



<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 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2021

THESE n°18

**T H E S E**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**présentée et soutenue publiquement le 2 Mars 2021 par**

**M. PAGANO Jean-Nicolas**

**Né le 01/09/1996**

**à Bagnols sur Cèze**

\*\*\*\*\*

**BIOMATÉRIAUX UTILISÉS POUR LA RÉGÉNÉRATION OSSEUSE ET LA GESTION  
DES TISSUS MOUS EN ODONTOLOGIE: ÉTAT DES LIEUX**

\*\*\*\*\*

JURY

M. ARMOIRY Xavier, PU-PH

Mme CARRE Emmanuelle, PH

M. BRETON Pierre, PU-PH

Mme GAILLARD Claire, MCU



## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche Jean François MORNEX
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

#### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO

Département composante Mécanique  
UFR Sciences et Techniques des Activités  
Physiques et Sportives (STAPS)

Directeur : M. Marc BUFFAT  
Directeur : M. Yannick VANPOULLE

Polytech Lyon

Directeur : M. Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : M. Christophe VITON

Institut des Sciences Financières et d'Assurance  
(ISFA)

Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET  
PHARMACIE GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Madame Stéphanie BRIANCON (PR)

Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)

Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE** Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE** Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)

Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Camille LEONCE (ATER)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Michel TOD (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)

Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur David GONCALVES (AHU)

**BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

**INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire

## **Remerciements**

**À ma directrice de thèse,**

**Madame Emmanuelle CARRE**

*Pour votre implication et votre aide dans la réalisation de cette thèse.*

*Pour votre confiance et la proposition d'un sujet de thèse en adéquation avec mon projet  
professionnel.*

*Pour l'expérience enrichissante au cours de mon stage hospitalier, au service des Dispositifs  
Médicaux Stériles.*

*Sincères remerciements.*

**À mon président de thèse,**

**Monsieur Xavier ARMOIRY**

*Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse.*

*Pour vos enseignements tout au long du Master en Affaires réglementaires des Dispositifs  
Médicaux.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

**Aux membres du jury,**

**Monsieur Pierre Breton**

*Pour le partage de vos connaissances et pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.*

*Soyez assurée de l'honneur que vous me faites, sincèrement.*

**Madame Claire GAILLARD**

*Pour la curiosité et l'intérêt envers les DM que vous m'avez transmis.*

*Pour vos conseils qui m'ont aidé à trouver ma voix pendant mes études de pharmacie et  
d'ingénieur.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.*

**À mes proches,**

**À mes parents**

*Pour votre aide tout au long de mes longues études. Vous avez toujours cru en moi. Un grand merci  
pour tout !*

**À ma famille, Rolande, Suzy et René**

*Pour ces moments depuis tout petit, à vos blagues, coups de gueule et repas en famille! Merci pour  
vos encouragements.*

**À ma sœur Eva (Anna) mes frères Bébou et Juju**

*Pour toute l'animation que vous mettez dans la famille ! Merci !*

**Aux pharmas**

*Longue vie à la Ternity ! À nos histoires toujours accompagnées de bonnes pizzas.*

**Chanson pour mes 2 auvergnats**

*A nos randos ! A Bob ! Qu'il nous conduise à travers le monde !*

**À mes 2 potos de la première heure**

*Julien et Richard, jeunes entrepreneurs.*

**Aux polytech's**

*Merci aux « Experts » et aux « J'entends rien » ! A nos soirées passées et futures !*

**À toute l'équipe des DMS,**

*Mon stage 5AHU n'aurait pas eu la même saveur sans vous. À mes co-externes Bertille, Marine,  
Valentin et les internes Louise et Jérémy !*

# Sommaire

<b>Remerciements.....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>16</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>17</b>
<b>Index des tableaux.....</b>	<b>19</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>20</b>
<b>1. Généralités : anatomie de l'organe dentaire et techniques réparatrices.....</b>	<b>21</b>
1.1. Rappels anatomiques et physiologiques.....	21
1.1.1. L'odonte.....	21
1.1.2. Le parodonte.....	23
1.1.3. Le sinus maxillaire.....	24
1.1.4. Le déroulement du remodelage osseux.....	25
1.2. Rappel sur les pertes de tissus osseux et les techniques réparatrices.....	26
1.2.1. Classification des pertes de tissus osseux oraux.....	26
1.2.2. Régénération Osseuse Guidée (ROG).....	27
1.2.2.1. Principe de la Régénération Osseuse Guidée.....	27
1.2.2.2. Indications de la Régénération Osseuse Guidée.....	29
1.2.3. Soulevé de sinus.....	29
1.2.4. Lambeaux osseux.....	31
1.2.5. Distraction osseuse.....	32
1.2.6. Implants courts.....	32
1.2.7. Chirurgiens concernés par les techniques de réparation osseuse.....	32
<b>2. Substituts osseux en odontologie.....</b>	<b>33</b>
2.1. Définition.....	33
2.2. Indications en implantologie dentaire.....	33
2.2.1. Indications pré-implantaires.....	33
2.2.1.1. Comblement sinusien (soulevé de sinus).....	33
2.2.1.2. Comblement alvéolaire et augmentation de crête.....	35
2.2.2. Indications per-implantaires.....	35
2.2.3. Indications post-implantaires.....	36
2.2.4. Indications en parodontologie.....	36

