée permet une plus grande surface pour le transfert de la charge de l'os contre la surface de l'implant. Il convient de préciser que la rugosité de surface

est un paramètre souvent mal décrit. Les caractéristiques micromécaniques influencent le processus d'intégration secondaire (croissance osseuse, turnover et remodelage). Un avantage du mordantage à l'acide, technique couramment utilisée pour augmenter la rugosité d'une surface ayant déjà subi un sablage, est de créer le potentiel d'une topographie à l'échelle nanométrique en plus de la rugosité macroscopique permettant à l'os de s'adapter à la surface sous des forces de cisaillement élevées par augmentation de la surface et de la répartition des forces. On pensait autrefois pour la conception des implants qu'une surface devait comporter des pores ou dépressions d'au moins 100µm de diamètre pour y permettre la croissance osseuse, on sait maintenant que des pores beaucoup plus petits, à l'échelle nanométrique suffisent (50nm). *(Stanford CM et coll.2010)*

III.2.2.1.2 Echelle nanoscopique

III.2.2.1.2.1 Caractéristiques des structures nanométriques

Par définition, toutes les surfaces présentent une nano topographie, mais pas toutes ne présentent de réelles nanostructures. Une nanostructure est un objet de taille intermédiaire entre l'échelle moléculaire et micrométrique, et défini souvent entre 1 et 100 nm. Pour une description exhaustive des nanostructures, il est nécessaire de distinguer le nombre de dimensions nanométriques (1D, 2D, 3D) :

Les textures nanométriques ont une dimension (1D) à l'échelle nanométrique (hauteur des pics), qui peut apparaître de manière répétitive et homogène. Ce genre de schéma quand il est répétitif et homogène peut être qualifié de nano rugueux.

Les nanomotifs sont en 2D, il s'agit de la répétition d'un motif aux dimensions nanométriques. Par exemple les surfaces poreuses traitées par anodisation sont la répétition de nanotubes aux dimensions nanométriques, il en va de même pour les autres surfaces traitées chimiquement.

Les nanoparticules sont en 3D, chacune de leurs dimensions dans les 3 sens de l'espace est d'ordre nanométrique.

Répétitivité et homogénéité sont des paramètres clés pour définir la nanostructure d'une surface implantaire, mais ils sont durs à quantifier et sont plutôt considérés comme des paramètres qualitatifs. Si les nanostructures ne sont pas clairement visibles (pas de motifs répétitifs, pas de particules, texture insignifiante), non homogènes et non répétitifs, la surface peut être considérée comme « nanolisse ». (*Stanford CM et coll.2010*)

III.2.2.1.2.2 méthodes de modification des surfaces à l'échelle nanoscopique

La modification de la rugosité de surface à l'échelle nanométrique augmente le contact os-implant et améliore les performances cliniques. Sablage, anodisation, mordantage acide, greffage chimique et implantation ionique sont les méthodes les plus utilisées pour modifier la rugosité de surface

des implants titanés. Des combinaisons de ces techniques sont parfois utilisées, comme le mordance acide après sablage pour éliminer les résidus ayant servi au sablage. Ces résidus pouvant contaminer la surface et interférer avec l'ostéo intégration de l'implant. Il a été montré que le sablage avec des particules céramiques de calcium biphasique (BCP) donnait une surface assez rugueuse et sans particules après mordantage acide sur les implants titanés. Des études in vitro et in vivo ont montré que les surfaces sablées au BCP pro montraient une différenciation ostéoblastique précoce et une apposition osseuse meilleure que les surfaces polies au miroir ou sablée à l'alumine. (*Lavenus S et coll. 2010*)

Obtention de surfaces rugueuses

Plusieurs études ont aussi prospecté le problème de l'obtention de surfaces rugueuses via différents moyens de sablage suivi de mordantage acide ou d'un procédé d'enrobage.

Cela inclut les sprays à plasma de titane (TPS), abrasion (sablage au TiO_2 ou solution soluble abrasive), combinaison de sablage et de mordantage acide (par exemple Al_2O_3 avec $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HCl}$), un fin enrobage d'apatite ou un frittage avec des perles. La majorité des surfaces rugueuses disponibles sur le commerce ont été traitées par un sablage aux larges grains et un traitement de surface acide (ex : Strauman SLA surface) ayant en même temps des preuves cliniques et de laboratoire de succès élevé même dans les aires postérieures maxillaires.

Le rôle de la surface rugueuse est complexe puisque l'actuelle force de contact osseux contre l'oxyde de titane est faible (4MPa ou moins), suffisamment faible pour que sans la topographie de surface (ex : surface

électropolie) peu de contact osseux intervienne. Donc en plus d'être électropolie (ou poreuse), la surface doit être rugueuse pour maximiser le contact os /implant.

Une autre modification de la surface SLA a récemment été décrite. Le processus habituel de sablage se déroule dans une atmosphère nitrogenée utilisée pour contrôler la formation d'oxyde à la surface en tentant de réduire la contamination de la surface implantaire par les hydrocarbures. (*Stanford CM et coll.2010*)

Obtention de surfaces poreuses

L'anodisation est une méthode couramment utilisée pour obtenir des pores nanométriques sur les métaux tels que le titane. En ajustant les conditions d'anodisation comme la tension, le temps, et en secouant, on peut contrôler les propriétés nanométriques. Shankar et al. (2007) ont rapporté que les diamètres des nanotubes pourraient être modifiés pour une gamme de 20 à 150nm en modifiant les conditions de tension. D'autre part, Kang et al. (2009) ont trouvé que les nanotubes de TiO₂ ont été plus uniformes sur les surfaces polies électriquement que sur le titane usiné.

L'implant subit aussi parfois un mordantage à l'acide fluorhydrique qui permet d'approfondir les pores déjà existants.

III.2.2.2 Catégorisation des états de surface

III.2.2.2.1 Surface lisse

Beaucoup de publications témoignent de la supériorité des surfaces rugueuses par rapport aux surfaces lisses en termes d'adhésion et de prolifération cellulaire. Cependant, de récentes études in vitro démontrent que les surfaces lisses obtiennent aussi une réponse cellulaire favorable, comme cela est aussi montré dans la littérature. Quel que soit le type de traitement auquel est soumis un implant, dans le cas des implants titanes, c'est leur couche superficielle composée de TiO_2 qui entre en contact avec l'os et qui confère aux implants titane leur exceptionnelle biocompatibilité. De surcroît, pour qu'un matériel soit biocompatible, il ne doit pas être cytotoxique.

Dans une étude de Alves SF et coll. (2009) , les échantillons de surfaces lisses utilisés et analysés par SEM ont montré leur biocompatibilité par leur capacité à préserver l'intégrité des ostéoblastes pendant une période allant de 24 à 72h. Nos observations nous permettent de conclure que toutes les surfaces lisses analysées favorisaient l'adhésion cellulaire observée par SEM à 24h. A 48h les cellules avaient adhéré à la surface implantaire, avec des caractéristiques morphologiques déjà définies. Après 72 heures, les observations en SEM révèlent la propagation et la prolifération des ostéoblastes sur la surface analysée.

On peut donc conclure de la présente étude que les surfaces lisses sont biocompatibles et s'ostéointègrent puisqu'elles préservent l'intégrité des

ostéoblastes cultivés pour une période de 24 à 72 heures, permettant leur adhésion, leur prolifération et le maintien de leurs caractéristiques morphologiques.

III.2.2.2.2 Surfaces poreuses vs rugueuses

La micro topographie des implants disponibles dans le commerce a largement été analysée et il existe un large consensus concernant la pertinence des modifications physiques à apporter aux surfaces des implants, malgré le manque de terminologie ainsi que de paramètres standardisés. Un grand nombre d'études ont montré que les meilleurs résultats d'ostéo intégration sont obtenus avec des surfaces modérément rugueuses (Sa compris entre 1 et 2 μm). Cependant la pertinence de ces résultats est limitée puisqu'elle ne prend en compte que des paramètres d'amplitudes (sa, ra) et pas des paramètres spatiaux comme Sds et Sdr (paramètres cités plus haut dans la partie « II-2-1-2-4 Quantification des états de surfaces »).

De surcroît les effets biologiques des microporosités vs microrugosités n'ont pas été investigués avec précision. (*Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010*)

Une étude publiée par Brentel et Vasconcellos (2006) vise à comparer la cicatrisation osseuse autour d'implants en titanes à surface poreuse et rugueuse sur des tibias de lapins. Chaque animal a reçu 3 implants poreux au tibia gauche et 3 implants rugueux au tibia droit. Les lapins ont été sacrifiés 4 semaines après l'implantation et des fragments de tibia contenant les implants ont été soumis à des analyses histologiques et histomorphométriques pour

évaluer la néoformation osseuse à l'interface os-implant. Les moyennes de néoformation osseuse obtenue par analyse morphométrique ont été comparées par le test de Student, pour des échantillons appariés au niveau de signification de 5%. Les résultats de l'analyse histologique ont montré que l'ostéo intégration s'est produite pour les deux types d'implants avec une qualité similaire du tissu osseux. L'analyse histomorphométrique a révélé des moyennes de néoformation osseuse à l'interface os-implant de $79,69 \pm 1,00\%$ et $65,05 \pm 1,23\%$, respectivement pour les implants à surface poreuse et rugueuse. Une différence statistiquement significative a été observée entre les deux types d'implants concernant la quantité de néoformation osseuse. Il en ressort que les surfaces poreuses contribuent à une meilleure ostéo intégration car elles créent une plus grande surface de contact à l'interface os-implant.

Les différences de microstructures des surfaces implantaires semblent influencer la distribution du stress, la rétention osseuse et la réponse cellulaire à la surface de l'implant et finalement l'ostéo intégration.

Les surfaces poreuses sont considérées comme de bonnes alternatives aux surfaces rugueuses. Les biomatériaux à surfaces poreuses ont pour but d'optimiser la résistance inter faciale entre os et implant. Les surfaces poreuses permettent une interdigitation par croissance du tissu osseux à l'intérieur de l'implant, permettant une fixation plus efficace de l'implant. De surcroît une surface poreuse offre une période de cicatrisation plus courte et augmente le potentiel cellulaire d'adhésion. Pilliar et coll (1998) ont comparé plusieurs surfaces d'implant et ont trouvé que des pores de $100\mu\text{m}$ de diamètre étaient l'idéal pour la néoformation osseuse tridimensionnelle à l'intérieur de l'implant. Les implants poreux ou rugueux ont été fabriqués par frittage. Il s'agit d'implants de 3mm de diamètre, le diamètre des pores fait de 250 à

350µm. Les implants ont été lavés, stérilisés dans un autoclave à 121°C pendant 15min et enveloppés. Les implants ont ensuite été enlevés de l'emballage, placé sous pression dans les préparations chirurgicales de manière à avoir une bonne fixation primaire par l'os cortical. Afin de standardiser la procédure le tibia droit a reçu un implant rugueux, tandis que le tibia gauche reçoit un implant poreux. Tous les animaux ont reçu de la pénicilline et ont été suivis jusqu'au sacrifice 30 jours après la chirurgie. Après euthanasie, des segments d'os contenant les implants ont été retirés et l'ostéo intégration a été évaluée par mesure de la mobilité à l'aide d'une pince clinique. Des coupes déshydratées de 80 µm d'épaisseur ont été réalisées pour l'analyse histomorphométrique.

Trois sections de chaque implant ont été évaluées pour le pourcentage de néoformation osseuse à l'interface os-implant. Deux zones de chaque section ont été numérisées, représentant les interfaces médiales et distales de l'implant. Par conséquent, 124 sections ont été analysées pour chaque type d'implant. Le taux de néoformation osseuse et la croissance osseuse dans les pores ont été calculés en utilisant un logiciel (Image J NIH, USA). Les données finales ont été soumises à une analyse statistique avec le test de probabilité de Student au niveau de signification de 5%.

III.2.2.2.2.1 Supériorité des surfaces poreuses

Les résultats ont montré une différence significative de quantité d'os nouveau produite à l'interface os implant selon que les implants étaient rugueux ou poreux. Les implants poreux indiquent une plus grande quantité

d'os néoformé. Le tableau 1 compare les moyennes de néoformation osseuse à l'interface os-implant chez les implants poreux vs rugueux.

Moyenne de néoformation osseuses en % à l'interface os/implant			
	Poreux		Rugueux
Mean ± SD	79.69 ± 1.00		65.05 ± 1.23
Difference		14.64	

Fig. 3 : Moyenne de néoformation osseuse en % à l'interface os/implant pour des implants poreux et rugueux. Résultats obtenus après test de Student.

Cette étude compare l'ostéo intégration d'implants cylindriques poreux et rugueux en termes de quantité et de qualité de tissu osseux produit à l'interface os/implant. Les résultats ne montrent pas de différence au niveau de la qualité d'os produite. Par contre, la quantité de nouvel os produit est significativement supérieure chez les implants poreux. Les surfaces poreuses augmentent la surface de contact avec l'os et permettent aussi une croissance osseuse à l'intérieur des pores de l'implant. Cette croissance est permise par l'intercommunication entre les pores, qui permet une structure tridimensionnelle ainsi qu'un ancrage mécanique. Deporter et coll. (1990) ont conclu qu'un petit segment d'implants de surface poreuse permet un contact plus efficace avec l'os, en raison d'une superficie supérieure déterminée par sa topographie, ce qui concorde avec les résultats de cette étude. Ainsi on pourrait envisager le développement d'implants courts mais à surface poreuse, qui pourraient être utilisés dans des situations cliniques complexes, comme la proximité d'organes nobles ou une mauvaise qualité osseuse.

Plusieurs autres études convergent dans ce sens (1) et soulignent la meilleure efficacité des surfaces poreuses par rapport aux autres.

III.2.2.2.2 Diamètre idéal des pores des surfaces poreuses

La plupart des études préconisent un diamètre des pores entre 100 et 400 μm pour permettre la croissance cellulaire. En outre, les pores se sont avérés être reliés entre eux, de sorte qu'une interdigitation osseuse dans la structure poreuse peut se produire, octroyant ainsi une résistance inter faciale maximale.

Cependant, Nguyen et coll. (2004) ont montré que des pores mesurant seulement 45 μm de diamètre permettent aussi la croissance osseuse. Frosch et coll. (2002) ont trouvé que des pores de 300 à 600 μm permettaient une structure en 3D avec le développement de cellules réticulaires de type ostéoblastes dans les 4 semaines, en revanche, pour des pores de 1000 μm la croissance osseuse était incomplète. Dans la présente étude, le diamètre des pores varie de 250 à 350 μm corroborant les conclusions d'autres études et l'on n'a pas constaté de tissu fibreux que ce soit avec les implants poreux ou rugueux. (Brentel A.S. et coll. 2006)

Pour résumer, on peut conclure à la supériorité des surfaces poreuses, qui offrent un meilleur ancrage osseux et permettent la création d'un réseau d'ostéointégration tridimensionnel.

IV L'INTERFACE OS/IMPLANT

IV.1 Né o fo rmatio n oss euse à l'i nterfac e

IV.1.1 Rappel histo-physiologique du remodelage osseux

L'os est renouvelé tout au long de la vie via des phénomènes d'apposition / résorption, régulés par des facteurs systémiques et locaux qui agissent par voie autocrine et paracrine. Le remodelage fait intervenir deux types de cellules : les ostéoclastes qui résorbent la matrice osseuse et les ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle matrice.

Le remodelage osseux nécessite des interactions étroites entre les cellules osseuses, la moelle osseuse et la matrice qui font appel à des facteurs solubles intégrés dans la matrice ou synthétisés par les cellules. Il s'agit d'un phénomène cyclique où résorption et formation osseuses sont associées dans le temps et dans l'espace. Le cycle comprend 4 phases : Résorption-Inversion-Formation-Quiescence.

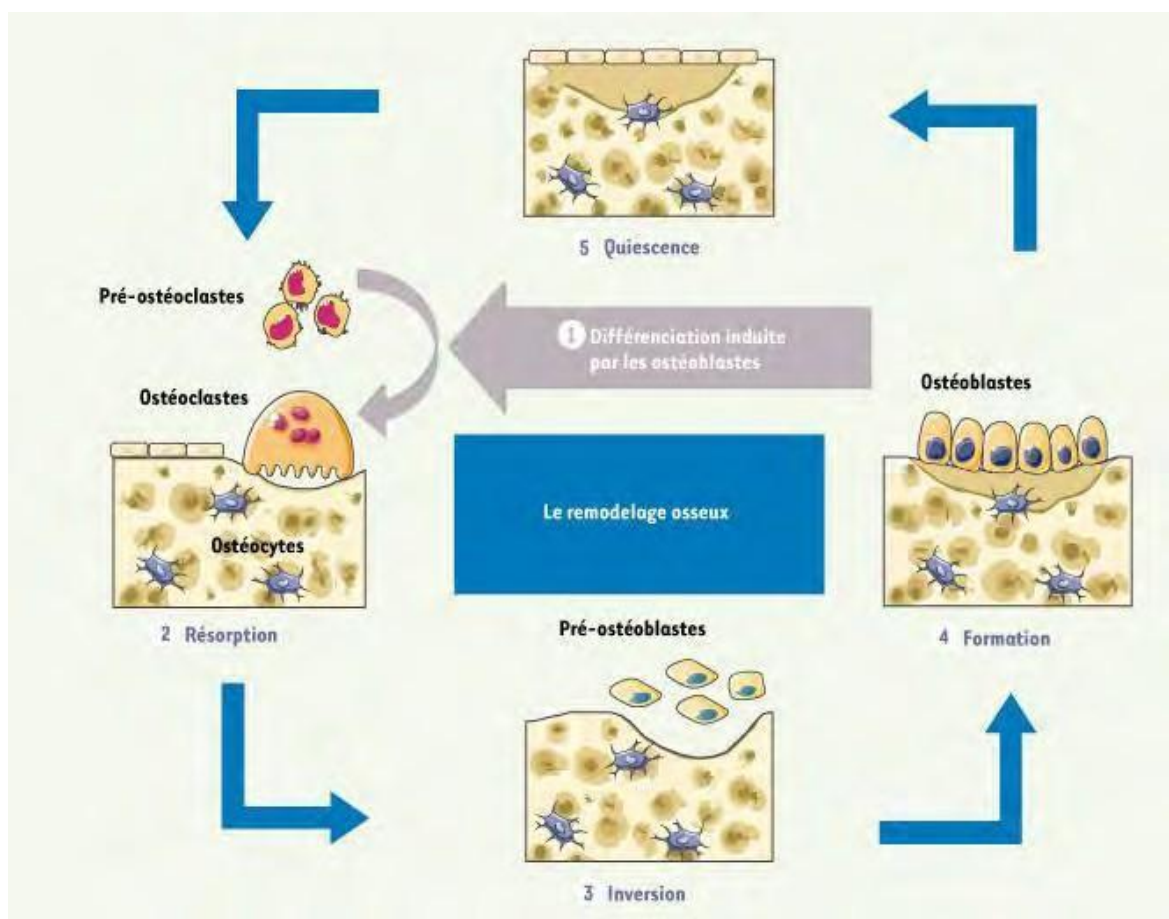


Fig. 4

Le cycle de remodelage débute par une phase de résorption. Cette phase débute par la différenciation des préostéoclastes en ostéoclastes puis la résorption de la matrice par ces mêmes ostéoclastes. A la suite de cette phase, les ostéoclastes se détachent et meurent par apoptose. Arrivent les préostéoblastes qui se différencient en ostéoblastes et se fixent sur les lacunes de résorption laissées vides et y déposent une nouvelle matrice. Après cette phase de formation, les ostéoblastes s'aplatissent et bordent l'os. Une partie d'entre eux subit l'apoptose et une autre se laisse inclure dans cette nouvelle matrice devenant des ostéocytes reliés entre eux par un réseau d'extension cytoplasmique. La dernière phase est une phase de quiescence. Le cycle complet du remodelage osseux chez l'homme dure 4 mois.