2.3. Différentes familles de greffes osseuses.....	37
2.3.1. Rappels sur l'os autogène.....	37
2.3.2. Origines et familles des substituts osseux.....	38
2.4. Propriétés de base nécessaires à la formation osseuse.....	41
2.5. Facteurs de réussite des greffes osseuses en odontologie.....	43
2.5.1. Conditions vasculaires.....	44
2.5.1.1. Une matrice osseuse.....	44
2.5.1.2. Du collagène.....	44
2.5.1.3. Des facteurs de croissance.....	45
2.5.1.4. Des conditions biomécaniques favorables.....	46
2.5.2. Conditions liées à la contamination.....	47
2.5.3. Conditions métaboliques.....	47
2.6. Critères de choix des substituts osseux en odontologie.....	47
2.7. Exemples de spécialités de substituts osseux.....	53
2.8. Réglementation.....	59
2.8.1. Allogreffes.....	59
2.8.2. Xénogreffes ou synthétiques.....	60
<b>3. Membranes en médecine dentaire régénérative.....</b>	<b>62</b>
3.1. Définition.....	62
3.2. Indications.....	62
3.3. Principales familles et particularités des membranes.....	63
3.3.1. Les membranes non résorbables.....	63
3.3.1.1. Les membranes en téflon.....	64
3.3.1.2. Les membranes ou grilles en titane.....	65
3.3.2. Les membranes résorbables.....	66
3.3.2.1. Les membranes collagéniques.....	66
3.3.2.2. Les membranes synthétiques.....	68
3.4. Propriétés idéales d'une membrane en implantologie dentaire.....	68
3.4.1. Biocompatibilité.....	68
3.4.2. Sécurité infectieuse.....	69
3.4.3. Étanchéité.....	69
3.4.4. Propriétés mécaniques.....	70
3.4.5. Intégration tissulaire.....	71
3.4.6. Résorption.....	71
3.4.7. Résistance à l'exposition endobuccale.....	72
3.4.8. Facilité de manipulation.....	74
3.4.9. Stabilité.....	74
3.4.10. Activité biologique.....	74

3.5. Critères de choix des membranes.....	75
3.6. Exemples de spécialités de membranes.....	77
3.7. Réglementation.....	80
<b>4. Gestion des tissus mous : Chirurgie muco-gingivale et substituts.....</b>	<b>81</b>
4.1. Solution classique : la greffe épithélio conjonctive.....	81
4.1.1. Objectifs et indications.....	81
4.1.2. Efficacité et limites.....	83
4.2. Substituts aux greffes gingivales.....	83
4.2.1. Présentation.....	83
4.2.2. Principe d'action.....	84
4.2.3. Spécialités.....	86
4.2.4. Réglementation.....	89
4.3. Renfort parodontal minéralisé.....	90
<b>5. Concentrés plaquettaires.....</b>	<b>91</b>
5.1. Une présentation générale des concentrés plaquettaires.....	91
5.1.1. Définitions.....	91
5.1.2. Indications des concentrés plaquettaires (PRP, PRF, PRGF).....	91
5.1.3. Classifications des concentrés plaquettaires.....	92
5.2. Le PRP.....	93
5.2.1. Présentation du PRP.....	93
5.2.2. Préparation du PRP.....	94
5.2.3. Manque d'uniformité des protocoles.....	95
5.3. Le PRF.....	96
5.3.1. Présentation du PRF.....	96
5.3.2. Préparation du PRF.....	96
5.3.3. Avancées du PRF.....	98
5.3.4. Formes et indications du PRF en implantologie dentaire.....	101
5.4. L'A-PRF : Advanced Platelet-Rich Fibrin.....	101
5.4.1. Présentation du A-PRF.....	101
5.4.2. Avancées du A-PRF.....	102
5.5. L'i-PRF : Injectable Platelet-Rich Fibrin.....	102
5.6. Le S-PRF : « sticky-bone » ou greffon osseux collé.....	103
5.6.1. Présentation.....	103
5.6.2. Avancées du S-PRF.....	103

5.7. Le PRGF : Plasma Rich in Growth Factor.....	104
5.7.1. Présentation.....	104
5.7.2. Caractéristiques mécaniques.....	105
5.7.3. Versatilité du PRGF.....	106
5.8. Critères de choix des concentrés plaquettaires.....	106
5.9. Réglementation.....	109
<b>6. Résumé sur les propriétés des biomatériaux utilisés en odontologie.....</b>	<b>109</b>
<b>7. Discussion.....</b>	<b>111</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>113</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>114</b>

## **Liste des abréviations**

A-PRF : Advanced Platelet Rich Fibrin ou Fibrine Riche en Plaquettes Avancé

DMI : Dispositifs Médicaux Implantables

EAO : European Association of Osseointegration

GEC : Greffe Épithélio Conjonctive

HA : Hydroxyapatite

HCL : Hospices Civils de Lyon

i-PRF : Injectable Platelet Rich Fibrin ou Fibrine Riche en Plaquettes Injectable

L-PRF : Leucocytes Platelet Rich Fibrin ou Fibrine Riche en Plaquettes et en Leucocytes