IV.1.2 Cicatrisation osseuse péri-implantaire (formation du caillot primaire, puis matrice collagénique synthétisée par les fibroblastes, stabilité primaire)

La cicatrisation des plaies autour d'un implant dentaire placé dans une ostéotomie préparée suit trois étapes. La formation initiale d'un caillot de sang se fait par une **activation biochimique** suivie par une **activation cellulaire** et enfin une **réponse cellulaire**. Comme notre compréhension de ces mécanismes complexes est incomplète, il y a eu de nombreuses approches, en particulier dans des systèmes in vitro afin d'en démêler les voies. Ces premiers changements rapides au cours de la phase chirurgicale du traitement implantaire conduisent à **l'activation des voies biochimiques** clés : le système de coagulation (fibrinogène en fibrine), l'activation du complément, l'activation en cascade des kinines (dilatation vasculaire) et enfin, l'activation de la plasmine.

Période de cicatrisation

Deporter et coll. (1986) rapportent après une étude sur des lapins, que des périodes de cicatrisation supérieures à 4 semaines (entre l'implantation et l'euthanasie de l'animal) ne rajoutent pas d'augmentation pour ce qui est de la quantité d'os autour de l'implant. Ils observent aussi que seule une maturation osseuse prend place après cette période.

IV.1.3 Ostéogénèse à distance et de contact

Albrektsson et coll. (1981) suggèrent que la minéralisation commence par un **dépôt initial de matrice collagénique** au contact de l'implant. Cette matrice est ensuite minéralisée pour donner de l'os mature minéralisé. Plusieurs travaux ont montré que les ostéoblastes et les ostéocytes étaient présents à proximité de la surface implantaire voire même au contact de cette dernière par l'intermédiaire de protrusions cellulaires (*Davies JE et coll 1997*). La microscopie électronique à haute résolution confirme la présence de cellules adhérentes, entourées par une matrice osseuse totalement minéralisée à la surface des implants lisses (*Wiesmann HP et coll. 2005*), indicateur d'un processus naturel de minéralisation sur une surface artificielle lisse.

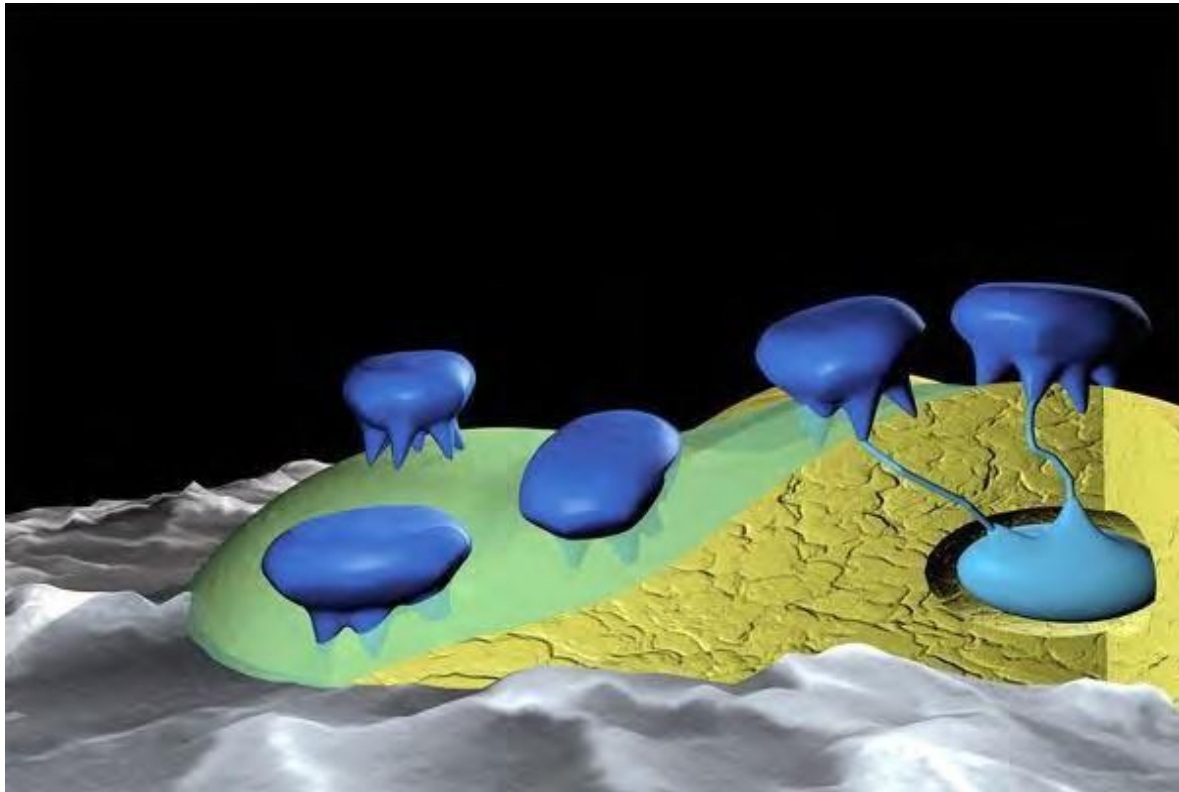


Fig. 5 : Théorie d'alberkson : les ostéoblastes sécrètent une matrice protéique qui se minéralise dans un second temps. La phase minéralisée au contact direct de l'implant fait penser à la ligne cémentaire du tissu osseux lamellaire (d'où la théorie de Davies). On distingue le tissu osseux et les ostéocytes enrobés d'os dans leur lacune ostéocytaire.

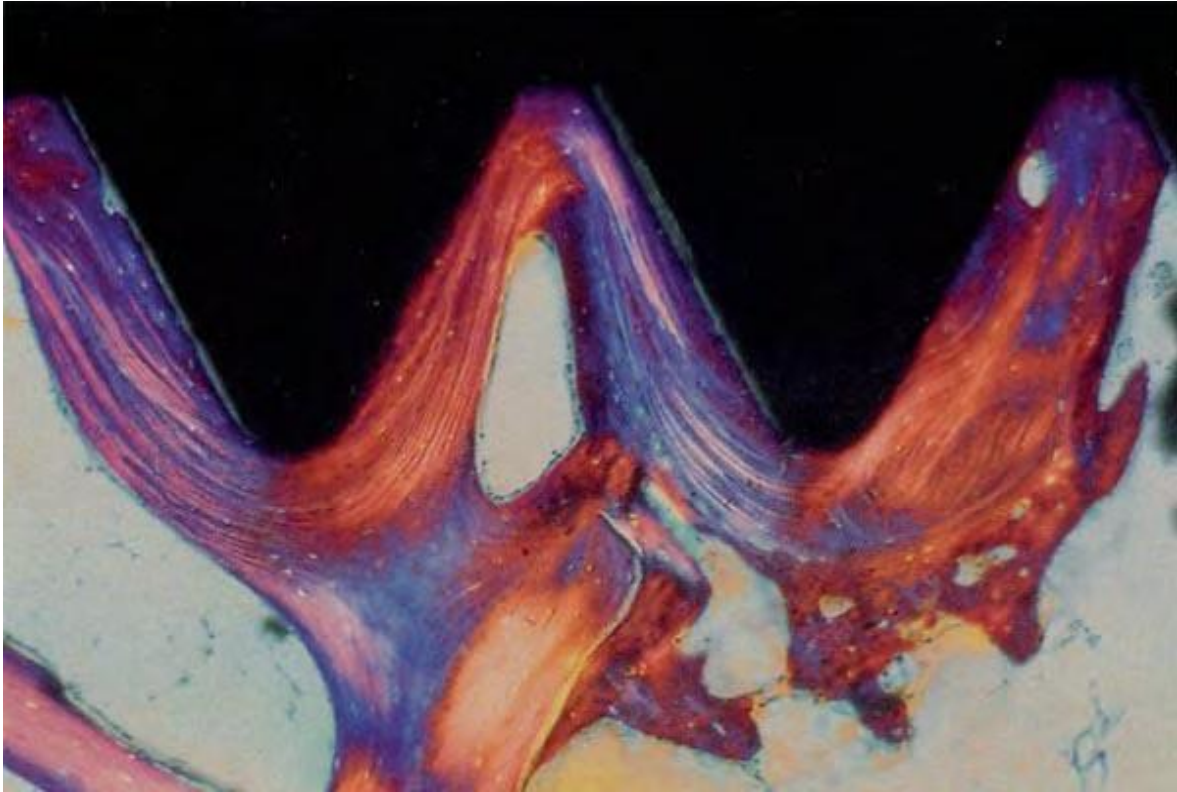


Fig. 6 : On voit bien ici l'organisation des fibres collagéniques parallèlement à la surface implantaire. Elles sont le résultat d'un premier remodelage osseux.

La néoformation osseuse et donc la création d'une matrice collagénique puis sa minéralisation ne se fait pas uniquement à partir de la surface implantaire. Elle se fait aussi sur la berge osseuse opposée, puis les deux berges se rejoignent.

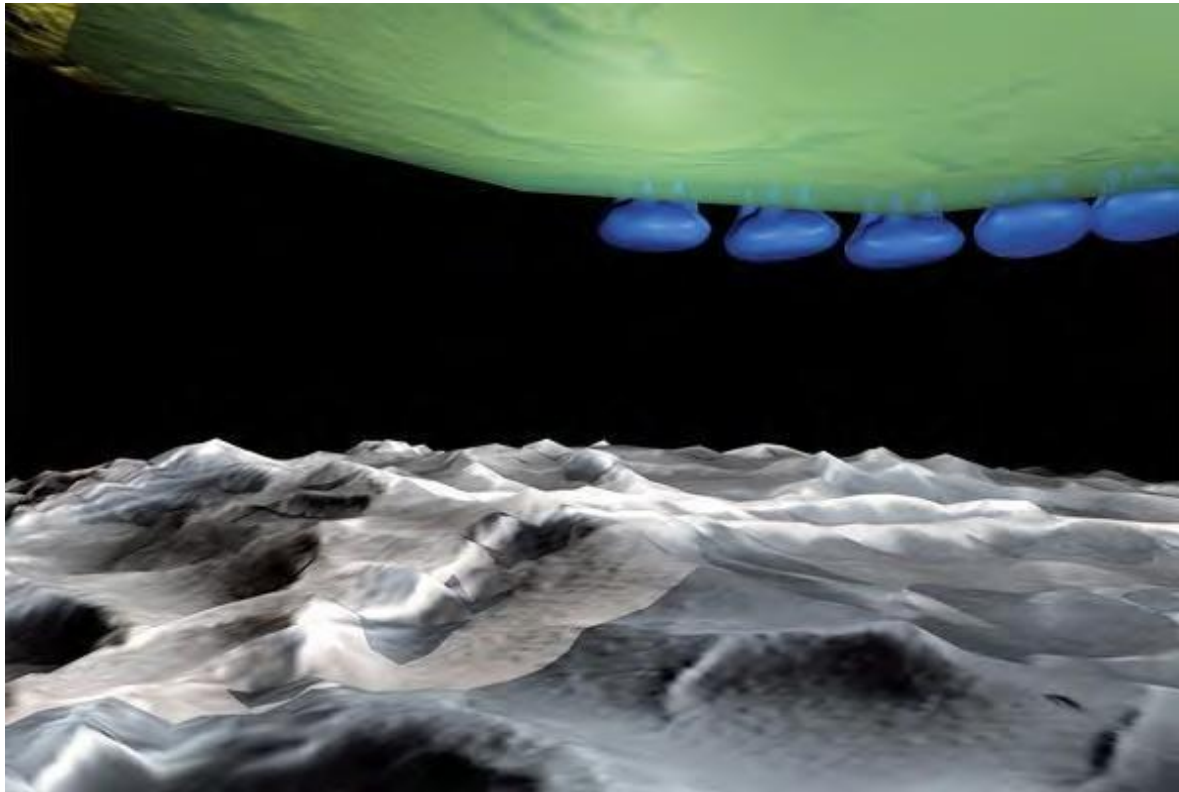


Fig 7 : Apposition osseuse centripète à partir de la surface osseuse en direction de la surface implantaire. Le tissu osseux (non visible) est recouvert d'une matrice protéique (en vert) en voie de minéralisation, sécrétée par les ostéoblastes (en bleu foncé).

IV.1.4 Quel type de tissus dur à la surface de l'implant ?

L'os mature qui semble au contact direct de la surface en serait en fait séparé par une fine couche non visible au microscope optique, la nature exacte de cette couche est encore à définir.

Sennerby et coll. (1993) pensent que cette couche d'environ 500nm serait composée de matériaux acellulaires amorphes non calcifiés séparés de l'os mature par une seconde couche dense aux électrons de 20-50 nm. Stefilk

et coll. (1998) confirment l'existence de cette seconde couche de 20-50nm dense aux électrons séparant l'implant de la matrice osseuse minéralisée et probablement constituée d'un dépôt minéral et qui aurait une fonction d'attraction pas toujours confirmée par d'autres auteurs (Meyer U et coll. 2003).

Davies (1998) rapporte l'existence d'une zone de moins de 1 µm d'épaisseur à la surface des implants correspondant à la déposition d'accrétions minérales afibrillaires calcifiées par les ostéoblastes. Il s'agirait d'une couche initiale de calcium, phosphore, sulfure et protéines matricielles non collagéniques.

IV.2 Minéralisation de l'interface os/implant

IV.2.1 Méthode d'évaluation de la minéralisation (sur le plan purement minéral)

La minéralisation de la matrice extracellulaire combine des aspects acellulaires minéralogiques avec des phénomènes biologiques. Les recherches sur les phénomènes de minéralisation à la surface des implants dans un environnement in vitro (donc artificiel) ou dans une situation in vivo devraient être évaluées non seulement par des méthodes histologiques, histochimiques et biochimiques, mais aussi par des investigations minéralogiques. Les critères biochimiques et histochimiques incluent tous les aspects depuis les caractéristiques moléculaires de la cellule à la composition de la matrice

extracellulaire dans le micro environnement de l'implant. Communément, les analyses histologiques et biochimiques utilisent des méthodes traditionnelles d'histologie et de chimie des protéines (par exemple des techniques de coloration, d'immunomarquage et d'électrophorèse de blot). Plus récemment, avec la disponibilité de sondes génétiques pour la plupart des protéines osseuses, il est devenu facile d'évaluer l'expression des gènes de plusieurs marqueurs phénotypiques par puces ADN. Les aspects minéralogiques comprennent l'analyse ultrastructurale des cellules et vont des premiers (formation des vésicules matricielles) aux derniers stades de la biominéralisation naturelle (*Wiesmann HP et coll. 2005*). Diverses études minéralogiques ont conduit à une meilleure compréhension de la minéralisation à la surface de l'implant. Les progrès de l'imagerie et les techniques analytiques permettent d'avoir un aperçu morphologique et structurel de la formation de la matrice extracellulaire minéralisée. L'investigation morphologique couvre la totalité de la gamme, depuis l'analyse microscopique brute des sondes décalcifiées, aux images haute résolution des sondes minéralisées (microscopie électronique à transmission, microscopie à balayage, microscopie à force atomique). En outre, les investigations analytiques permettent un aperçu de l'aspect inorganique des minéraux, les rayons X et l'analyse par diffraction d'électrons, de même que la cartographie par mesure élémentaire avancée, permettent la discrimination entre une formation osseuse mature et une formation minérale compromise. Les avancées dans l'imagerie et les techniques analytiques permettent une vision plus détaillée des composés de la formation minérale autour des implants. Quelques unes des nouvelles techniques additionnelles qui permettent de combiner analyse biochimique et cristallographique (TOF-SIMS) amélioreront

sensiblement la compréhension du processus d'ostéointégration. (Joos U et coll. 2006)

IV.2.2 Minéralisation de la matrice extra-cellulaire

Composition de l'os :

L'os comprend une composante cellulaire et une matrice osseuse. Cette dernière est elle même composée d'une matrice ostéoïde ou extracellulaire ainsi que d'une composante minérale.

Composante cellulaire :

- ostéoblastes
- ostéocytes
- cellules bordantes
- ostéoclastes

La matrice extra cellulaire :

- fibres de collagènes de type I (80 à 90% des protéines)
- glycoprotéines spécifiques (ostéocalcine, ostéonectine, ostéopontine...)
- protéoglycanes (ostéoglycannes)
- eau (50% du poids d'un os frais)

La matrice minéralisée est liée à la précipitation de cristaux d'hydroxyapatite sur les fibres collagéniques, qui représentent 70% du poids sec de la matrice.