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGA : Acide Polyglycolique

PLLA : Acide Poly-L-Lactique

PRF : Platelet Rich Fibrin ou Fibrine Riche en Plaquettes

PRGF : Plasma Rich in Growth Factor ou Plasma Riche en Facteurs de Croissance

PRP : Platelet Rich Plasma ou Plasma Riche en Plaquettes

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

ROG : Régénération Osseuse Guidée

RPM : Renfort Parodontal Minéralisé

RTG : Régénération Tissulaire Guidée

S-PRF : Sticky Platelet Rich Fibrin ou Fibrine Riche en Plaquettes Collante

TCP : Phosphate Tri-Calcique

TTC : Toutes Taxes Comprises

## **Liste des figures**

Figure 1 : Différents tissus de l'odonte et du parodonte.....	10
Figure 2 : Parodonte sain vs parodonte malade.....	11
Figure 3 : Sinus maxillaire et orbite.....	12
Figure 4 : Quatre parois du sinus maxillaire.....	13
Figure 5 : Processus de remodelage osseux.....	14
Figure 6 : Classification des défauts osseux selon Seibert.....	15
Figure 7 : Principe de la Régénération Osseuse Guidée.....	16
Figure 8 : Soulevé du sinus par volet latéral avec pose simultanée d'un implant.....	18
Figure 9 : Technique de Summers, comblement de sinus par abord crestal.....	19
Figure 10 : Coupe sagittale du sinus maxillaire.....	22
Figure 11 : Classification de Misch.....	22
Figure 12 : Déhiscence et fenestration.....	23
Figure 13 : Processus de formation des maladies parodontales.....	24
Figure 14 : Nombre de parois osseuses restantes dans un défaut vertical.....	25
Figure 15 : Catégories d'infectiosité pour les tissus bovins et les liquides organiques.....	27
Figure 16 : Propriétés des substituts osseux permettant la régénération osseuse.....	30
Figure 17 : Matrice osseuse.....	32
Figure 18 : Processus de guérison après une greffe osseuse.....	38
Figure 19 : Utilisation d'une membrane (en Gore-Tex) lors d'une ROG.....	51
Figure 20 : Suture des lambeaux pour éviter le risque d'exposition de la membrane.....	51
Figure 21 : Deux membranes de type GoreTex Regenerative Material Titane Renforced (GTRM-TR).....	53

Figure 22 : Réalisation d'une procédure de Régénération Osseuse Guidée (ROG) nécessitant une membrane en titane.....	54
Figure 23 : Rôle de la membrane dans le concept de la ROG.....	58
Figure 24 : Exposition volontaire d'une membrane bicouche.....	61
Figure 25 : Vues au microscope électronique à balayage (MEB) de la membrane en dPTFE après retrait.....	62
Figure 26 : La ligne ou jonction mucogingivale.....	69
Figure 27 : Régénération des tissus parodontaux chez des patients atteints de parodontite sévère..	73
Figure 28 : Visualisation du gain osseux en épaisseur à 6 mois après RPM.....	78
Figure 29 : Protocole de fabrication du PRP.....	82
Figure 30 : Obtention du caillot de fibrine riche en plaquette (PRF).....	85
Figure 31 : Exemple d'un caillot de fibrine obtenu avec la procédure Intra-Spin.....	85
Figure 32 : Préparation d'une membrane de PRF.....	86
Figure 33 : Libération des facteurs de croissance du PRP (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB et TGF-B1).....	87
Figure 34 : Libération lente du TGF b-1 (a), VEGF (b), PDGF-AB (c) et TSP-1 (d) à partir d'une membrane de L-PRF pendant 7 jours.....	87
Figure 35 : Ajout du S-PRF au matériau de greffe osseuse.....	91
Figure 36 : Ajout de l'exsudat du caillot d'A-PRF au mélange préalablement constitué par la greffe osseuse et le S-PRF.....	92
Figure 37 : Différentes formes de PRGF.....	94

## **Index des tableaux**

Tableau n°1 : Propriétés des matériaux utilisés pour réaliser des greffes osseuses.....	43
Tableau n°2 : Particularités propres aux différentes classes de greffes osseuses, selon leur origine..... .....	52
Tableau n°3 : Récapitulatif par famille des principaux substituts osseux disponibles en stomatologie aux HCL.....	54 à 57
Tableau n°4 : Récapitulatif des différences entre membranes réticulées ou non.....	67
Tableau n°5 : Biocompatibilité des différents matériaux composant les membranes.....	68
Tableau n°6 : Risques d'infections liés aux différentes membranes.....	69
Tableau n°7 : Propriétés mécaniques des différents types de membranes.....	70
Tableau n°8 : Propriétés de résorption des différentes catégories de membranes.....	72
Tableau n°9 : Récapitulatif des avantages et inconvénients des principales catégories de membranes .....	76
Tableau n°10 : Récapitulatif par famille des principales membranes disponibles ou demandées en chirurgie dentaire et stomatologie aux HCL.....	78,79
Tableau n°11 : Classification de Miller pour les récessions radiculaires.....	82
Tableau n°12 : Principales spécialités de substituts aux greffes gingivales utilisés aux HCL.....	87
Tableau n°13 : Comparaison des caractéristiques mécaniques des membranes de L-PRF (Process) et de PRGF Endoret® (BTI).....	105
Tableau n°14 : Principaux concentrés plaquetaires utilisés en odontologie.....	108
Tableau n°15 : Récapitulatif des propriétés des principaux biomatériaux utilisés pour la régénération osseuse et la gestion des tissus mous en odontologie.....	110

## **Introduction**

Le service de stomatologie du groupement hospitalier sud des Hospices Civils de Lyon dispose d'une activité d'implantologie importante. A ce jour, les pharmaciens ne gèrent pas les dispositifs médicaux dédiés à cette activité. Dans le cadre d'un projet de reprise de la gestion de ces produits, nous nous sommes intéressés dans un premier temps aux implants dentaires (1). Notre travail s'inscrit dans la suite de cette première étape. Il a pour objet de faire le point sur les dispositifs permettant la régénération des tissus durs et des tissus mous, dans le contexte de l'implantologie dentaire, afin de mieux connaître ce domaine.

La régénération des tissus durs autour de la dent consiste principalement en une régénération de l'os alvéolaire. Cette intervention peut être nécessaire pour la pose d'un implant, en raison d'un capital osseux insuffisant ne permettant pas une intégration durable de l'implant. Après extraction de la dent, une résorption interne et externe des parois osseuses de l'alvéole se produit. Afin de minimiser la perte osseuse sur le site d'extraction dentaire, il est possible d'utiliser un matériau de comblement que l'on place au sein même de l'alvéole. L'effet de ces matériaux de comblement peut être prolongé et induire une régénération osseuse intégrale. C'est pourquoi le terme de « biomatériaux de régénération osseuse » est le plus approprié. Les principaux biomatériaux utilisés pour stimuler la régénération osseuse sont les substituts osseux, les membranes en médecine dentaire régénérative et les concentrés plaquettaires.

La régénération des tissus mous autour de la dent fait appel également à de nombreux biomatériaux. Par exemple, en cas de récession de gencive, certains matériaux permettent une néoformation de tissu gingival. Les matériaux couramment utilisés pour une régénération des tissus mous sont les concentrés plaquettaires, les matrices collagéniques et les dérivés de matrice d'émail.

Notre plan se déroulera en 5 grandes parties ayant pour but de permettre une compréhension progressive de ces matériaux. Après un rappel de l'anatomie et de la physiologie, nous aborderons les substituts osseux, puis les membranes en médecine dentaire régénérative, les substituts aux greffes gingivales, et enfin les concentrés plaquettaires.

# 1. Généralités : anatomie de l'organe dentaire et techniques réparatrices

## 1.1. Rappels anatomiques et physiologiques

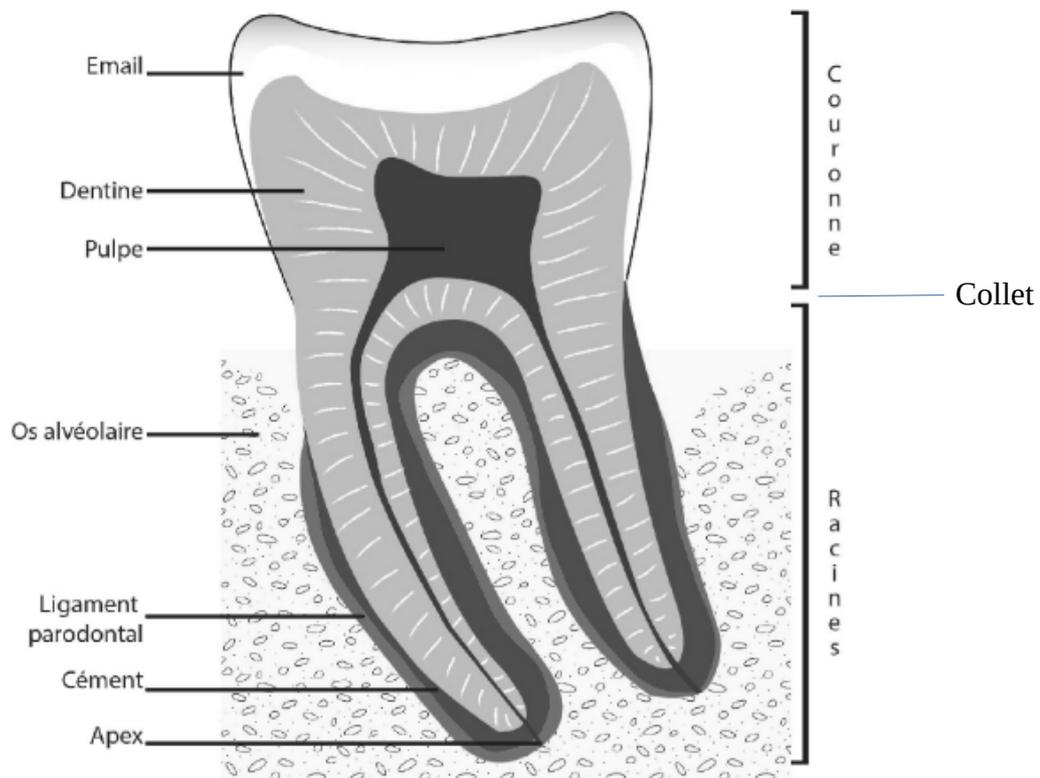
La dent, ou odonte est composée d'une couronne, d'une ou plusieurs racines et creusée d'une cavité pulpaire. Le concept d'organe dentaire est plus large puisqu'il est constitué de l'odonte et de ses tissus de soutien, le parodonte.

### 1.1.1. L'odonte

L'émail, la dentine et la pulpe sont les trois tissus qui composent l'odonte (ou dent) :

- L'émail est un tissu transparent très dur qui recouvre la dentine, partie externe de la couronne de la dent. C'est la substance la plus minéralisée du corps humain (à plus de 95 %). Elle est riche en hydroxyapatite qui est un phosphate de calcium. Cette matière est la plus dure de l'organisme mais elle est friable.
- La dentine, aussi appelée ivoire chez les animaux est le composant majoritaire de la dent. Elle lui donne sa couleur blanchâtre. Elle est sécrétée par la pulpe et assure la protection de celle-ci. Lorsque la dentine se retrouve exposée, le patient peut ressentir une hypersensibilité dentaire à la mastication, aux changements de température, à l'acide et au sucré.
- La pulpe dentaire est un tissu conjonctif composé de vaisseaux sanguins (vascularisation des odontoblastes) et de vaisseaux lymphatiques, ainsi que de nerfs.

L'odonte et ses tissus sont représentés dans la figure 1.



*Figure 1 : Différents tissus de l'odonte et du parodonte (2)*

L'odonte est souvent divisé en trois parties, représentées sur la figure 1:

- **La couronne**, composée de la dentine et de l'émail qui recouvre cette dernière.
- **Le collet anatomique**, à la jonction de la couronne et de la racine, il forme un espace. Il est encadré par l'attache de la gencive .
- **La (les) racine(s)**, pouvant aller de une à quatre. Elle est non visible car intraosseuse. Elle est composée de la dentine et du cément qui la recouvre.

La salive joue un rôle de protection des tissus grâce à son pouvoir tampon qui régule le pH de la bouche.

## 1.1.2. Le parodonte

Le parodonte désigne l'ensemble des tissus de soutien de la dent. Comme représenté sur la figure 2, il est constitué du parodonte superficiel (la fibro-muqueuse gingivale ou gencive), du parodonte profond (le cément et l'os alvéolaire) et d'un système d'attache (appelé ligament parodontal ou desmodonte ou encore ligament alvéolo-dentaire).

La gencive et le ligament alvéolodentaire ou desmodonte appartiennent aux tissus mous, alors que le cément et l'os alvéolaire sont des tissus durs.