Formule de l'hydroxyapatite : $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

Mécanisme de minéralisation de la matrice :

C'est sur la trame collagénique que s'initie la précipitation et la nucléation des cristaux d'hydroxyapatite. Une anomalie de structure du collagène de type I aboutit à une réduction de la charge minérale (ex ; maladie des os de verre, ostéogenèse imparfaite). Une diminution de l'activité ostéoblastique aboutit à une diminution de la synthèse de la trame collagénique, et une fragilisation des os.

La minéralisation nécessite surtout l'intervention des vésicules matricielles. Ce sont des vésicules qui dérivent de la membrane plasmique des ostéoblastes et sont chargées en ions Ca^{2+} et PO_4^{2-} , elles contiennent aussi des enzymes comme la phosphatase alcaline et la pyrophosphatase.

La phosphatase alcaline augmente la concentration des ions Ca^{2+} et PO_4^{2-} dans les vésicules.

La pyrophosphatase et la phosphatase alcaline peuvent aussi cliver les ions PO_4^{2-} des molécules plus grosses.

Une glycoprotéine (l'ostéocalcine) présente dans l'ostéoïde, lie les ions Ca^{2+} , ce qui augmente leur concentration locale.

Les vésicules matricielles ont un rôle majeur dans le dépôt du minéral sur la matrice ostéoïde. Anderson (1995) a démontré que les vésicules matricielles servent de site initial de calcification dans tous les tissus du squelette. Elles sont responsables de la précipitation initiale d'hydroxapatite. Leur taille augmente par accréation et elles rejoignent d'autres foyers issus d'autres vésicules. Ainsi une vague de minéralisation parcourt l'ostéoïde. Si les concentrations d'ions PO_4^{2-} et Ca^{2+} sont suffisantes, la minéralisation suit de peu la formation de la matrice ostéoïde par les ostéoblastes, si elle est plus faible, la minéralisation est décalée dans le temps, ne rattrapant son retard que quand la production d'ostéoïde diminue.

Lors d'un traumatisme, tel une fracture ou la pose d'un implant, l'os entre localement en remodelage actif. Les ostéoblastes produisent de grandes quantités de matrice ostéoïde. Ainsi plusieurs couches de matrice ostéoïde non minéralisées peuvent s'interposer entre la couche d'ostéoblastes actifs et l'os préalablement minéralisé, avant que la minéralisation démarre.

Minéralisation et implantation :

La minéralisation in vivo à la surface des implants est en relation étroite avec les caractéristiques de la matrice extracellulaire en particulier pour ce qui est de la minéralisation du collagène.

Pour évaluer de manière précise la formation minérale à la surface implantaire, il faut considérer les processus physiologiques de formation

minérale in vivo. La néoformation osseuse fait intervenir les vésicules matricielles, pour provoquer la minéralisation intra collagénique.

La modélisation des os à la surface des implants implique, par conséquent, la synthèse de vésicules matricielles. Des vésicules matricielles d'environ 100 nm de diamètre ont été trouvées à la surface d'implants à différents stades d'ostéo intégration. (*Joos U et coll. 2006*)

IV.3 Colonisation cellulaire de la surface implantaire

IV.3.1 Initiation de la réponse cellulaire

IV.3.1.1 Le rôle des macrophages

Durant les étapes initiales du remodelage, il y a un certain nombre de cellules immunitaires qui interviennent dans la médiation tissulaire précoce (plaquettes, PMN) suivie par une migration des macrophages phagocytaires. Le rôle complexe et pluripotent des macrophages doit être actuellement pris en compte. En effet, ce sont des médiateurs du « nettoyage » des débris nécrotiques. Ils peuvent aussi jouer un rôle clé dans la nouvelle formation osseuse à la surface de l'implant (*Tan, K.S et coll. 2006; Chehroudi, B et coll. 2009*). Il existe en effet une flexibilité phénotypique de ces cellules avec la "voie des macrophages classiquement activés" (par exemple, lipopolysaccharide bactérienne dérivée ou LPS) par l'intermédiaire des récepteurs Toll-like par rapport à une « voie alternative » (activation via IL-4, IL-13). Mosser et Edwards

(2008) suggèrent qu'il y a un continuum entre ces deux « types » macrophagiques.

IV.3.1.2 L'influence de La procédure chirurgicale

Le rôle initial des macrophages au cours du forage osseux est d'enlever les débris nécrotiques. Ces débris referment des fragments d'ADN, d'histones, de protéines nucléaires et autres protéines de choc thermique ce qui conduit à des modifications physiologiques au niveau des macrophages (expression de protéines de surface cellulaire CD135 et production de cytokines ou de médiateurs pro-inflammatoires) (Mosser et Edwards (2008); Cao, S et coll. 2006).

L'état de surface de l'implant joue un rôle important dans ce processus. Un état de surface nano rugueux aura tendance à accentuer le contact, le frottement et donc la formation de débris nécrotiques. Les implants dentaires sont généralement placés dans les procès alvéolaires à partir d'une surface corticale dans la cavité médullaire. Il est intéressant de noter que lorsque les études histologiques sont effectuées sur les implants cliniquement cicatrisés, il y a souvent un contact avec l'os de plus de 50% de la surface implantaire s'étendant le long de la partie du dispositif qui passe par la cavité médullaire alors que cela ne se produit pas en l'absence de surface nano rugueuse (Meirelles, L et coll. 2008 ; Shalabi, M.M et coll. 2006).

IV.3.1.3 Intervention de la réponse immunitaire adaptative

Une surface nano rugueuse permet un contact rapide de la surface de l'implant avec des monocytes dérivés de la moelle et peut être une des raisons pour laquelle on observe l'adhésion complète de macrophages aux surfaces d'implants. Les macrophages sont donc les premières cellules à adhérer aux surfaces implantaires (*Tan, K.S et coll. 2006*). L'activation des macrophages implique généralement une combinaison de facteurs alpha de nécrose tumorale (TNF- α) et l'interféron γ -(IFN) pour promouvoir un phénotype bactéricide (par exemple, l'expression de l'IL-1, IL-6 et IL-23) (*Mosser, D.M. et coll. 2008*).

L'influence des macrophages sur la capacité de cicatrisation de la plaie est stratégique. Ces cellules réagissent à la fois par des réponses innées et adaptatives qui incluent la réponse à des basophiles et la libération d'IL-4 par les mastocytes afin de susciter une différenciation des macrophages en voie de cicatrisation (*Loke, P et coll. 2007 ; Brandt, E et coll. 2000*). Plus tard, la réponse immunitaire adaptative se produit via la cellule helper TH2 et l'expression de l'IL-10 conduisant à l'expression par les macrophages des régulateurs intermédiaires IL4 et d'IL-13. Cette cytokine régule le recrutement cellulaire, la migration, la prolifération et la formation d'une matrice extracellulaire sur la surface de l'implant qui peut être influencée par cette population initiale de macrophages. La réponse immunitaire adaptative influe donc sur les macrophages via l'IL10 et pousse ces derniers à synthétiser les régulateurs intermédiaires IL4 et IL13 responsables de la formation d'une matrice extra cellulaire à la surface de l'implant (*Stanford CM et coll. 2010*).

Plusieurs protéines sont impliquées dans l'adhésion cellulaire, tels que des protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, vitronectine) et des récepteurs membranaires (intégrines). L'interaction entre ces protéines et leurs récepteurs spécifiques induit la croissance via un signal de transduction cellulaire et par conséquent influence la différenciation cellulaire (*Anselme K et coll. 2000*).

IV.3.2 Rôle des facteurs de croissance

Ces cellules (la population initiale de macrophages) expriment des facteurs de croissance tels que (Int. J. Mol. Sci. 2010, 11 358) les facteurs de croissance des fibroblastes (*fibroblast growth factor* FGF-1, FGF-2, FGF-4), les *Transforming growth factors*, facteur de croissance épithélial ainsi que les protéines morphogénétiques osseuses (BMP) (*Linkhart, T.A et coll. 1996 ; Crowther, M et coll. 2001*). Le résultat final de cette cascade complexe est la promotion d'un processus de cicatrisation qui comprend l'angiogénèse. Le développement d'un réseau complexe vasculaire est un élément important du processus de guérison qui suit l'implantation et peut être provoqué par l'ischémie initiale dans le site de la plaie immédiatement suivie par la libération par les macrophages des médiateurs ■■■, TNF- α et du facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF) (*Crowther, M et coll. 2001 Okazaki, T et coll. 2005*).

La formation d'une matrice minéralisée lors du remodelage osseux et de l'ostéogenèse ou pendant l'ostéo-intégration des implants dentaires implique le recrutement de cellules souches mésenchymateuses multipotentes et la différenciation progressive de ces cellules en ostéoblastes (*Aubin, J.E et coll. 1995*). La différenciation des ostéoblastes et la formation du squelette pendant le développement embryonnaire est sous la dépendance du facteurs de transcription Cbfa1 ou RUNX-2/ Cbfa1 (*Ducy, P et coll. 1997*). Ce facteur appartient à la famille Runt des facteurs de transcription (*Xiao, G et coll. 1998*). Il et régule la différenciation ostéoblastique et l'expression des gènes codant pour les protéines de la matrice extracellulaire osseuse comme la sialoprotéine osseuse (BSP), l'ostéocalcine et le collagène de type I. RUNX-2/Cbfa1 joue un rôle essentiel dans l'ostéogenèse, la formation de la matrice ostéoblastique, la différenciation des chondrocytes, et la résorption osseuse par les ostéoclastes (*Hoshi, K et coll. 1999*). Il pourrait donc constituer une cible en aval des événements cellulaires tels que les changements de la forme des cellules, et la réponse aux modifications environnementales paracrines.

Facteurs de croissance et état de surface :

Un deuxième facteur de transcription, osterix, jouerait un rôle clé en aval de RUNX-2 dans lequel son expression est nécessaire pour la différenciation en cours au sein de la voie ostéogénique (versus criblage à une voie chondrogénique) (*Nakashima, K et coll. 2002*). Dans une étude in vitro, Misaski et coll. (*2005*) ont montré que les cellules souches mésenchymateuses humaines cultivées sur des surfaces de titane avec une topographie à l'échelle nanométrique présentaient des taux élevés de RUNX-2 et de collagène de type

I et plus particulièrement une augmentation de la phosphatase alcaline, une enzyme clé impliquée dans le contrôle de la biominéralisation à la surface de l'implant (*Masaki, C et coll. 2005*). Une augmentation des taux d'ostéocalcine et de BSP a été notée sur les surfaces de titane recouvertes d'alumine avec une topographie à l'échelle du nanomètre, par rapport aux surfaces avec seulement des caractéristiques de surface au niveau micrométrique. (*Stanford CM et coll. 2010*)

IV.3.3 Adsorption et rôle des protéines

Le plasma contient des substances dissoutes, comme du glucose, des acides aminés, du cholestérol, des hormones, de l'urée et des ions. La plupart de ces composants sont nécessaires à la viabilité des tissus et des cellules. Toutes ces substances interagissent avec la surface implantaire, modifiant ses propriétés chimiques comme la charge ou l'hydrophobie. L'interaction du sang avec les implants mène à l'adsorption des protéines, qui est dépendante des propriétés de surface du matériau et se produit via une série complexe d'adsorption et de déplacement par étapes connues sous le nom d'effet Vroman (*Lavenus S et coll. 2010*). Une surface hydrophile est meilleure pour la coagulation du sang qu'une surface hydrophobe. Par conséquent, les fabricants d'implants dentaires ont développé des surfaces hydrophiles et rugueuses qui présentent une meilleure ostéo intégration.

L'adsorption de protéines comme la fibronectine et la vitronectine sur la surface des implants dentaires pourrait favoriser l'adhérence cellulaire via le domaine de liaison cellulaire RGD (arg-gly-asp). Cette séquence RGD interagit avec l'intégrine présente sur la (*Balasundaram G, et coll. 2006*) membrane cellulaire.

Les interactions entre les intégrines de la membrane cellulaire et les protéines adsorbées à la surface de l'implant jouent un rôle clés dans l'adhésion de beaucoup de cellules. Après l'adsorption des protéines, l'ostéo intégration est caractérisée par l'adhésion des plaquettes et du caillot de fibrine au niveau des vaisseaux lésés. Il a été montré que placer les implants en contact de plasma riche en plaquettes (PRP), avec une concentration en plaquette approximative de 1000 000/ μ L, avait un effet positif sur l'ostéo intégration. A basse concentration de plaquettes, l'effet n'est pas optimal, des concentrations très élevées en plaquettes entraînent au contraire à une inhibition de la régénération osseuse. D'autres études ne sont pas en accord avec le caractère bénéfique du PRP sur l'ostéo intégration (G. Weibrich et coll. 2004).

IV.4 Interaction surface implantaire / cellules en fonction du type de surface

L'interaction cellulaire avec les surfaces implantaires est le domaine le plus difficile à analyser. Beaucoup d'efforts ont été dépensés pour améliorer l'interface os/implant, avec le but d'accélérer l'ostéo intégration et l'ancrage osseux. Deux approches sont habituellement suivies :

- Améliorer chimiquement l'interface par **l'incorporation de phases inorganiques**, comme du **calcium de phosphate**, du **phosphore**, du **magnésium** ou du **fluor** sur ou dans la couche de TiO₂. Cette modification chimique inorganique peut stimuler la régénération osseuse et augmenter l'interaction

biologique entre les protéines de la matrice osseuse et la surface des matériaux.

- La **modification biochimique** de surface est une variante de cette première stratégie et concerne l'incorporation de **molécules organiques, protéines, enzymes et peptides** qui induisent une réponse cellulaire et tissulaire spécifique. Avec cette seconde stratégie, on peut, en plus de la modification biochimique, améliorer physiquement la topographie de surface. (Art28)

En étudiant ces modifications de surface et la réponse cellulaire qui s'en suit on apprécie la manière dont ces modifications modulent l'interaction surface / cellule.

IV.4.1 Amélioration de la surface par incorporation de phases inorganiques :

NB : l'ion phosphate de calcium (CaP) est issu des cristaux d'hydroxyapatite $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, dont il se détache qu'après dissolution.

Sur une surface titane modifiée chimiquement, les effets biologiques sont principalement liés à l'architecture de la couche de TiO_2 . De même l'ostéo intégration est en relation avec l'épaisseur de la couche de TiO_2 . Ainsi, les implants avec une épaisse couche de TiO_2 , tels que les implants anodisés,

témoignent d'une forte réponse osseuse en augmentant la précipitation de la matrice minérale osseuse. Les modifications chimiques peuvent aussi induire de fortes réponses osseuses. Le but de l'imprégnation ou de l'enrobage avec des éléments inorganiques est d'améliorer la liaison biochimique entre la matrice osseuse et la couche de TiO_2 , par la précipitation de minéraux ou de protéines osseuses, et peut être directement par stimulation cellulaire.

L'imprégnation et l'enrobage par l'hydroxyde de calcium a été largement évaluée et a montré de bonnes réponses, mais le mécanisme exacte d'action, le niveau optimal d'hydroxyde de calcium et la meilleure méthode d'incorporation ne font toujours pas consensus.

L'hydroxyapatite et les **ions phosphate de calcium CaP** qui y sont associés confèrent à la surface de l'implant une propriété ostéo conductive. Après la pose de l'implant, les ions CaP quittent les cristaux d'hydroxyapatite, se dissolvent et libèrent du Ca^{2+} et du HPO_4^{2-} dans les régions péri-implantaires. Cela augmente la force et la saturation ionique du sang, menant à la précipitation de nanocristaux d'apatites à la surface des implants. Cette couche biologique d'apatite incorpore des protéines qui favorisent l'adhérence des cellules ostéo progénitrices qui produisent la matrice extracellulaire du tissu osseux. De plus il a aussi été montré que les ostéoclastes étaient capables d'extraire le CaP de la couche d'enrobage via des enzymes, créant des dépressions dans celle-ci. (*E. A. McGlumphy, et coll. 2003 ; M. K. Jeffcoat, et coll. 2003*). Guehennec et coll (2008) ont étudié l'ostéo intégration de 4 surfaces différentes d'implants dans des fémurs de lapin après 2 et 8 semaines

de cicatrisation. Dans cette étude, le contact os/implant et la croissance osseuse ont été comparés pour chaque type d'implants et montrent une augmentation de l'apposition osseuse pour les surfaces enrobées de CaP, avec un contact direct entre os et implant sans l'intervention d'un tissu de connexion. En copiant la composition chimique de l'os naturel, l'hydroxapatite et le CaP améliorent l'ostéo intégration comme on peut le voir sur la figure ci-dessous :

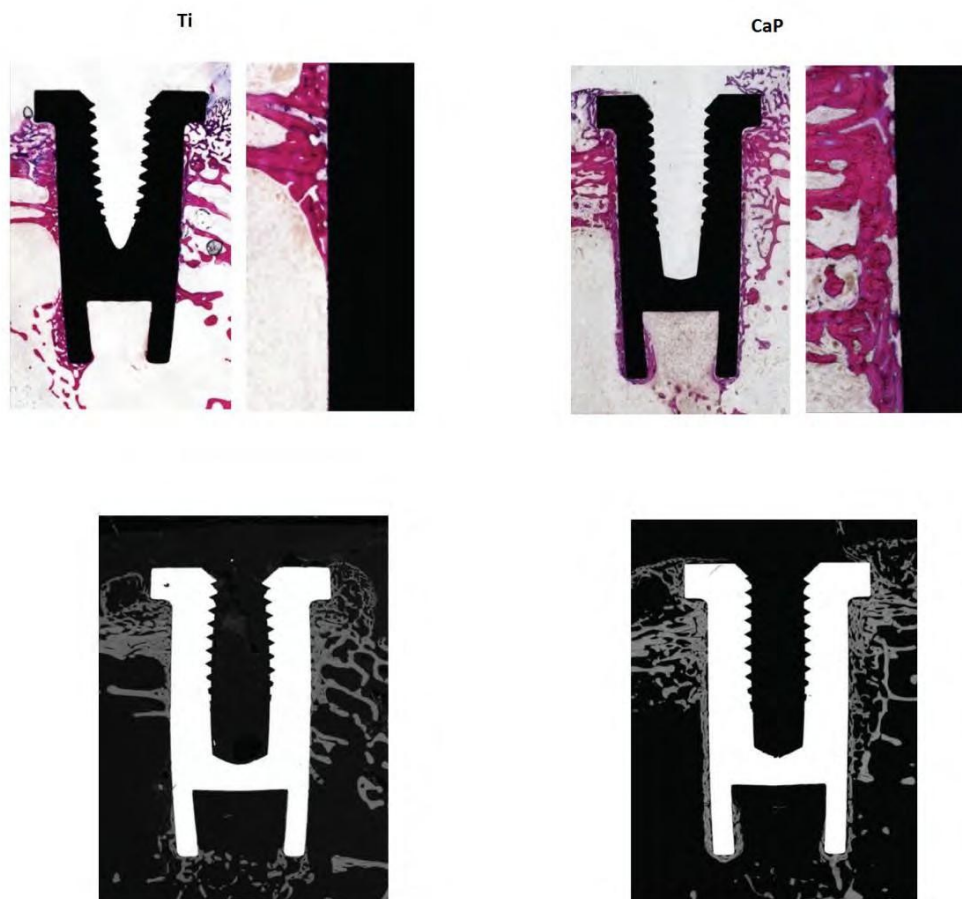


Fig. 8 : coupes histologiques (en haut) révélant l'ostéo intégration d'une surface de titane pure à gauche vs titane enrobé de CaP à droite 4 semaines après implantation dans des fémurs de lapin. En bas, les même coupe, vue par microscope électronique. On note l'importance de l'apposition osseuse

pour les implants enrobés de CaP. (coloration au fuchsine basique et bleu de toluidine, microscopie électronique BSEM rétrodiffusée)

Afin d'éviter le délaminage du revêtement et la perte de l'implant, le revêtement de la PAC devrait se dissoudre ou être dégradé par l'activité ostéoclastique à un rythme similaire à l'apposition osseuse. Le résultat final devrait être un contact direct os-implant sans la présence de tissu fibreux. Un autre avantage de ces revêtements CaP est lié à leur préparation par des méthodes biomimétiques à pH et température physiologique. Les cristaux de CaP ont des caractéristiques qui ressemblent aux biominéraux en termes de taille et de composition.