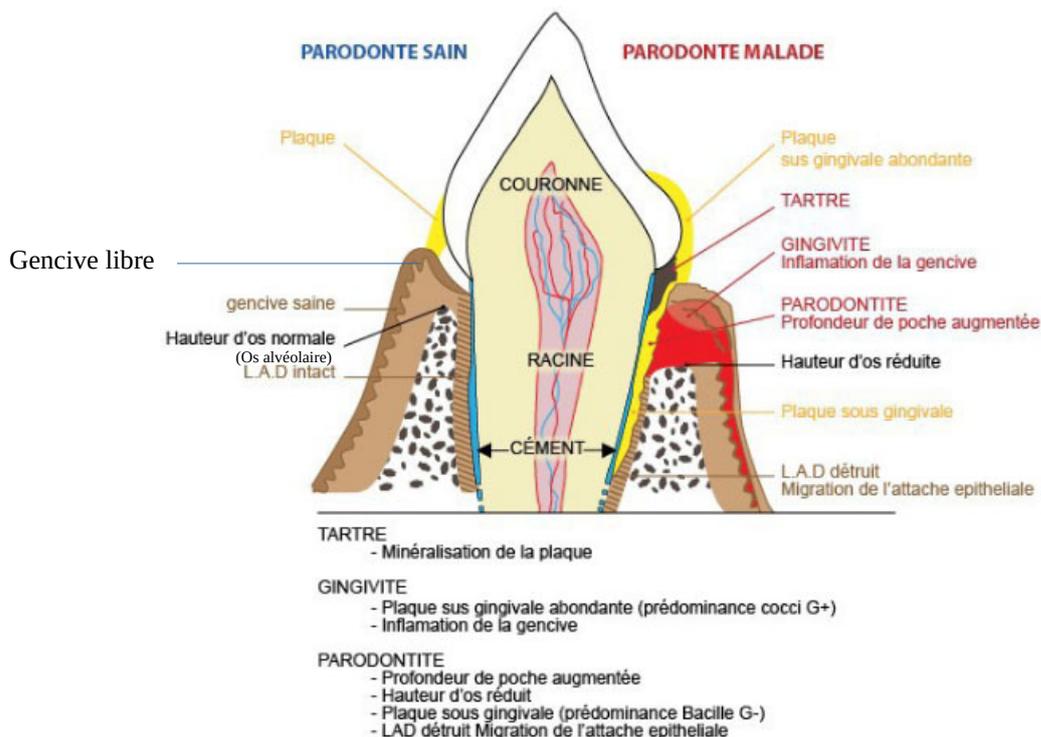


Figure 2 : LAD = ligament alvéolo-dentaire. Parodonte sain vs parodonte malade (3)

- **La gencive libre** forme un espace appelé sulcus ou **sillon gingival**. Le sillon gingival est la zone fréquente d'apparition de la plaque dentaire. Cette dernière facilite l'apparition de caries et de gingivite (inflammation des gencives), première étape vers la parodontite
- **Le cément** recouvre la dentine radiculaire, il est jaune et opaque. Il sert d'ancrage aux fibres du ligament alvéolo-dentaire. Il est composé, pour environ 55%, de matière minérale mais c'est le moins résistant des tissus durs. De même que pour l'os, il est sujet à un remaniement constant sous l'action de stimuli physiologiques ou pathologiques.

- **L'os alvéolaire** est un os spongieux, entouré de deux corticales. Il forme un manchon autour de la dent et se développe avec elle. En cas d'extraction, il se résorbe au cours du temps pour donner **la crête alvéolaire**.
- **Le ligament alvéolo-dentaire** est un tissu conjonctif dense qui assure l'union entre le cément radiculaire de la dent et l'os alvéolaire. Il joue un rôle d'amortisseur hydraulique pour la dent, il est entouré de liquide. En cas de pression, la dent peut s'enfoncer dans l'alvéole tout en étirant les fibres du ligament alvéolo-dentaire.

### 1.1.3. Le sinus maxillaire

Le sinus maxillaire est une cavité pneumatique intra-maxillaire. Il se trouve au dessus des molaires et prémolaires. Une coupe sagittale du sinus maxillaire est présente à la figure 3.

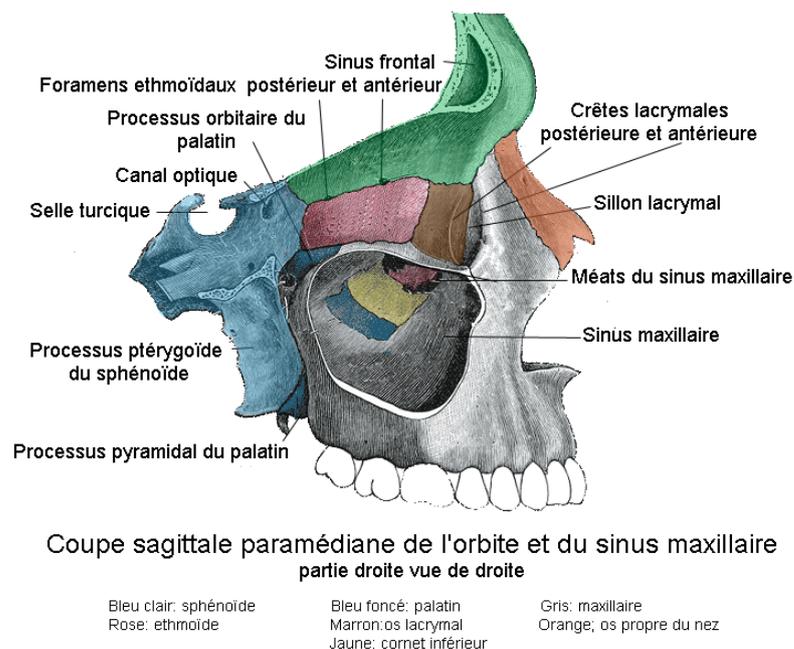
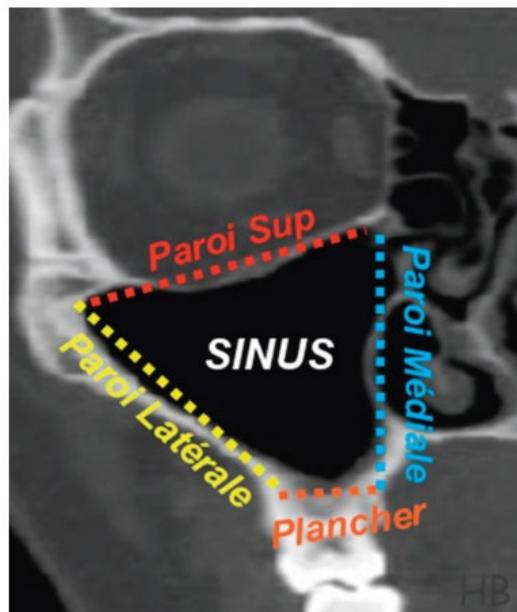