Par ailleurs, il est possible d'incorporer des médicaments biologiquement actifs tels que des antibiotiques ou des facteurs de croissance lors de la précipitation des revêtements de la PAC sur les implants Ti (Y. Liu, et coll. 2005). Ces molécules pourraient être localement et progressivement libérées dans la région péri implantaire pour prévenir les infections bactériennes ou stimuler la croissance osseuse.

Une imprégnation élevée au phosphore ou au magnésium augmente aussi significativement la réponse osseuse. Une faible imprégnation au fluor semble stimuler la différenciation des cellules osseuses par des voies de signalisation osseuses directes, là aussi les mécanismes mis en jeu demeurent flous.

Enfin, il faut aussi tenir compte de l'architecture des cristaux, qui peuvent avoir une grande incidence. Ce dernier paramètre n'a quasiment jamais été étudié pour les implants disponibles sur le marché.

Il y a différentes façons d'améliorer la réponse osseuse, mais le résultat précis de chaque manière est difficile à établir à cause notamment de l'interférence des paramètres chimiques et physiques.

Masaski et coll. (2005) ainsi que Isa et coll. (2006) ont utilisé un modèle de culture de cellules mésenchymateuses. Ils ont montré qu'il y avait une augmentation rapide dans l'expression des gènes clés impliqués dans la différenciation osseuse sur des surfaces modifiées par ajout de fluorure après mordantage acide, comparées aux surfaces simplement sablées ou mordancées à l'acide. Dans une étude de suivi, Cooper et coll. (2006) ont démontré que ces mêmes surfaces engendrent aussi une augmentation de l'expression des protéines impliquées dans l'adhésion osseuse, tel la sialoprotéine, l'ostéopontine et d'autres protéines osseuses spécifiques essentielles à une adaptation accélérée de l'os à la surface de l'implant.

IV.4.2 Amélioration de la surface par incorporation de peptides bio actifs :

Il y a actuellement deux approches principales pour améliorer l'ostéointégration. La première concerne l'état physique de la surface, la deuxième implique l'addition de médiateurs biologiques à la surface de

l'implant, (ex, peptides bioactifs, médiateur d'adhésion cellulaire, facteur de croissance, etc...).

L'adhésion cellulaire est un processus fondamental directement impliqué dans la croissance, la migration et la différenciation cellulaire. Plusieurs protéines sont impliquées dans l'adhésion cellulaire, telles les protéines de la matrice extra cellulaire (collagène, fibronectine, vitronectine) ainsi que des récepteurs membranaires des cellules osseuses (intégrines). Des interactions entre ces protéines et leurs récepteurs spécifiques induisent un signal de transduction et par conséquent la croissance et la différenciation cellulaire.

Le développement de l'interface os-implant dépend des interactions directes de la matrice osseuse et des ostéoblastes avec le biomatériau. L'adhésion des ostéoblastes est pour cette raison indispensable dans l'interaction avec le biomatériau. Il a été montré in vitro qu'une surface de titane biofonctionalisée avec des peptides synthétiques pouvait augmenter l'adhésion des ostéoblastes humains (Bagno A, et coll. 2007). Le rôle des biopeptides est in fine de simuler l'action de la matrice ostéoïde sur les cellules osseuses.

IV.4.2.1 Rôle du peptide bioactif RGD :

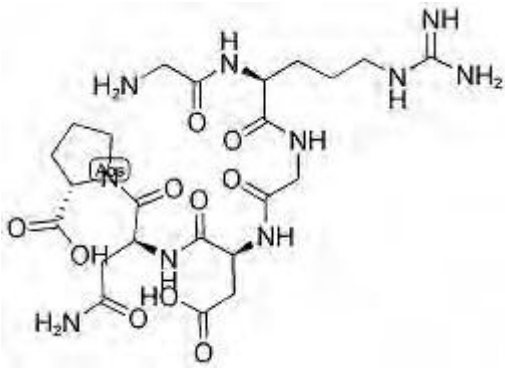


Fig. 9 : Peptide RGD

Le mécanisme d'adhésion des ostéoblastes le plus utilisé est celui qui fait intervenir les séquences peptidiques arginine-glycine-acide aspartique (RGD).

Le motif RGD est retrouvé dans beaucoup de protéines de la matrice extracellulaire, dont la fibronectine, la vitronectine, l'ostéopontine et les sialoprotéines osseuses (Pierschbacher & Ruoslahti 1984; Ruoslahti & Pierschbacher 1987; Ruoslahti 1996). Il a déjà été démontré que RGD augmentait l'adhésion et la prolifération des ostéoblastes sur les surfaces de polystyrène (TCPS) (Dee et al. 1998; Schuler et al. 2006a, 2006b).

En fonction de la manière dont RGD est présenté sur la protéine, il est reconnu par plusieurs intégrines, dont l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$ qui est exprimée de manière importante chez les ostéoblastes. *Néanmoins la haute affinité des intégrines $\alpha 5 \beta 1$ pour les RGD nécessite le site de synergie PHSRN pour maximiser l'activation du signal ostéoblastique* (Cutler & Garcia 2003).

In vivo, plusieurs études ont montré que RGD augmentait l'ostéointégration (Elmengaard et al. 2005; Germanier et al. 2006; Schuler et al. 2006a, 2006b), mais quelques unes contredisent cette hypothèse (Barber et al. 2007; Petrie et

al. 2008). L'activité biologique du peptide RGD présenté sous forme de peptide linéaire sur une surface implantaire est moins efficace que présenté naturellement sur le fragment FNIII7-10 des fibronectines (Garcia & Reyes 2005; Petrie et al. 2006). Ceci suggère qu'une combinaison de domaines est nécessaire pour optimiser l'activité biologique des peptides (Healy et al 1999; Dettin et al 2002; Reyes & Garcia, 2004; Garcia 2005; Cavalcanti-Adam et al 2006, 2007).

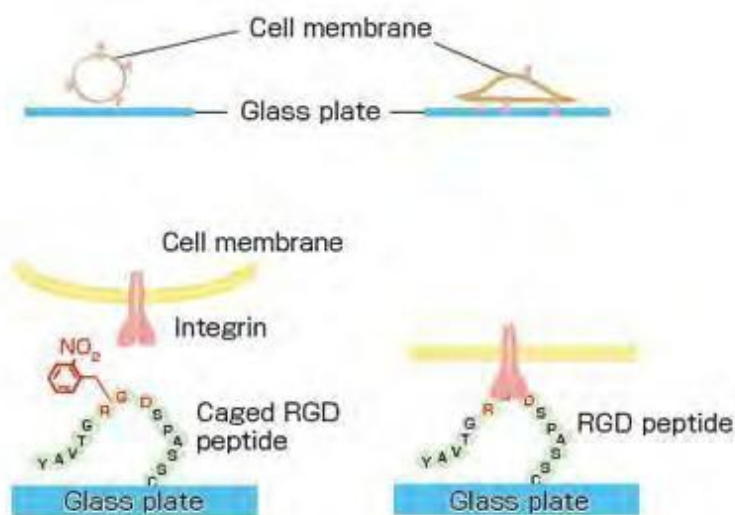


Fig. 10 : Adhésion des cellules au peptide RGD d'après

IV.4.2.2 Les autres peptides d'adhésion :

Les séquences RGD médiatrices d'adhésion cellulaire sont présentes dans de nombreuses protéines de la matrices extracellulaires (ex: fibrine, collagène, fibronectine, vitronectine, ostéopontine et sialoprotéine). Beaucoup de cellules mésenchymateuses possèdent des récepteurs intégrines et ainsi l'adhésion à une surface « coatée » de la séquence RGD peut être non spécifique aux

cellules osseuses. Des efforts sont actuellement fournis pour sélectionner les cellules susceptibles d'adhérer, en modulant la séquence des protéines dans la région de liaison en créant par exemple des régions composées de la répétition de la séquence RGD, ou en associant la séquence RGD avec d'autres séquences peptidiques.

La séquence KRSR (Lysine-Arginine-Serine-Arginine), et plus largement les séquences peptidiques type basic-basic-non basic-basic (BBXB) ont été pour la première fois décrites par *Cardin & Weintraub (1989)* comme pouvant lier les héparanes sulfates, un composant des protéoglycanes trans-membranaires exprimé par les ostéoblastes. Les séquences BBXB sont retrouvées dans beaucoup de protéines de la matrice extra cellulaire intervenant dans l'adhésion des ostéoblastes et qui contiennent aussi la séquence RGD, tel la fibronectine, la vitronectine, l'ostéopontine et les sialoprotéines osseuses (*Dee et al. 1998*). Il a été montré que KRSR augmentait sélectivement l'adhésion des ostéoblastes aux surfaces en polystyrène (TCPS) (*Dee et al. 1998*). Une légère modification de la séquence, par exemple KSSR (BXXB) fait perdre au peptide ses propriétés d'adhésion des ostéoblastes montrant bien la spécificité de la séquence KRSR (*Bell et coll. 2010*).

D'après une étude in vitro de Bell et coll. (2010) RGD et KRSR augmentent l'adhésion ostéoblastique, mais diminuent la différenciation cellulaire mise en évidence par les marqueurs TGF- β 1 et PGE2. Paradoxalement, KSSR n'améliore pas l'adhésion ostéoblastique, mais augmente la différenciation cellulaire. On peut envisager mettre en valeur les propriétés différentes de ces peptides pour créer des surfaces peptidiques multifonctionnelles mettant en œuvre des biopeptides différents, reste cependant à connaître la combinaison, la quantité de chaque peptide et la manière de les présenter.

IV.4.2.3 La présentation des peptides :

Au moment de la pose de l'implant, l'efficacité des biopeptides est entravée par les protéines présentes dans le plasma et qui s'adsorbent à la surface de l'implant. Afin de ne trier que les protéines impliquées dans l'adhésion des ostéoblastes, les fabricants d'implants utilisent maintenant le polypeptide PLL-*g*-PEG (Poly-L-lysine-*g*-poly éthylène glycol).

PLL-*g*-PEG se fixe sur le titane par électrodéposition à l'aide de son extrémité PLL chargée positivement qui s'adsorbe à la couche superficielle d'oxyde de titane chargée négativement, tandis que les chaînes de PEG plus hydrophiles sont présentées à la surface. PLL-*g*-PEG est connu pour réduire l'adsorption des protéines à 05 ng/cm² ainsi que pour réduire considérablement l'adhésion cellulaire et bactérienne (Tosatti et al. 2003).

Les chaînes de PEG sont ensuite trempées dans un bain de concentré de RGD (0,001% en concentration massique) pendant 24h. RGD vient fonctionnaliser les chaînes de PEG en se fixant à leur extrémité.

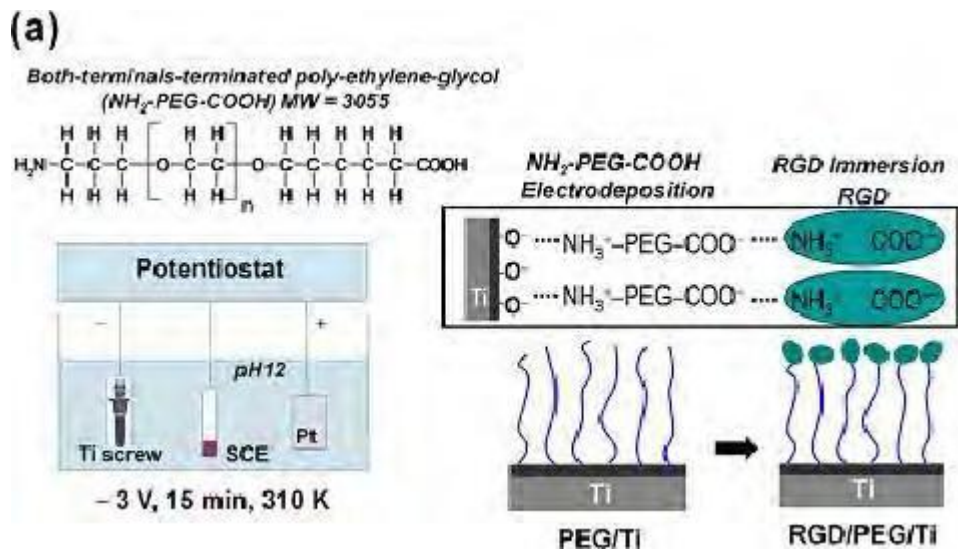


Fig. 11 : Structure chimique de la chaîne poly-éthylène-glycol (PEG) et sa fonctionnalisation par le peptide RGD.

De la même manière on peut présenter une séquence peptidique bioactive (RGD, KRSR, KSSR...) avec un minimum d'interférence avec les protéines adsorbées (Tosatti et al. 2004).

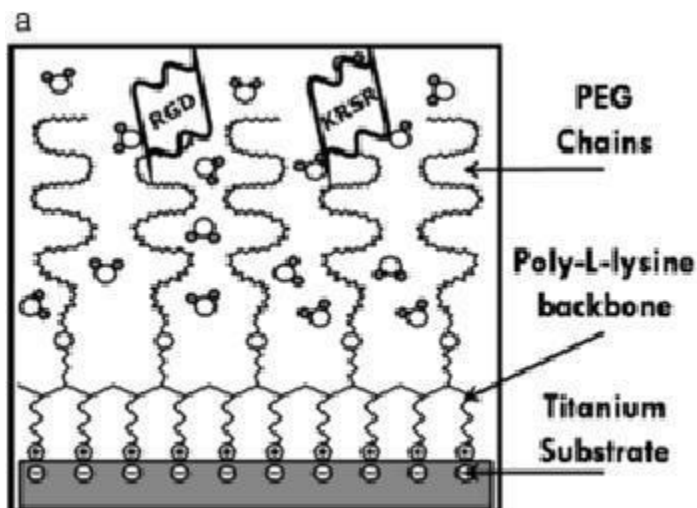


Fig. 12 : Schéma de la fonctionnalisation d'une surface de titane avec du poly-L-Lysine poly-éthylène-glycol (PLL-g-PEG) présentant à son extrémité un peptide bioactif (RGD, KRSR...) sur une surface titane.

Une étude Coréo-Japonaise sur la cicatrisation osseuse in vivo réalisée en 2011 sur des lapins montre une augmentation significative du pourcentage de contact os/implant pour les surfaces RGD/PEG/Ti comparées aux surfaces RGD/Ti après 2 et 4 semaines de cicatrisation. Ces résultats montrent que l'électrodéposition de PLL-g-PEG est une méthode efficace pour accélérer l'apposition osseuse sur les surfaces d'implants microrugueuses. (*Park J-W et coll. 2011*)

IV.4.2.4 Incidence des peptides bioactifs sur l'état de surface :

Les surfaces avec des microtopographies augmentent la différenciation in vitro des ostéoblastes et la mouillabilité de l'implant in vivo (*Boyan et coll. 2001; Schwartz et coll. 2008*). Quand ces surfaces sont fonctionnalisées avec des peptides connus pour augmenter l'attachement des ostéoblastes comme les RGD, certains auteurs pensent que l'effet de la microtopographie sur la différenciation des ostéoblastes s'en trouve réduit (*Tosatti et coll. 2004*). De récentes études démentent ces craintes et montrent que des surfaces rugueuses combinées à des peptides améliorent la fixation et la différenciation des ostéoblastes, par rapport aux mêmes surfaces rugueuses seules (*Schuler et coll. 2006a, 2006b*). La manière de présenter le peptide bioactif a beaucoup d'incidence. Associé au poly peptide PLL-g-PEG, RGD inhibe l'effet de PLL-g-PEG sur la différenciation, mais cette formule conserve la réponse cellulaire à la microtopographie de la surface de titane (*Tosatti et coll. 2004*).

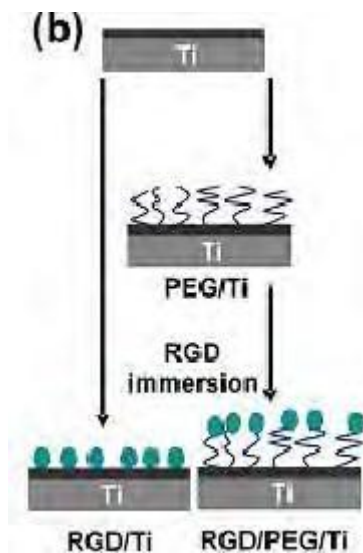


Fig. 13 : Illustration de deux surfaces, l'une présentant le peptide bioactif RGD directement sur le titane, et l'autre où RGD est présenté à l'extrémité de la chaîne PEG. Cette dernière solution permet une action plus efficace du peptide bioactif RGD sur l'ostéointégration, elle permet de plus de conserver l'action de la microrugosité de surface sur la différenciation cellulaire. Posé directement sur le titane, le peptide RGD interfère avec cette action.

Les biopeptides sont une voie prometteuse pour améliorer la cicatrisation osseuse de l'implant, néanmoins on peut se demander si l'apport en termes d'ostéointégration justifie le surcoût par rapport à une surface classique micro poreuse ou micro rugueuse. Leur utilisation peut se révéler très utile pour apporter un supplément d'ostéointégration à des implants dont le pronostique de succès est réservé, en raison du site implantaire choisi ou de la qualité osseuse.

IV.4.3 Interaction entre cellules et motifs à l'échelle nanométrique :

A l'échelle nanométrique, une topographie de surface plus texturée augmente l'énergie de surface. Une énergie de surface élevée augmente la mouillabilité du sang, ainsi que la diffusion et la liaison de la fibrine et des protéines de la matrice osseuse. L'attachement cellulaire et la cicatrisation tissulaire s'en trouvent améliorés, notamment dans les premiers moments de l'implantation, qui est un point important du processus d'ostéointégration.

Les reliefs nano topographiques (micro sillons de 30-nm dimensions ou nano rainures <200 nm) facilitent l'accrochage des cellules à la surface de l'implant.

Sur les surfaces lisses, les ostéoblastes présentent des corps aplatis avec de courtes prolongations cellulaires et doivent fournir beaucoup d'efforts pour se propager sur la surface. Au contraire, en présence de structures tridimensionnelles, les ostéoblastes présentent un corps plus polygonal, avec des prolongations cellulaires plus longues (*Alves S.F et coll. 2009*).

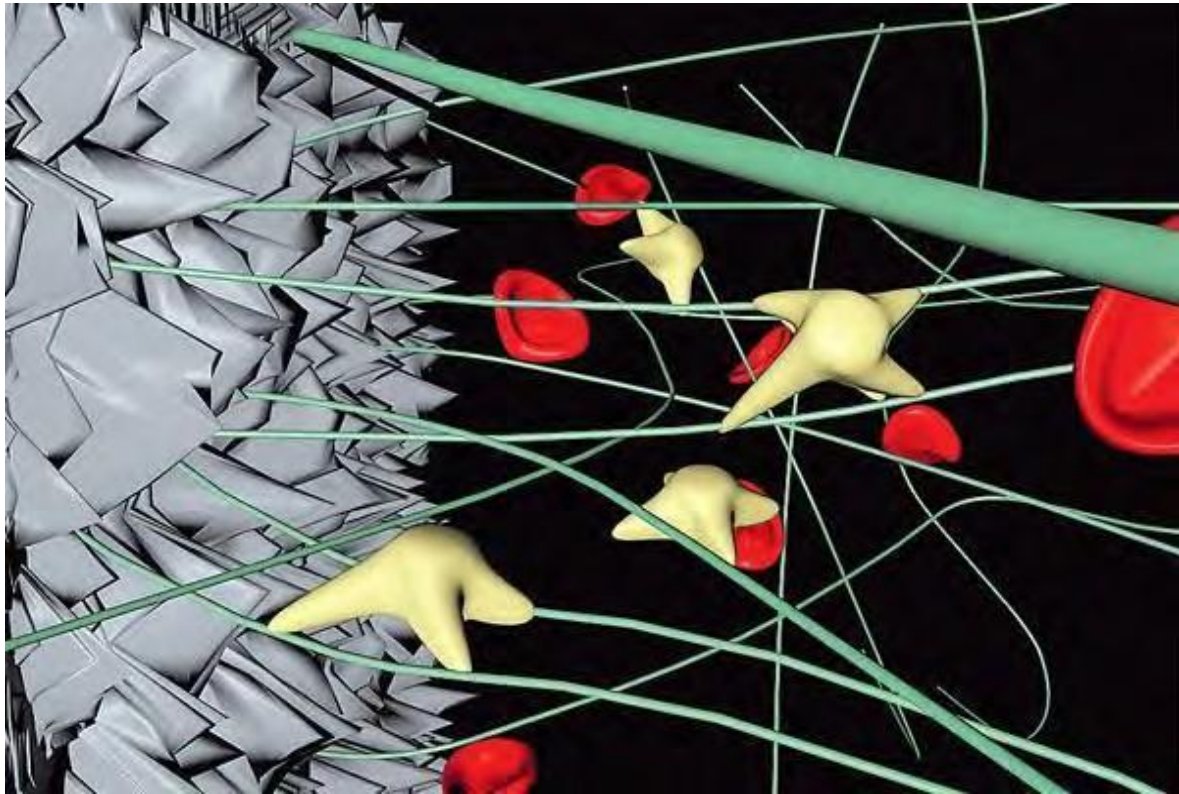


Fig. 14 : Surface nano-rugueuse : l'arrivée de cellules néo-différenciées (en jaune) jusqu'à la surface implantaire est rendue possible. Cette contiguïté est due aux fibres (en vert) qui peuvent rester attachées à la surface malgré la traction occasionnée par la migration des cellules le long des fibres. Les globules rouges sont en rouge.

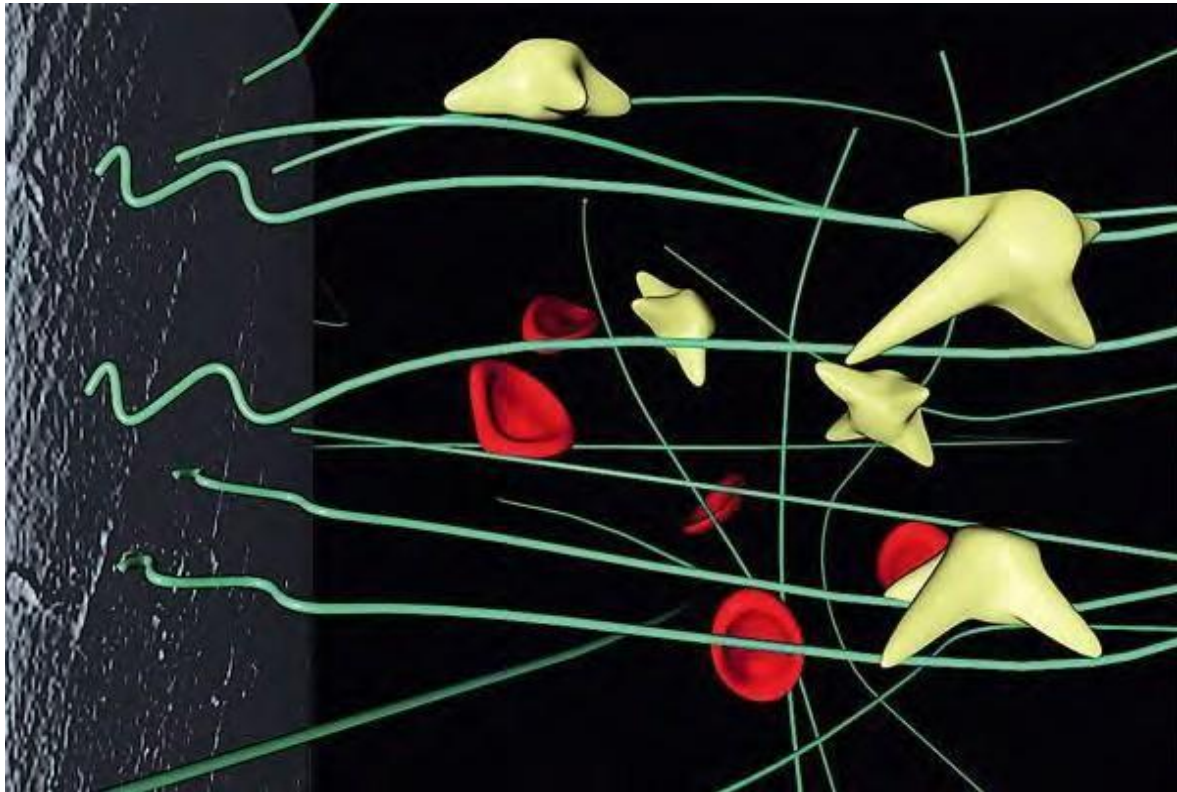


Fig. 15 : Surface lisse : l'arrivée de cellules néo-différenciées en (jaune) jusqu'à la surface implantaire elle-même est rendue difficile. En effet, les cellules progressant le long des fibres (en vert) exercent une traction qui se répercute au niveau de la surface. Les fibres, n'étant pas suffisamment attachées, se séparent de la surface et les cellules (en jaune) ne peuvent atteindre la surface. Cela explique pourquoi le temps d'ostéointégration des surfaces lisse est supérieur, et le risque de fibro intégration augmenté.

La nano topographie semble avoir une influence directe sur la prolifération et la différenciation cellulaire. Il est acquis maintenant que la structure nanométrique module le comportement cellulaire (*Dohan Ehrenfest DM et coll. 2010*).

Par exemple, les cellules souches mésenchymateuses MSCs (Mesenchymal Stem Cells), sous l'influence de molécules spécifiques, sont capables de se différencier en lignées cellulaires adéquates. Les MSCs se transforment en ostéoblastes au contact du tissu osseux tandis qu'elles se

différencient en lignées fibroblastiques dans les régions au contact du tissu gingival. Ces 2 voies de différenciation différentes se concurrencent l'une l'autre autour de l'implant dentaire. Dans certains cas, les implants se retrouvent encapsulés dans du tissu fibreux conséquence de la prolifération et différenciation des MSCs en fibroblastes. En réponse aux cytokines, les fibroblastes migrent et génèrent une capsule de collagène, première étape dans la formation de tissu gingival ou de l'échec implantaire par absence de contact osseux et formation d'une fibro-intégration. Cette capsule fibreuse qui empêche la liaison de la surface implantaire avec l'os adjacent est la cause principale des échecs implantaires (*J. A. Hobkirk, 1983*). Par contre, la différenciation des MSCs en fibroblastes et leur adhésion est souhaitable au niveau de la partie supérieure des implants au contact de la gencive afin de créer un manchon conjonctif. L'adhésion des fibroblastes est moins bonne sur les surfaces avec une nanostructure que sur les surfaces conventionnelles. Il est démontré que les structures nanométriques diminuent l'adhésion et la prolifération des fibroblastes (*A. Cohen et coll. 2007; D. Miller et coll. 2005*). Diminuant ainsi le risque de fibro-intégration, leur migration n'étant pas souhaitée.

La recherche a montré qu'une surface nano rugueuse de titane ou comportant des nanostructures pouvait augmenter l'adhésion et la différenciation des ostéoblastes comparée à une surface témoin nano lisse (*C. Yao et coll. 2008*).

Les effets biologiques de la nano topographie sont presque entièrement inconnus pour les implants mis sur le marché. Quelques études expérimentales montrent que la modification de la nano topographie a un impact significatif sur le comportement cellulaire. Les recherches à venir vont porter sur la

conception du « design nano topographique » qui cherche à favoriser intentionnellement la prolifération et la différenciation cellulaire.

Il est acquis que les ostéoblastes interagissent avec les contours de la surface de l'implant. Cette propriété de "guidage de contact" est un élément important pour comprendre la façon dont les pré-ostéoblastes interagissent avec le complexe fibrine / plaquettes. Il y a un certain nombre d'études in vitro et in vivo qui documentent l'importance non seulement de la rugosité d'une surface de l'implant (déjà décrite), mais aussi de l'effet du motif utilisé (ou épitaxie) (Walboomers X.F et coll. 2000; Walboomers X.F et coll. 1998). Ces études montrent que les fibroblastes et les ostéoblastes sont capables de reconnaître des caractéristiques de surface répétées (par exemple, des lignes, des rainures et autres défauts créés dans l'usinage).). Des motifs hautement répétitifs à l'échelle nanométrique peuvent être obtenus à moindre coût via la photolithographie. En présence de tel motif, les cellules semblent s'aligner et grandir selon une direction donnée par les caractéristiques des motifs de surface (Brunette, D.M et coll. 1999).

L'intérêt dans ce domaine de recherche est que les propriétés classiques newtoniennes des matériaux sont très différentes pour un nanomatériau (notamment par l'augmentation du nombre d'atomes à la surface, les joints entre les grains et la surface, l'augmentation de l'énergie de surface, la taille de la surface, la délocalisation des électrons, etc). À l'échelle nanométrique, des interactions moléculaires à la surface peuvent être ciblées pour créer des réponses spécifiques au niveau cellulaire. Par exemple, le travail effectué avec

la céramique nanophase plus d'une décennie auparavant a démontré une augmentation spécifique dans l'adhésion des ostéoblastes et l'expression matricielle sur des surfaces avec une granulométrie de 60 nm ou moins.

Si la taille des grains est de 70 nm ou plus, les effets biologiques spécifiques sont perdus. Cet effet peut aussi être lié à l'orientation de protéines par rapport aux structures nanophasiques et plus particulièrement au mode d'orientation des protéines d'adhésion (comme la vitronectine) aux joints de grains. Cela modifie l'adhérence et la forme des ostéoblastes, deux paramètres essentiels à la formation de l'os.

D'autre part, les résultats de Kang et coll. (2009) montrent que les nanotubes de TiO₂ créés dans le titane améliorent la production de phosphatase alcaline par les cellules ostéoblastiques. On remarque aussi le haut niveau d'activité de la phosphatase alcaline au niveau des nanotubes d'un diamètre de 100 nm par rapport à ceux d'un diamètre de 30-70nm. Dans la mesure où la phosphatase alcaline est un marqueur ostéogénique de différenciation, ces surfaces peuvent expliquer l'amélioration nette des propriétés d'ostéo intégration.

Des travaux récents ont démontré que l'activation des macrophages est modulée par la topographie de surface du biomatériau. Paul et coll. (2008) ont utilisé des surfaces recouvertes de fluorure polyvinylidène (PVDF) à topographie contrôlée créée par soustraction laser. Ils ont montré que les macrophages réagissent à la topographie de surface macroscopique sur laquelle ils adhèrent et sur laquelle ils se propagent, mais pas pour des caractéristiques de surface à l'échelle nanométrique. Ce sont les macrophages

CD163 positifs (ceux associés à la cascade d'activation des cellules de remplacement ou M2 dans la classification conventionnelle des macrophages) qui sont concernés. Ainsi, la réponse inflammatoire à la surface de l'implant peut réguler négativement l'expression des cytokines pro-inflammatoires, et donc la topographie de l'implant peut jouer un rôle dans les événements précoces de biocompatibilité (*Paul, N.E et coll. 2008*).

Un deuxième facteur de transcription, osterix, joue un rôle clé en aval de RUNX-2 dans lequel son expression est nécessaire pour la différenciation en cours au sein de la voie ostéogénique (versus criblage à une voie chondrogénique) (*Nakashima, K et coll. 2002*). Dans une étude in vitro, Misaki et coll. (*2005*), ont montré que les cellules souches mésenchymateuses humaines cultivées sur des surfaces de titane avec une topographie à l'échelle nanométrique présentent des taux élevés de RUNX-2, de collagène de type I et une augmentation de la phosphatase alcaline, enzyme clé impliquée dans le contrôle de la biominéralisation à la surface de l'implant . Une augmentation des taux d'osterix et de BSP a été notée sur les surfaces de titane recouvertes d'alumine avec une topographie à l'échelle du nanomètre, par rapport aux surfaces avec seulement des caractéristiques de surface au niveau micrométrique.

Le mécanisme par lequel la topographie influence la différenciation ostéoblastique semble être sous la dépendance de la protéine kinase A et la voie PL-A2 (*Schneider, G et coll. 1994*). De même, les voies de signalisation des intégrines (*Isa, Z.M. et coll. 2006 ; Schneider, G.B et coll. 2004*) sont également

impliquées. Enfin, il est probable que la topographie influe aussi sur l'expression ultérieure de cytokines.

Ainsi, la topographie de l'implant intervient positivement sur la différenciation des ostéoblastes par modulation de l'expression génique des facteurs ostéogéniques clés lié aux changements de la forme des cellules au contact de la surface implantaire.

V EFFET PHYSIO-MECHANQUES DE LA MISE EN CHARGE ET SON INCIDENCE SUR LE COMPORTEMENT CELLULAIRE

V.1 La mise en charge immédiate

L'os réagit aux charges qui sont exercées sur lui, alors que les hormones et cytokines apportent environ 10% des changements postnataux en termes de résistance et de masse osseuse, 40% des changements sont le résultat d'une influence mécanique. Cette propriété a été mise en évidence par la perte de masse osseuse de près de 40% des patients paraplégiques.

Les implants dentaires, même mis en charge immédiatement, présentent une meilleure ostéointégration que les vis orthopédiques qui ne subissent pas de charge.

Afin de vérifier cette théorie, plusieurs études (2) ont été réalisées sur des tibias d'animaux. Une partie des implants n'est pas mise en charge, l'autre immédiatement, avec un contrôle des forces appliquées, en fréquence et en direction afin qu'elles restent axiales. Le mécanisme utilisé pour contrôler les forces est le même dans toutes les études.

Plusieurs paramètres ont été mesurés :

- BIC (Bone Implant Contact) est la mesure de la surface de contact os/implant. Geris et coll. (2008) ainsi que Vandamme et coll. (2007) ont trouvé un BIC plus élevé chez les implants mis en charge immédiatement. Au contraire, Duyck et coll. (2007) ont trouvé un BIC plus faible chez les implants mis en charge immédiatement, mais ont dupliqué la fréquence des forces appliquées. Ceci suggère qu'en dessous d'un certain seuil de cycles, la mise en charge provoque une augmentation du BIC. Cette limite semble se situer aux alentours de 800 cycles. Geris et coll. (2008) ont trouvé que cette limite varie aussi en fonction du site d'implantation. Le nombre de cycles correspond au nombre de fois où les dents se touchent dans la journée pour des besoins de mastication ou de déglutition. Selon Kaspar et coll. (2002) une réponse cellulaire appropriée est obtenue pour une fréquence de 400 à 800 cycles.