Figure 3 : Sinus maxillaire et orbite (schéma de Berichard, travail personnel d'après Gray's Anatomy public)

Le sinus maxillaire a une forme pyramidale avec quatre parois : supérieure, latérale, médiale et inférieure. Son sommet est tronqué, il forme le plancher sinusal. La membrane muqueuse ciliée de Schneider tapisse le sinus maxillaire.

Les quatre parois du sinus maxillaire sont visibles dans la figure 4.

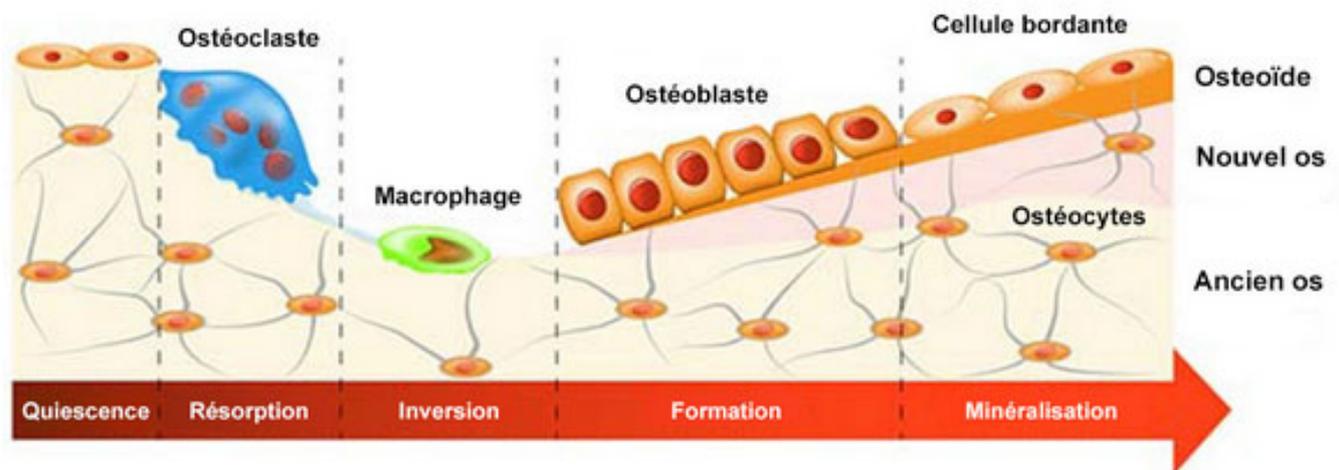


*Figure 4 : Quatre parois du sinus maxillaire (4)*

#### **1.1.4. Le déroulement du remodelage osseux**

Le principe du remodelage osseux physiologique reste valide lors des greffes de substituts osseux. Le défi du remodelage du greffon est l'interaction de ce dernier avec les ostéoclastes naturellement présents sur le site (9,10).

La phase de résorption correspond à la migration des ostéoclastes venant dégrader le greffon. Ensuite, les ostéoclastes permettent la différenciation des pré-ostéoblastes et le recrutement des ostéoblastes sur le site greffés. Les ostéoblastes ont un rôle clé pour enclencher le processus d'ostéogenèse (formation et développement de l'os). Le remodelage permet de combler la zone édentée avec du nouvel os. Le tissu encore jeune est appelé tissu ostéoïde, sur lequel le calcium va venir se fixer: c'est la minéralisation osseuse. Ce processus de minéralisation de l'os est schématisé dans la figure 5.



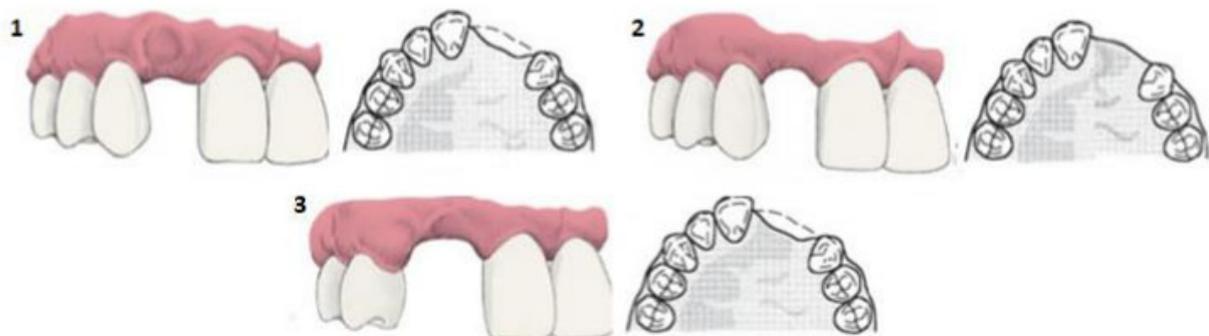
*Figure 5 : Processus de remodelage osseux (courtoisie banque d'images Servier®)*

## 1.2. Rappel sur les pertes de tissus osseux et les techniques réparatrices

### 1.2.1. Classification des pertes de tissus osseux oraux

La classification de Seibert (5) est représentée figure 6. Elle caractérise les dimensions de la crête alvéolaire, issue de la résorption de l'os alvéolaire suite à la perte de la dent:

- Classe I : perte des tissus osseux en épaisseur uniquement.
- Classe II : perte des tissus osseux en hauteur uniquement.
- Classe III : perte des tissus osseux en épaisseur et en hauteur.