- La fraction d'os minéralisé MBF (Mineralized Bone Fraction), est aussi supérieure chez les implants mis en charge immédiatement. Une étude montre néanmoins une fraction d'os non minéralisé plus importante pour les implants mis en charge immédiatement pour des amplitudes de déplacement de 30 et 90 μ m (9).
- La densité osseuse BD (Bone Density) est également supérieure chez les implants mis en charge immédiatement que sur les autres.

La physiologie osseuse répond aux sollicitations mécaniques via un mécanisme complexe. Plusieurs théories ont été proposées.

En 1991, Cowin et coll. présentent leur hypothèse du flux de fluide canaliculaire.

Quand l'implant est mis en charge, le liquide interstitiel se retrouve comprimé dans la matrice non minéralisée et contraint d'emprunter les canaux de Havers ou de Volkman ou l'espace médullaire dans l'os trabéculaire. Ce flux de fluide a deux fonctions principales : le transport des nutriments et des déchets ainsi que la méchanotransduction. Les ostéocytes répondent aux stimuli mécaniques en produisant des molécules de signalisation qui modulent l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, convertissant les stimuli mécaniques en signaux intracellulaires (*Tan SD. et coll. 2007 ; Klein-Nulend J et coll. 2005*).

Une étude in vitro de Burger et coll. (1999) (Burger EH et coll. 1999) a démontré qu'un flux pulsatile régule la production osseuse en augmentant NO. Ce médiateur agit rapidement sur les cellules en inhibant l'activité ostéoclastique et en protégeant les ostéocytes de l'apoptose. Un des premiers événements de la cascade de signaux qui intervient au cours de la mécanotransduction dans l'os est la mobilisation du calcium intracellulaire, second messenger de très grande importance. Les études in vivo et in vitro ont montré que l'application d'un flux oscillatoire de fluide sur les cellules osseuses produit une augmentation rapide du calcium intracellulaire. Ce calcium est nécessaire à la régulation de l'ostéopontine (OPN). D'autres molécules de signalisation sont aussi impliquées comme les prostaglandines-E2 (PgE2) associées avec l'induction de la cyclogénase-2 (COX-2).

Bakker et coll. (2004) ont démontré que l'introduction d'un flux pulsatile de fluide modifie l'expression du gène Bcl-2 qui régule l'apoptose en augmentant son expression et le ratio Bcl-2/Bax d'une manière dose dépendante.

Au-dessus d'un certain seuil qui dépend de beaucoup de paramètres, les micromouvements peuvent causer des dommages au réseau de fibrine et empêcher la formation de nouveaux vaisseaux, ce faisant compromettre la différenciation des cellules mésenchymateuses indifférenciées en ostéoblastes.

Ulrich Joos et coll. (2005) réalisent une pose d'implants sur des cochons matures. Une partie des implants est mise en charge immédiatement, l'autre non. Les conditions de stress mesurées lors de la mastication sont physiologiques (500-3000 micromouvements/s). Il y a une répartition

homogène des forces appliquées : la densité d'énergie de déformation (SED) a été mesurée à $150 \text{ J/m}^3/\text{s}^{-1}$ au cours d'un cycle de chargement de 1Hz. Après sacrifice des animaux et étude des coupes histologiques on ne constate pas de perte osseuse au niveau de l'interface os/implant tant dans le groupe témoins que chez les implants mis en charge immédiatement. Cela montre que la mise en charge immédiate n'a pas d'effet néfaste sur l'ostéointégration.

Une des définitions de l'ostéointégration est un contact direct des ostéoblastes et de la matrice minéralisée avec la surface implantaire, cette définition doit donc se vérifier même quand des charges sont appliquées.

Aux jours 1, 3, 7 et 28 les animaux sont sacrifiés. Les coupes histologiques non décalcifiées montrent que l'os est en contact direct avec la surface implantaire depuis le premier jour d'implantation (avec un ratio de l'ordre de 90%).

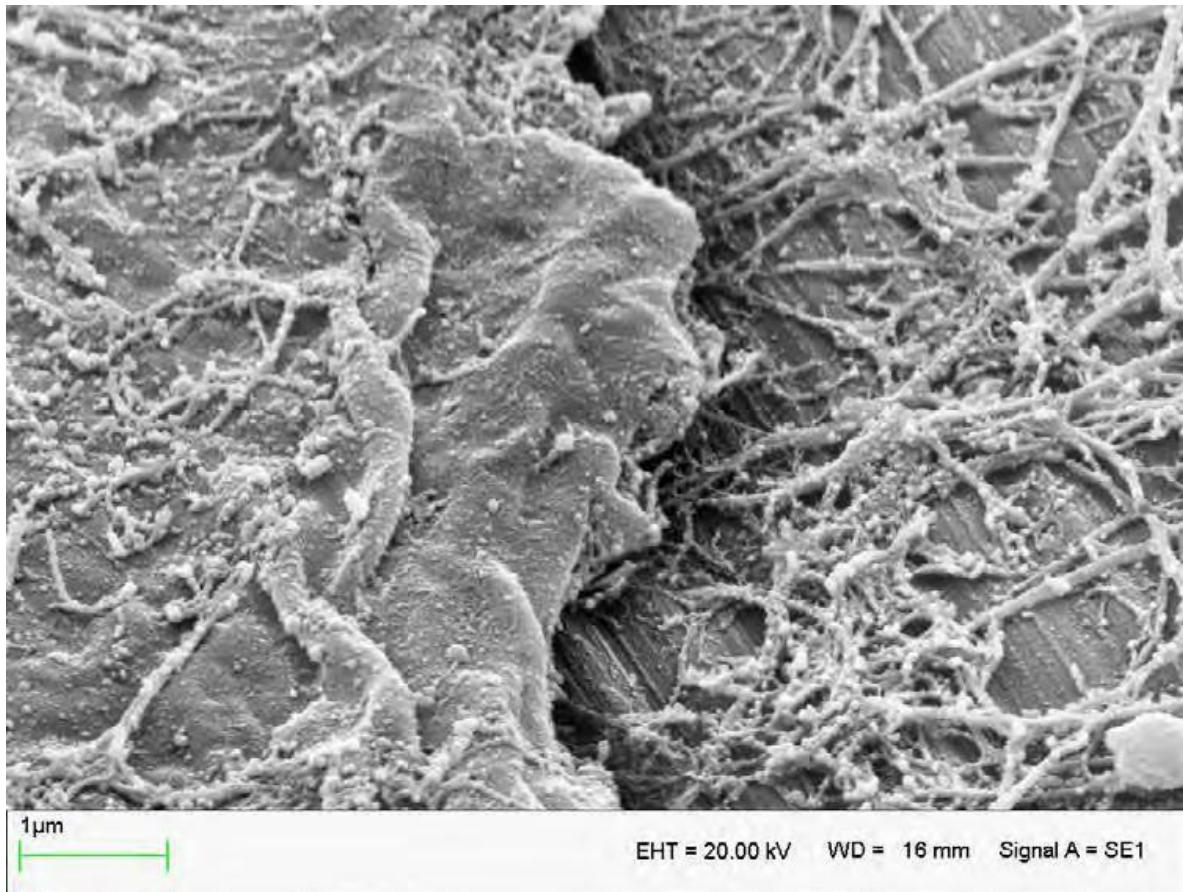


Fig. 16 : Vue histologique au microscope à balayage électronique d'un implant directement après insertion. On remarquera le contact direct entre os et implant

L'analyse ultrastructurale montre un attachement intime des ostéoblastes et du collagène mature à la surface du titane. Il n'a pas été détecté de perte osseuse à l'interface os/implant durant toute la période expérimentale.

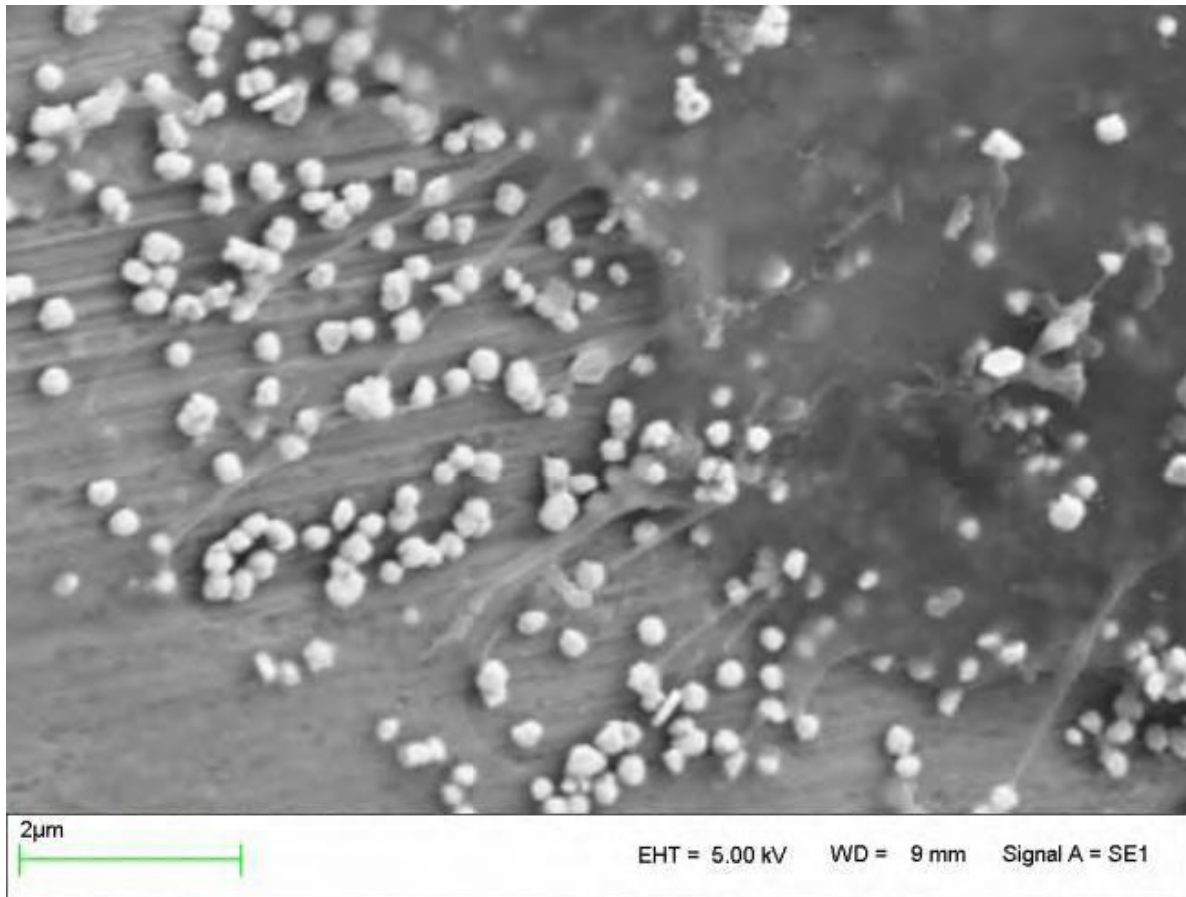


Fig. 17 : Immunodétection en microscopie électronique à balayage à un jour sur un implant mis en charge immédiatement, montrant l'adhésion intime des ostéoblastes qui utilisent la fibronectine comme médiateur pour adhérer à la surface du titane.

Au-dessus d'un certain seuil de contrainte la minéralisation du collagène échoue en raison d'une désorganisation de l'orientation spatiale des fibres, aboutissant à une fibro-intégration.

La mise en charge immédiate n'a pas d'effet délétère sur l'ostéointégration, l'adhésion des ostéoblastes est même visible 1 jour après mise en charge.

V.2 Remaniement osseux après mise en charge des implants

Après mise en charge, (quand la mise en charge et la chirurgie sont différées d'au moins un mois et demi), l'os néoformé subit des remaniements en fonction de la fréquence, de la direction et de l'intensité des forces appliquées. Cet os sera enfin remodelé continuellement pendant plusieurs années jusqu'à la fin de la vie.

Il est admis que des contraintes modérées et contrôlées (axiales) favorisent l'ostéogénèse, tandis que des contraintes excessives provoquent une résorption osseuse. Une absence de contrainte ou des contraintes trop faibles provoquent elles une atrophie osseuse (*Lois de Wolf et coll. 1982*).

L'ostéointégration complète, dont va dépendre la stabilité à long terme de l'implant, dure environ un an et implique la néoformation d'os autour de l'implant et son remaniement.

VI COMPARAISON PERI-IMPLANTITE / PARODONTITE ET INFLUENCE DE L'ETAT DE SURFACE

Les tissus mous et durs entourant un implant ostéointégré présentent certaines similarités avec le parodonte d'une dent naturelle. La différence principale tient aux fibres de collagène. Elles sont parallèles et non attachées à la surface de l'implant alors qu'elles sont perpendiculaires et attachées au ciment chez la dent.

La plaque bactérienne est le premier facteur étiologique de perte osseuse tant pour les dents que pour les implants. Comme pour les parodontites des dents naturelles, les marqueurs de la péri implantite concernent l'inflammation gingivale, la profondeur de poche et la perte osseuse.

Critères d'évaluation du succès implantaire par Smith et Zarb (1989) :

- Immobilité de l'implant au test clinique.
- Pas d'image radio claire autour de l'implant.
- La moyenne de perte osseuse verticale inférieure à 0,2mm annuellement, après une année de mise en fonction.
- Absence de douleur, d'inconfort ou d'infection attribuable à l'implant.
- L'implant est exploitable tant prothétiquement qu'esthétiquement.
- 85% de succès au bout de 5 années et 80% au bout de 10 ans de mises en fonction (*Smith DE et coll. 1989*).

VI.1 Microbiologie des péri-implantites

La flore bactérienne des parodontites et des péri-implantites est très similaire. Les bactéries associées aux parodontites sont Gram- et anaérobies. Plusieurs études ont déjà montré que la flore bactérienne associée aux péri-implantite était aussi constituée de Gram – incluant des *Fusobactérium.ssp* et

Bactéroides (Mombelli et coll.1978). Becker et coll. en 1990 ont étudié la flore des poches de plus de 6mm associées aux péri-implantites. Ils ont trouvé une flore similaire aux parodontites, avec notamment la présence d'*A. actinomycetemcomitans*, de *P. intermédia* et de *P. gingivalis*.

Mombelli et Mericske (1990) ont étudié la micro flore de 18 patients édentés portant des implants sains et ont trouvé 52% de cocci anaérobies facultatifs, 17,4% de bacilles anaérobies facultatifs, mais seulement 7,3 % de bacilles Gram -, et pas de *P.gingivalis* ou de *spirochetes*. La flore des implants sains est aussi à peu près la même que celle des sulcus des dents saines.

Une étude de Rams et coll. (1990) sur les lésions associées aux péri-implantites a montré une forte proportion de staphylocoques au niveau des implants (15,1%), que l'on retrouve aussi dans les lésions associées aux gingivites (0,06%) et aux parodontites (1,2%) mais dans une moindre mesure.

La formation du biofilm est aussi influencée par les propriétés de la surface à coloniser, sa composition chimique, sa rugosité et son énergie de surface (Teughels W et coll. 2006). Des études in vitro ont montré une affinité de *S. aureus* pour les surfaces en titane (Harris LG et coll. 2006). Plusieurs études ont mesuré des forts taux de *S. aureus* dans les poches profondes associées aux implants (Rams TE et coll. 1990; Renvert S et coll. 2008). Néanmoins *S. aureus* n'est pas fortement associé aux parodontites et est peu pathogénique, mais il pourrait expliquer la résistance de certaines péri-implantites aux traitements antibiotiques.

VI.2 Différence de flore en fonction du type d'implant ou de l'importance de l'édentement

Mombelli et coll. (1995) ont comparé les flores des poches résiduelles de 10 patients portant des implants Brannemark et 10 patients portant des implants ITI à 3 et 6 mois d'intervalle. Ils ont trouvé une flore similaire pour les deux types d'implants avec notamment la présence de *P.gingivalis*, *P.intermédia* et *Fusobacterium* et l'absence de *A.actinomycetemcomitans*. Le schéma de distribution des bactéries était le même dans les deux types d'implants.

La flore est différente entre les implants posés chez des patients partiellement édentés par rapport aux édentés complets. Chez ces derniers, on constate une diminution du nombre de bactéries pathogènes habituellement impliquées dans les parodontites, et ces patients présentent moins de risque de développer des péri-implantites que les patients partiellement édentés. Selon Apse et coll. (1990), les dents restantes jouent ainsi le rôle de réservoir infectieux.

VI.3 Facteurs de risque

Les facteurs de risque des péri-implantites sont les mêmes que ceux de la parodontite : mauvaise hygiène buccale, gingivite, tabac, diabète non équilibré.

La mauvaise hygiène est de loin le facteur le plus important, car il interfère avec le deuxième facteur qui est la gingivite. La consommation de tabac influence aussi les péri-implantites de manière dose dépendante (*Bergstrom J et coll. 2000*).

Un autre facteur de risque très important et démontré par plusieurs études est l'antécédent de parodontite. Les patients avec antécédent présentent 3,1 à 4,7 fois plus de chance de développer des péri-implantites.

VI.4 Evolution de la péri-implantite

VI.4.1 Progression parodontite vs péri implantite

Parodontites et péri-implantites ne suivent pas toujours la même dynamique au cours de leur évolution. Dans les parodontites, l'os alvéolaire est isolé de la lésion par un tissu fibreux supra crestal intact qui empêche la diffusion des cellules inflammatoires vers l'os (*Seymour GJ et coll. 1979*). Chez les péri-implantites il n'y a pas de tissu fibreux qui isole l'os de la lésion. L'infection peut donc progresser dans l'os et la lésion évolue rapidement, raison pour laquelle les péri-implantites doivent être traitées sans délais après leur diagnostic (3).

VI.4.2 Influence de la surface sur la progression de la péri-implantite

Berglundh et coll. (2007), dans une étude réalisée sur 30 chiens, comparent 15 implants lisses et 15 implants SLA. Au bout de 24 mois, l'analyse radiographique montre une perte osseuse plus importante au niveau des implants SLA. L'examen histologique montre un infiltrat de cellules inflammatoires plus nombreux autour des implants SLA. Les implants SLA présentent donc un risque accentué de péri-implantite par rapport aux implants lisses.

Albouy et coll. (2009) dans une étude à peu près similaire sur des chiens trouvent un risque augmenté de péri-implantite pour les surfaces TiUnite, par rapport aux surfaces lisses, SLA ou TiOblast.

Rappel :

- SLA (sand-blasted acid etched surface), surface sablée puis mordancée à l'acide.
- TiUnite surface (Nobel Biocare Nordic AB, Gotenburg, Sweden), est une surface anodisée et considérée comme modérément rugueuse, mais plus rugueuse que la surface SLA.

Teughels et coll. (2006) considèrent que la rugosité de surface et la composition chimique de la surface de l'implant a un impact significatif sur la formation de plaque. Il est établi que les surfaces rugueuses et les surfaces à énergie de surface élevée favorisent la formation de plaque. De plus, l'adhésion

initiale des bactéries commence principalement dans des endroits ayant une forte mouillabilité (une caractéristique du titane) et où les bactéries trouvent une protection contre les forces de cisaillements (comme les rainures ou les dépressions).

Un autre paramètre important pour prévenir l'initiation d'une péri-implantite est l'étanchéité du manchon muqueux. La qualité de ce manchon découle de l'interaction entre la texture de surface et la fixation et la prolifération des cellules épithéliales (*Quirynen et coll. 2002*). Une surface rugueuse est nécessaire pour obtenir un manchon de qualité. Cette barrière est affectée non seulement par la rugosité de surface, mais aussi par la nature du matériau utilisé. *Welander et coll. (2008)* ont suggéré que la cicatrisation des tissus mous aux coulées en titane ou oxyde de zirconium est supérieure à celle aux coulées en alliage or/platine.

VI.5 Thérapie et influence de la surface

La surface influence beaucoup sur la réussite de la thérapie des péri-implantites en vue d'obtenir une ré-ostéointégration des surfaces dénudées. Après les phases de débridement et de détoxification, des comblements osseux ont été réalisés sur des implants avec des surfaces différentes. Il en ressort que les surfaces rugueuses donnent de meilleurs résultats que les surfaces lisses (*Wetzel et coll. 1999; Shibli et coll. 2003; Persson et coll. 2004; Sennerby et coll. 2005*). *Wetzel et coll. (1999)* ont fait le même constat en comparant la ré-ostéointégration sur les surfaces lisses et les surface SLA. *Shibli et coll. (2003)*

ont remarqué que les surfaces enrobée de HA étaient moins favorable à la ré-ostéointégration que les surfaces de titane pur (cpTi), et les surfaces obtenues par pulvérisation de plasma (TPS Titanium Plasma Sprayed).

Les implants recouverts de Ha présentent plus de complications que les implants classiques. Ces complications sont dues à un mécanisme différent du mécanisme traditionnel des péri-implantites (*Zetterqvist et al. 2010*). La délamination ou la biodégradation de l'enrobage altère l'interface implant/enrobage et peut être partiellement responsable de l'échec clinique observé sur ces implants (*Chang et al. 1999, Lee et al. 2000*).

Le fait que les surfaces rugueuses d'implants montrent fréquemment une ré-ostéointégration supérieure est surprenant sachant que les surfaces rugueuses facilitent la formation du biofilm et que les surfaces lisses sont plus faciles à décontaminer. Persson et coll. (*2001*) pensent qu'une surface rugueuse fournit un support pour le développement d'un coagulum après chirurgie et facilite ainsi une meilleure cicatrisation au contact de la surface implantaire.

Il ressort de cette partie que les péri-implantites et les parodontites partagent la même étiologie bactérienne, avec à peu de chose près les mêmes espèces impliquées. Les surfaces rugueuses favorisent la progression des péri-implantites comparativement aux surfaces lisses. Inversement les surfaces rugueuses améliorent le pronostic des thérapies des défauts osseux dus aux péri-implantites, notamment par la stabilisation du coagulum durant la phase chirurgicale.

VII CONCLUSION

L'analyse très précise des informations qui sont rapportées dans ce mémoire montre que la dynamique cellulaire à l'interface os/ implant à l'échelle micro et nano-scopique n'est pas complètement élucidée. En particulier les premiers évènements qui signent l'interaction os/biomatériaux dès les premières secondes de l'implantation ne sont pas bien connus in vivo. En effet, la majorité des données disponibles sont issues d'études in vitro. Or, on maîtrise mal la capacité de biominéralisation dans un système de culture cellulaire. En effet, seules certaines populations cellulaires sont capables de se différencier in vitro (*Wiesmann HP et coll. 2003*), sans cependant former une matrice capable de se minéraliser (*Wiesmann HP et coll. 2005*) faisant intervenir les vésicules matricielles.

VIII BIBLIOGRAPHIE

Albouy J. P, Abrahamsson I, Persson L. G, Berglundh T.

Spontaneous progression of peri-implantitis at implants with different surface characteristics. An experimental study in dogs II: histological observations.
Clinical Oral Implants Research 2009; 366–371.

Albrektsson T, Branemark P.I, Hansson H.A, Lindström J.

Osseointegrated titanium implants: requirements for ensuring a long-lasting direct bone anchorage in man.
Acta Orthop Scand 1981; 52: 155–170

Alves S.F, Wassall T.

In vitro evaluation of osteoblastic cell adhesion on machined osseointegrated implants.
Braz Oral Res. 2009 juin; 23(2):131–6.

Anderson HC.

Molecular biology of matrix vesicles.
Clin Orthop 1995; 314: 266–280

Anselme K, Bigerelle M, Noel B, Dufresne E, Judas D, Iost A, et coll.

Qualitative and quantitative study of human osteoblast adhesion on materials with various surface roughnesses.
J Biomed Mater Res 2000; 49:155-166.

Apse P, Ellen R.P, Overall C.M, Zarb G.A.

Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus-. A comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients.
J Periodont Res 1989; 24:96-105.

Aubin J.E, Liu F, Malaval L, Gupta A.K.

Osteoblast and chondroblast differentiation.
Bone 1995; 17 (Suppl. 2), 77S–83S.

Bagno A, Piovan A, Dettin M, Chiarion A, Brun P, et coll.

Human osteoblast-like cell adhesion on titanium substrates covalently functionalized with synthetic peptides.
Bone 2007; 40:693-699.

Bakker A, Klein-Nulend J, Burger E.

Shear stress inhibits while disuse promotes osteocyte apoptosis.
Biochem Biophys Res Commun. 2004; 320:1163-8.

Brentel A.S, de Vasconcellos L.M.R, Oliveira M.V, Graça M.L de A, de Vasconcellos L.G.O, Cairo C.A.A, et coll.

Histomorphometric analysis of pure titanium implants with porous surface versus rough surface. *J Appl Oral Sci.* 2006 juin; 14(3):213–8.

Branemark P.I, Adell R, Albrektsson T, Lekholm U, Lundkvist S, Rockler B.

Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. *Biomaterials* 1983; 4: 25–28.

Brandt E, Woerly G, Younes A.B, Loiseau S, Capron M.

IL-4 production by human polymorphonuclear neutrophils. *J. Leukoc. Biol.* 2000; 68, 125–130.

Balasundaram, Sato B.M, Webste T.J.

Using hydroxyapatite nanoparticles and decreased crystallinity to promote osteoblast adhesion similar to functionalizing with RGD, *Biomaterials* 2006; vol. 27, no. 14, pp. 2798–2805.

Barber T.A, Ho J.E, De Ranieri A, Viridi A.S, Sumner D.R, Healy K.E.

Peri-implant bone formation and implant integration strength of peptide-modified p(aam-co-eg/aac) interpenetrating polymer network-coated titanium implants. *Journal of Biomedical Materials Research* 2007a; 80: 306–320.

Bell B.F, Schuler M, Tosatti S, Textor M, Schwartz Z, Boyan B.D.

Osteoblast response to titanium surfaces functionalized with extracellular matrix peptide biomimetics. *Clin Oral Implants Res.* 2011 août; 22(8):865–72.

Becker W, Becker B, Newman M, Nyman S.

Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. *J Oral Maxillofac Implants* 1990a; 5:31-38

Berglundh T, Gotfredsen K, Zitzmann N. U, Lang N. P, Lindhe, J.

Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface roughness: an experimental study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* 2007; 18, 655–661

Bergstrom J, Eliasson S, Dock J.

A 10-year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. *J Periodontol* 2000; 71: 1338–1347.

Boyan B.D, Lohmann C.H, Dean D.D, Sylvia V.L, Cochran D.L, Schwartz Z.

Mechanisms involved in osteoblast response to implant surface morphology. *Annual Review of Materials Research* 2001; 31: 357–371

Brunette D.M, Chehroudi B.

The effects of the surface topography of micromachined titanium substrata on cell behavior in vitro and in vivo. *J. Biomech. Eng.* 1999; 121, 49–57.

Burger E.H, Klein-Nulend J.

Responses of bone cells to biomechanical forces in vitro.
Adv Dent Rest. 1999; 13:93-8.

Chehroudi B, Ghrebi S, Murakami H, Waterfield J.D, Owen G, Brunette D.M.

Bone formation on rough, but not polished, subcutaneously implanted Ti surfaces is preceded by macrophage accumulation.
J. Biomed. Mater. Res.: A 2009; doi:10.1002/jbm.a.32587.

Cao S, Zhang X, Edwards J.P, Mosser D.M.

NF-kappaB1 (p50) homodimers differentially regulate pro- and anti-inflammatory cytokines in macrophages.
J. Biol. Chem. 2006; 281, 26041–26050

Cardin A.D, Weintraub H.J.R.

Molecular modeling of protein-glycosaminoglycan interactions.
Arteriosclerosis 1989; 9: 21–32.

Cavalcanti-Adam E.A, Micoulet A, Blummel J, Auernheimer J, Kessler H, Spatz J.P.

Lateral spacing of integrin ligands influences cell spreading and focal adhesion assembly.
European Journal of Cell Biology 2006; 85: 219–224.

Cavalcanti-Adam E.A, Volberg T, Micoulet A, Kessler H, Geiger B, Spatz J.P.

Cell spreading and focal adhesion dynamics are regulated by spacing of integrin ligands.
Biophysical Journal 2007; 92: 2964–2974.

Chang Y. L, Lew D, Park J. B, Keller J.C.

Biomechanical and morphometric analysis of hydroxyapatite-coated implants with varying crystallinity.
Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1999; 57, 1096–1108.

Cohen A, Liu-Synder P, Storey D, Webster T. J.

Decreased fibroblast and increased osteoblast functions on ionic plasma deposited nanostructured Ti coatings,
Nanoscale Research Letters 2007; vol. 2, no. 8, pp. 385–390.

Cooper L.F, Zhou Y, Takebe J, Guo J, Abron A, Holmen A, Ellingsen J.E.

Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO₂ grit-blasted c.p. titanium endosseous implants.
Biomaterials 2006; 27: 926 – 936

Crowther M, Brown N.J, Bishop E.T, Lewis C.E.

Microenvironmental influence on macrophage regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors.
Biomaterials 2006; 27, 926–936.

Cutler S.M, Garcia A.J.

Engineering cell adhesive surfaces that direct integrin alpha5beta1 binding using a recombinant fragment of fibronectin.
Biomaterials 2003; 24: 1759–1770.

Davies J.E, Baldan N.

Scanning electron microscopy of the bone-bioactive implant interface.
J Biomed Mater Res 1997; 36: 429–440.

Dee K.C, Andersen T.T, Bizios R.

Design and function of novel osteoblast-adhesive peptides for chemical modification of biomaterials.
Journal of Biomedical Materials Research 1998; 40: 371–377.

Deporter D.A, Watson P.A, Pilliar R.M, Chipman M.L, Valiquete N. A.

Histological comparison in the dog of porous coated vs: threaded dental implants.
J Dent Res. 1990; 69(5):1138-45.

Deporter D.A, Watson P.A, Pilliar R.M, Melcher A.H, Winslow J,Howley T.P.

A histological assessment of the initial healing response adjacent to porous-surfaced, titanium alloy dental implants in dogs.
J Dent Res. 1986; 65(8):1064-70.

Depprich R, Ommerborn M, Zipprich H, Naujoks C, Handschel J, Wiesmann H-P, et coll.

Behavior of osteoblastic cells cultured on titanium and structured zirconia surfaces.
Head Face Med. 2008; 4:29.

Dettin M, Conconi M.T, Gambaretto R, Pasquato A, Folin M, Di Bello C, Parnigotto P.P,

Novel osteoblast-adhesive peptides for dental/ orthopedic biomaterials.
J Biomed Mater Res 2002; 60: 466–471.

Dohan Ehrenfest D.M, Coelho P.G, Kang B-S, Sul Y-T, Albrektsson T.

Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. Trends Biotechnol. 2010 avr; 28(4):198–206.

Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall A.L, Karsenty G.

Osf2/Cbfa1: A transcriptional activator of osteoblast differentiation.
Cell 1997; 89, 747–754.

Elmengaard B, Bechtold J.E, Soballe K.

In vivo effects of rgd-coated titanium implants inserted in two bone-gap models.
Journal of Biomedical Materials Research 2005; A 75: 249–255

Esposito M, Hirsch J.M, Lekholm U et coll.

Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. [I] Success criteria and epidemiology.
Eur J Oral Sci 1998, 106 (1), 527-51.

Frosch K.H, Barvencik F, Lohmann C.H, Viereck V, Siggelkow H, Breme J, et coll.

Migration, matrix production and lamellar bone formation of human osteoblast-like cells in porous titanium implants. Cells Tissues Organs. 2002; 170:214-27.

Futami T, Fujii N, Ohnishi H, Taguchi N, Kusakari H, Ohshima H, Maeda T.

Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface.
J Periodontol 2000; 71: 287–298.

Garcia A.J, Reyes C.D.

Bio-adhesive surface to promote osteoblast differentiation and bone formation.
Journal of Dental Research 2005; 84: 407–413.

Garcia, A.J.

Get a grip: integrins in cell-biomaterial interactions.
Biomaterials 2005; 26: 7525–7529

Geris L, Vandamme K, Naert I, Vander Sloten J, Duyck J, Van Oosterwyck H.

Application of mechanoregulatory models to simulate peri-implant tissue formation in an in vivo bone chamber.
J Biomech.2008; 41:145-54.

Germanier, Y., Tosatti, S., Brogini, N., Textor, M. & Buser, D.

Enhanced bone apposition around biofunctionalized sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces. A histomorphometric study in miniature pigs.
Clinical Oral Implants Research 2006; 17: 251–257.

McGlumphy E. A, Peterson L. J, Larsen P. E, Jeffcoat M. K.

“Prospective study of 429 hydroxyapatite-coated cylindrical omniloc implants placed in 121 patients,”
International Journal of Oral and Maxillofacial Implants 2003; vol. 18, no. 1, pp. 82–92.

Harris L.G, Mead L, Muller-Oberlander E, Richards R.G.

Bacteria and cell cytocompatibility studies on coated medical grade titanium surfaces.
J Biomed Mater Res A 2006; 78: 50–58

Healy, K.E., Reznia, A. & Stile, R.A.

Designing biomaterials to direct biological responses.
Annals of the New York Academy of Science 1999; 875: 24–35.

J. A. Hobkirk,

“Progress in implant research,”
International Dental Journal 1983; vol. 33, no. 4, pp. 341–349, 1983.

Hoffmann O, Angelov N, Gallez F, Jung R.E, Weber F.E.

The zirconia implant-bone interface: a preliminary histologic evaluation in rabbits.
Int J Oral Maxillofac Implants 2008 ; 23:691-5.

Hoshi, K.; Komori, T.; Ozawa, H.

Morphological characterization of skeletal cells in Cbfa1- deficient mice.
Bone 1999; 25, 639–651.

Isa Z.M, Schneider G.B, Zaharias R, Seabold D, Stanford C.M.

Effects of fluoride-modified titanium surfaces on osteoblast proliferation and gene expression.
Int. J. Oral. Maxillofac. Implants 2006; 21, 203–211.

Isa Z.M, Schneider G.B, Zaharias R, Seabold D, Stanford C.M.

Effects of fluoride-modified titanium surfaces on osteoblast proliferation and gene expression.
Int. J. Oral. Maxillofac. Implants 2006 ; 21, 203–211.

Iwashita Y.

Basic study of measurement of bone mineral content of cortical and cancellous bone of the mandible by computerized tomography.
Dentomaxillofac Radiol. 2000; 29(4), 209-15.

Jeffcoat M.K, McGlumphy E.A, Reddy M.S, Geurs N.C, Proskin H.M,

“A comparison of hydroxyapatite (HA)-coated threaded, HA-coated cylindrical, and titanium threaded endosseous dental implants,”

International Journal of Oral and Maxillofacial Implants, vol. 18, no. 3, pp. 406–410, 2003.

Joos U, Wiesmann H.P, Szuwart T, Meyer U.

Mineralization at the interface of implants. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 sept;35(9):783–90.

Joos U, Büchter A, Wiesmann H-P, Meyer U. Strain driven fast osseointegration of implants.

Head Face Med. 2005;1:6.

Kämmerer P.W, Heller M, Brieger J, Klein MO, Al-Nawas B, Gabriel M.

Immobilisation of linear and cyclic RGD-peptides on titanium surfaces and their impact on endothelial cell adhesion and proliferation.

Eur Cell Mater. 2011;21:364–72.

S. H. Kang, H. S. Kim, J. Y. Kim, and Y. E. Sung,

“An investigation on electron behavior employing vertically aligned TiO₂ nanotube electrodes for dye-sensitized solar cells,”

Nanotechnology 2009; vol. 20, no. 35, Article ID 355307, 6 pages.

Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, Beck A, Claes L, Ignatius A.

Proliferation of human-derived osteoblast-like cells depends on the cycle number and frequency of uniaxial strain.

J Biomech.2002; 35:873-80.

Klein-Nulend J, Bacabac R.G, Mullender M.G.

Mechanobiology of bone tissue.