*Figure 6 : Classification des défauts osseux selon Seibert. 1 : Classe I, 2 : Classe II, 3 : Classe III (5)*

Avant la pose implantaire, la perte osseuse est quantifiée en hauteur et en épaisseur. Le scanner ou le Cone Beam (radio panoramique) sont des techniques d'imagerie en trois dimensions utilisées pour analyser le volume osseux.

## **1.2.2. Régénération Osseuse Guidée (ROG)**

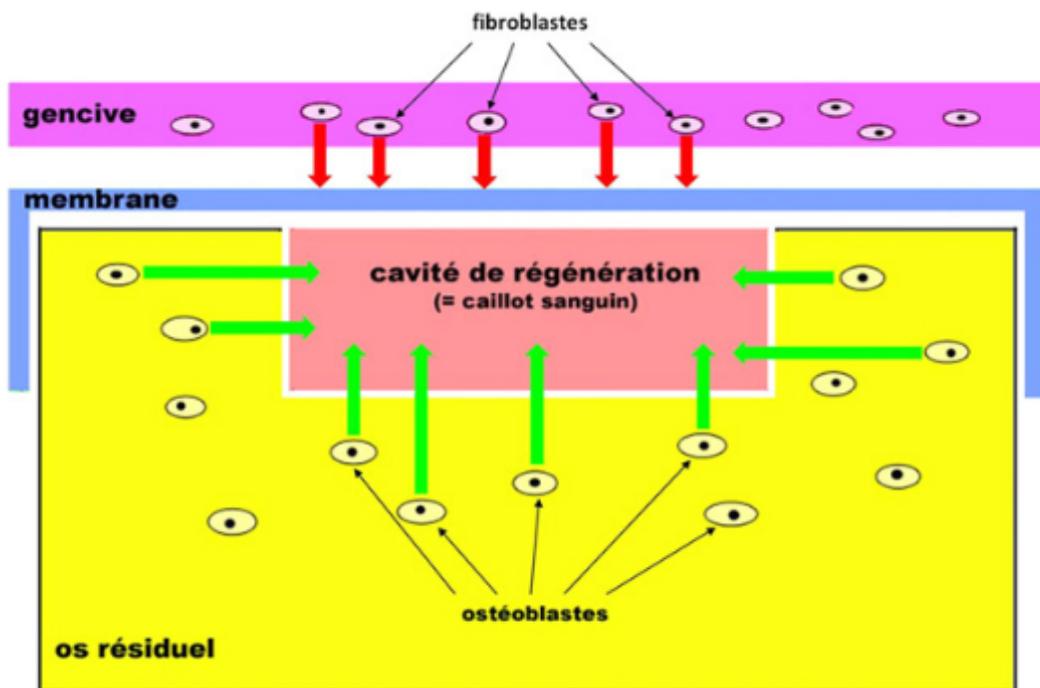
### **1.2.2.1. Principe de la Régénération Osseuse Guidée**

La Régénération Osseuse Guidée (ROG) est une technique d'augmentation osseuse. Elle permet d'augmenter localement le volume osseux. Elle est couramment utilisée car elle bénéficie d'un recul clinique de plus de vingt ans. En effet, l'extraction d'une dent s'accompagne d'une perte du volume osseux, ce qui rend plus compliqué la pose implantaire et la réhabilitation prothétique esthétique. Cette problématique est d'autant plus forte que le patient est âgé ou fumeur.

Les quatre principes de la ROG sont les suivants :

- **L'exclusion cellulaire** qui est facilitée par la pose d'une membrane. Elle permet d'isoler l'espace cicatriciel des tissus mous de la gencive environnante, qui sont riches en cellules non-ostéogéniques (fibroblastes et cellules épithéliales majoritairement). Ce stratagème permet une colonisation de l'espace de régénération osseuse par les cellules ostéogéniques (ostéoblastes), naturellement présentes dans l'os résiduel, tout en excluant les cellules non-ostéogéniques.

L'exclusion cellulaire est schématisée avec la figure 7.



*Figure 7 : Principe de la Régénération Osseuse Guidée (6)*

- **Le maintien d'un espace** qui améliore la néo angiogenèse pour assurer un apport sanguin suffisant et la migration des cellules mésenchymateuses indifférenciées favorisant la régénération osseuse.
- **La conservation du caillot sanguin**, siège d'interactions cellulaires, indispensables pour la formation d'os de novo (c'est à dire la régénération osseuse). La stabilité de la plaie est assurée grâce à l'espace créé au sein de la cavité de régénération.
- **La fermeture primaire de la plaie**, après l'incision chirurgicale, les berges de la plaie sont reliées par la suture.

### **1.2.2.2. Indications de la Régénération Osseuse Guidée**

Il existe plusieurs approches de la ROG: en pré implantaire, per implantaire ou en post opératoire.

#### > En pré implantaire (Approche différée) :

- ✓ Elle permet de conserver le site d'implantation post extractionnel, en diminuant l'alvéolyse. Elle permet de conserver l'alvéole dentaire (grâce au comblement de l'alvéole par le substitut osseux choisi).
- ✓ Elle peut augmenter la crête alvéolaire ou améliorer la morphologie de la crête. La mise en place de l'implant est alors possible.
- ✓ Elle prévient l'apparition de défauts osseux empêchant une réhabilitation prothétique fonctionnelle et esthétique.