Pathol Biol (Paris). 2005; 53:576-80

Lausmaa J, Lofgren P, Kasemo B.

Adsorption and coadsorption of water and glycine on TiO₂.

J. Biomed. Mater. Res. 1999; 44, 227–242.

Lavenus S, Louarn G, Layrolle P.

Nanotechnology and dental implants.

Int J Biomater. 2010;2010:915327.

Le Guehennec L, Goyenvallé E, Lopez-Heredia M.A, Weiss P, Amouriq Y, Layrolle P.

“Histomorphometric analysis of the osseointegration of four different implant surfaces in the femoral epiphyses of rabbits,”

Clinical Oral Implants Research 2008; vol. 19, no. 11, pp. 1103–1110, 2008.

Linkhart, T.A.; Mohan, S.; Baylink, D.J.

Growth factors for bone growth and repair: IGF, TGF beta and BMP.
Bone 1996; 19 (Suppl. 1), 1S–12S.

Liu Y, De Groot K, Hunziker E.B,

“BMP-2 liberated from biomimetic implant coatings induces and sustains direct ossification in an ectopic rat model,”
Bone 2005; vol. 36, no. 5, pp. 745–757, 2005.

Loke P, Gallagher I, Nair M.G, Zang X, Brombacher F, Mohrs M, Allison J.P, Allen J.E.

Alternative activation is an innate response to injury that requires CD4+ T cells to be sustained during chronic infection.
J. Immunol. 2007; 179, 3926–3936.

Maki K, Okanto T, Morohashi T et coll.

The application of three-dimensional quantitative computerized tomography to the maxillofacial skeleton.
Dentomaxillofac Radio. 1997; 26 (1),39-44

Masaki C, Schneider G.B, Zaharias R, Seabold D, Stanford C.

Effects of implant surface microtopography on osteoblast gene expression.
Clin. Oral Implant. Res. 2005; 16, 650–656.

Meirelles L, Melin L, Peltola T, Kjellin P, Kangasniemi I, Currie F, Andersson M, Albrektsson T, Wennerberg A.

Effect of hydroxyapatite and titania nanostructures on early in vivo bone response.
Clin. Implant Dent. Relat. Res. 2008; 10, 245–254.

Meyer U, Joos U, Jayaraman. Stamm T, Hohoff A, Fillies T, Stratmann U, Wiesmann H.P.

Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants.
Biomaterials 2003; 25: 1959–1967.

Miller D, Vance R, Thapa A, Webster T, Haberstroch K.

“Comparison of fibroblast and vascular cell adhesion to nano structured poly(lactic co glycolic acid) films,”
Applied Bionics and Biochemics 2005; vol. 2, no. 1, pp. 1–7.

Misch C.E, Qu Z, Bidez M.W.

Mechanical properties of trabecular bone in the human mandible : implication for dental implant treatment planning and surgical placement.
Int J Oral Maxillofacial Surg. 1999; 57(6), 706-8

Mombelli A, Van Oosten M.A.C, Schürch E, Lang N.P.

The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants.
Oral Microbiol Immunol 1987; 2: 145–151.

Mombelli A, Mericske-Stern R.

Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures.
Clin Implant 1990; R's 1:1-7.

Mombelli A, Marxer M, Gaberthuel T, Grunder U, Lang N.P.

The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease.
J Clin Periodontol 1995; 22:124-130

Mosser, D.M.; Edwards, J.P.

Exploring the full spectrum of macrophage activation.
Nat. Rev. Immunol. 2008; 8, 958–969.

Murai K, Takeshita F, Ayukawa Y, Kiyoshima T, Suetsugu T, Tanaka T.

Light and electron microscopic studies of bone-titanium interface in the tibiae of young and mature rats.
J Biomed Mater Res 1996; 30: 523–533.

Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z.P, Deng J.M, Behringer R.R, De Crombrughe B.

The novel zinc finger-containing transcription factor Osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation.
Cell 2002; 108, 17–29.

Nguyen H.Q, Deporter D.A, Pilliar R.M, Valiquette N, Yakubovich R.

The effect of sol-gel formed calcium phosphate coatings on bone ingrowth and osteoconductivity of porous-surfaced Ti alloy implants.
Biomaterials. 2004; 25(5):865-76.

Okazaki T, Ebihara S, Takahashi H, Asada M, Kanda A, Sasaki H.

Macrophage colony-stimulating factor induces vascular endothelial growth factor production in skeletal muscle and promotes tumor angiogenesis.
J. Immunol. 2005; 174, 7531–7538

Park J-W, Kurashima K, Tustusmi Y, An C-H, Suh J-Y, Doi H, et coll.

Bone healing of commercial oral implants with RGD immobilization through electrodeposited poly(ethylene glycol) in rabbit cancellous bone.
Acta Biomater. 2011; 7(8):3222–9.

Paul N.E, Skazik C, Harwardt M, Bartneck M, Denecke B, Klee D, Salber J, Zwadlo-Klarwasser G.

Topographical control of human macrophages by a regularly microstructured polyvinylidene fluoride surface.
Biomaterials 2008; 29, 4056–4064

Persson L.G, Berglundh T, Sennerby L, Lindhe, J.

Re- osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces: an experimental study in the dog.
Clinical Oral Implants Research 2001; 12: 595–603.

Petrie T.A, Capadona J.R, Reyes C.D, Garcia A.J.

Integrin specificity and enhanced cellular activities associated with surfaces presenting a recombinant fibronectin fragment compared to rgd supports.
Biomaterials 2006; 27: 5459–5470.

Pierschbacher, M.D. & Ruoslahti, E.

Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule.
Nature 1984; 309: 30–33.

Pilliar RM.

Overview of surface variability of metallic endosseous dental implants: textured and porous surface-structured designs.
Implant Dentistry. 1998; 7(4):305-14.

Quirynen M, Listgarten M.A.

The distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants and modum Branemark.
Clin Oral Implant Res 1990; 1:8-12.

Quirynen M, De Soete M, Van Steenberghe D.

Infectious risks for oral implants: a review of the literature.
Clinical Oral Implants Research 2002; 13, 1–19.

Rams T.E, Feik D, Slots J.

Staphylococci in human periodontal diseases.
Oral Microbiol Immunol 1990; 5: 29–32.

Renvert S, Lindahl C, Renvert H, Persson G.R.

Clinical and microbiological analysis of subjects treated with Branemark or AstraTech implants: a 7-year follow-up study.
Clin Oral Implants Res 2008; 19: 342–347.

Reyes C.D, Garcia, A.J.

Alpha2beta1 integrin-specific collagen-mimetic surfaces supporting osteoblastic differentiation.
Journal of Biomedical Materials Research 2004a; 69: 591–600

Ruoslahti E.

Rgd and other recognition sequences for integrins.
Annual Review of Cell and Developmental Biology 1996; 12: 697–715.

Schneider, G.; Burr ridge, K.

Formation of focal adhesions by osteoblasts adhering to different substrata. Exp.
Cell Res. 1994; 214, 264–269.

Schneider G.B, Zaharias R, Seabold D, Keller J, Stanford C.

Differentiation of preosteoblasts is affected by implant surface microtopographies.
J. Biomed. Mater. Res.: A 2004; 69, 462–468.

Schuler M, Owen G.R, Hamilton D.W, De Wild M, Textor M, Brunette D.M, Tosatti S.G.

Biomimetic modification of titanium dental implant model surfaces using the rgdsp-peptide sequence: a cell morphology study.
Biomaterials 2006a; 27: 4003–4015.

Schuler M, Trentin D, Textor M, Tosatti S.G.

Biomedical interfaces: titanium surface technology for implants and cell carriers.
Nanomedicine 2006b; 1: 449–463.

Schwartz Z, Raz P, Zhao G, Barak Y, Tauber M, Yao H, Boyan B.D.

Effect of micrometerscale roughness of the surface of ti6al4v pedicle screws in vitro and in vivo. The Journal of Bone and Joint Surgery America 2008; 90: 2485–2498.

Sennerby L, Thomsen P, Ericsson LE.

Early bone tissue response to titanium implants inserted in rabbit cortical bone. PartII : Ultrastructural observation.
J Mater Sci Mater Med, 1993b; 4 : 494-502

Seymour G.J, Powell R.N, Davies W.I.

The immunopathogenesis of progressive chronic inflammatory periodontal disease.
J Oral Pathol 1979; 8: 249–265.

Shalabi M.M, Gortemaker A, Van't Hof M.A, Jansen J.A, Creugers N.H.

Implant surface roughness and bone healing: A systematic review.
J. Dent. Res. 2006; 85, 496–500.

Shankar K, Mor G.K, Prakasam H.E. et coll.

“Highlyordered TiO2 nanotube arrays up to 220 µm in length: use in water photoelectrolysis and dye-sensitized solar cells,”
Nanotechnology 2007; vol. 18, no. 6, Article ID 065707, 11 pages.

Shibli J.A, Martins M.C, Nociti F.H. Jr, Garcia V.G, Marcantonio E. Jr.

Treatment of ligature-induced peri-implantitis by lethal photosensitization and guided bone regeneration. A preliminary histologic study in dogs.
Journal of Periodontology 2003; 74: 338–345.

Smith D.E, Zarb G.A.

Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. I
Prosthet Dent 1989; 62:567-572

Sowden D, Schmitz JP. A.O

self-drilling and self-tapping screws in rat calvarial bone: an ultrastructural study of the implant interface.
J Oral Maxillofac Surg 2002; 60: 294–299.

Stanford CM.

Surface modification of biomedical and dental implants and the processes of inflammation, wound healing and bone formation.
Int J Mol Sci. 2010; 11(1):354–69.

Steflik D.E, Corpe R.S, Lake F.T, Young T.R, Sisk A.L, Parr G.R, Hanes P.J, Berkery D.J.

Ultrastructural analyses of the attachment (bonding) zone between bone and implanted biomaterials.
J Biomed Mater Res 1998; 39: 611–620

Tan K.S, Qian L, Rosado R, Flood P.M, Cooper L.F.

The role of titanium surface topography on J774A.1 macrophage inflammatory cytokines and nitric oxide production.
Biomaterials 2006; 27, 5170–5177.

Tan S.D, De Vries T.J, Kuijpers-Jagtman A.M, Semeins C.M, Everts V, Klein-Nulend J.

Osteocytes subjected to fluid flow inhibit osteoclast formation and bone resorption.
Bone. 2007; 41:745-51

Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen, M.

Effect of material characteristics and or surface topography on biofilm development.
Clinical Oral Implants Research 2006; 17 (Supl. 2), 68–81.

Tosatti S, De Paul S.M, Askendal A, VandeVondele S, Hubbell J.A, Tengvall P, Textor M.

Peptide functionalized poly(l-lysine)-g-poly(ethylene glycol) on titanium: resistance to protein adsorption in full heparinized human blood plasma.
Biomaterials 2003; 24: 4949–4958.

Tosatti S, Schwartz Z, Campbell C, Cochran D.L, VandeVondele S, Hubbell J.A, Denzer A, Simpson J, Wieland M, Lohmann C.H, Textor M, Boyan B.D.

Rgd-containing peptide gcrgygrgdsdg reduces enhancement of osteoblast differentiation by poly(l-lysine)-graft-poly(ethylene glycol)-coated titanium surfaces.
Journal of Biomedical Materials Research 2004; A 68: 458–472.

Walboomers X.F, Croes H.J; Ginsel L.A, Jansen J.A.

Microgrooved subcutaneous implants in the goat.
J. Biomed. Mater. Res. 1998; 42, 634–641.

Walboomers X.F, Ginsel L.A, Jansen J.A.

Early spreading events of fibroblasts on microgrooved substrates.
J. Biomed. Mater. Res. 2000; 51, 529–534.

Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler W.E.

“Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration,”
Bone 2004; vol. 34, no. 4, pp. 665–671.

Welander M, Abrahamsson I, Berglundh T.

The mucosal barrier at implant abutments of different materials.
Clinical Oral Implants Research 2008; 19, 635–641.

Wetzel A.C, Vlassis J, Caffesse R.G, Hämmerle C.H.F, Lang N.P.

Attempts to obtain re-osseointegration following experimental periimplantitis in dogs. Clinical Oral Implant Research 1999; 10: 111–119.

Wiesmann H.P, Joos U, Klatt K, Meyer U.

Mineralized 3-D bone tissue engineered by osteoblasts cultured in a collagen gel.
J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1455–1462.

Wiesmann H.P, Meyer U, Plate U, Höhling H.J.

Aspects of collagen mineralization in hard tissue formation.
Int Rev Cytol 2005; 242: 121–156.

Xiao G, Wang D, Benson M.D, Karsenty G, Franceschi R. T.

Role of the alpha2-integrin in osteoblast-specific gene expression and activation of the Osf2 transcription factor.

J. Biol. Chem. 1998; 273, 32988–32994.

Yao C, Slamovich E.B, T. J. Webster T.J.

“Enhanced osteoblast functions on anodized titanium with nanotube-like structures,”

Journal of Biomedical Materials Research 2008a; vol. 85, no. 1, pp. 157–166,

Zetterqvist L, Feldman S, Rotter B, Vincenzi G, Wennström J.L, Chierico A, Stach R. M, Kenealy J. N.

A prospective multicenter, randomized-controlled five-year study of hybrid and fully-etched implants for the incidence of peri-implantitis.

Journal of Periodontology 2010; 81, 493–501.

(1) Cook and Rust-Dawicki⁷ (1995), Deporter, et al.⁹ (2002), Deporter, et al.¹⁰ (1986), Deporter, et al.¹¹ (1990), Frosch, et al.¹⁴ (2002), Karabuda, et al.¹⁵ (1999), Story, et al.²² (1998), Svehla, et al.²³ (2000), Vidigal Junior, et al.²⁵ (1999), Zinger, et al.²⁶ (2005).

(2) **Vandamme K, Naert I, Geris L, Vander Sloten J, Puers R, Duyck J.**

The effect of micro-motion on the tissue response around immediately loaded roughened implants in the rabbit.

Eur J Oral Sci. 2007; 115:21-9.

Vandamme K, Naert I, Geris L, Vander Sloten J, Puers R, Duyck J.

Histodynamics of bone tissue formation around immediately loaded cylindrical implants in the rabbit.

Clin Oral Impl Res. 2007; 18:471-80.

Vandamme K, Naert I, Geris I, Vander Sloten J, Puers R, Duyck J.

Influence of controlled immediate loading and implant design on peri-implant bone formation.

J Clin Periodontol. 2007; 34:172-81.

Duyck J, Slaets E, Sasaguri K, Vandamme K, Naert I.

Effect of intermittent loading and surface roughness on peri-implant bone formation in a bone chamber model.

J Clin Periodontol. 2007; 34:998-1006.

Duyck J, Vandamme K, Geris L, Oosterwyck H.V, Cooman M.D, Vandersloten J, et coll.

The influence of micro-motion on the tissue differentiation around immediately loaded cylindrical turned titanium implants.

Arch Oral Biol. 2006; 51:1-9.

(3) **Albouy J.P, Abrahamsson I, Persson L.G, Berglundh T.**

Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: clinical and radiographic observations.

Clin Oral Implants Res 2008; 19: 997–1002.

Albouy J.P, Abrahamsson I, Persson L.G, Berglundh T.

Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface characteristics. An experimental study in dogs II: histological observations.
Clin Oral Implants Res 2009; 20: 366–371

Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C.

Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog.
Clin Oral Implants Res 1992; 3: 9–16.

Marinello C.P, Berglundh T, Ericsson I, Klinge B, Glantz P.O, Lindhe J.

Resolution of ligature-induced peri-implantitis lesions in the dog.
J Clin Periodontol 1995; 22: 475–479.

IX TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 d'après Depprich R. et coll. 2008

Figure 2 d'après Dohan Ehrenfest D.M. et coll. 2010

Figure 3 d'après Brentel et coll. 2006

Figure 4 d'après [httpwww.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)

Figure 5 d'après D'après <http://www.les-implants-dentaires.com>

Figure 6 d'après D'après <http://www.les-implants-dentaires.com>

Figure 7 d'après D'après <http://www.les-implants-dentaires.com>

Figure 8 d'après Lavenus S. et coll. 2010

Figure 9 d'après <http://www.scbt.com/fr/datasheet-201176-rgd-peptide-grgdn.htm>

Figure 10 d'après http://www.aist.go.jp/aist_e/aist_today/2009_32/hot_line/hot_line_20.html

Figure 11 d'après Park J-W. et coll. 2011

Figure 12 d'après Bell B.F. et coll. 2011

Figure 13 d'après Park J-W. et coll. 2011

Figure 14 d'après D'après <http://www.les-implants-dentaires.com>

Figure 15 d'après D'après <http://www.les-implants-dentaires.com>

Figure 16 d'après Joos U et coll. 2005

Figure 17 d'après Joos U et coll. 2005

N° 2011 LYO 1D 069

DIMASSI (Oussama) – INTERACTION BIOMATERIAUX/CELLULES A L'INTERFACE OS/IMPLANT

(Thèse : Chir. Dent. : Lyon : 2011.069)
N°2011 LYO 1D 069

Résumé :

La modification de la topographie et de la chimie de surface des implants dentaire est un domaine en constante innovation et le principal moyen par lequel on peut interagir avec le milieu cellulaire afin d'améliorer ou d'accélérer l'ostéointégration.

Ces modifications sont très variées quant à leur nature exacte. Souvent plusieurs modifications (physiques, chimiques) sont présentes sur une même surface. Le but de cette thèse est de lister ces différentes modifications, d'évaluer leur apport en terme d'ostéointégration ainsi que leur incidence sur le comportement cellulaire tant dans la phase de cicatrisation osseuse, que lors des processus pathologiques comme les péri-implantites.

Rubrique de classement :

IMPLANTOLOGIE

Mots clés :

Implant
Interface
Cellule

Mots clés en anglais :

Implant
Interface
cell

Jury :

Président :
Assesseurs :

Monsieur le Professeur Henry MAGLOIRE
Monsieur le Docteur Odile BARSOTTI
Monsieur le Docteur kerstin GRITSCH
Monsieur le Docteur Renaud NOHARET

Adresse de l'auteur :

Oussama DIMASSI
28 av des droits de l'homme et du citoyen
21300 CHENOVE