#### > En per implantaire (Approche simultanée) :

- ✓ Cette approche est nécessaire en cas de présence d'une déhiscence ou d'une fenestration. L'objectif peut être multiple: améliorer la stabilité implantaire, l'esthétique ou augmenter la longueur de l'implant.

#### > En post opératoire :

- ✓ En cas de perte osseuse (par exemple, lors d'une péri-implantite), la ROG permet de maintenir l'ostéointégration.

### **1.2.3. Soulevé de sinus**

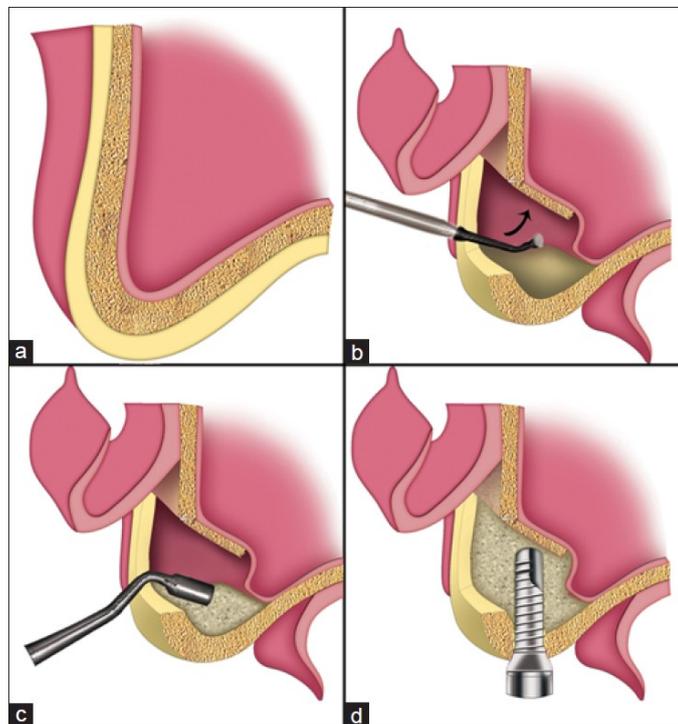
L'affaissement du plancher sinusien est causé par un édentement non traité, des maladies parodontales ou des traumatismes. Le volume osseux est insuffisant pour permettre la stabilité primaire de l'implant.

Il est fait appel à la procédure d'augmentation du plancher du sinus maxillaire, aussi appelée sinus lift ou greffe du sinus. La technique consiste à élever la membrane de Schneider qui tapisse le sinus afin de déposer les matériaux de greffe osseuse. L'augmentation du volume osseux au niveau du plancher sinusien permet d'effectuer la pose implantaire (7).

Il existe deux techniques principales pour réaliser le comblement de sinus, par volet latéral ou par abord crestal.

- Le soulevé de sinus par volet latéral :

La figure 8 représente un maxillaire postérieur atrophié. La hauteur osseuse résiduelle entre le plancher du sinus et la crête alvéolaire est insuffisante pour la pose d'un implant dentaire (a). Ici, l'implant est posé simultanément, c'est à dire au cours de la chirurgie de sinus lift. Il est aussi possible de réaliser la pose en différé, pour attendre la régénération osseuse. Dans ce cas, une deuxième chirurgie pour la pose implantaire a lieu plusieurs mois après.



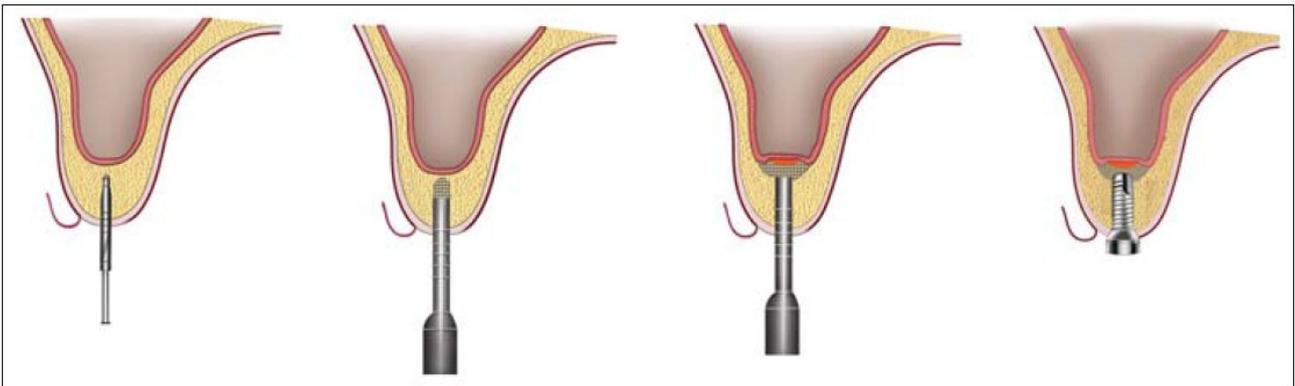
*Figure 8 : Soulevé du sinus par volet latéral avec pose simultanée d'un implant (8)*

Le protocole du soulevé de sinus par volet latéral est divisé en trois étapes, représentées par les parties (b), (c) et (d) de la figure 5 :

1. La paroi latérale du sinus est fracturée pour élever la membrane (b)
2. L'os greffé est fortement tassé dans l'espace créé après le soulèvement de la membrane (c)
3. L'implant est posé dans le sinus maxillaire augmenté (d)

- Le comblement de sinus par voie crestale:

Les étapes du comblement de sinus par abord crestal sont représentées à la figure 9. La préparation du site d'implantation est faite à partir de forets de petits diamètres jusqu'à des forets de grands diamètres. Le plancher sinusal est fracturé. Puis la membrane est soulevée et le greffon osseux est déposé. L'implant est mis en place immédiatement (8).



*Figure 9 : Technique de Summers, comblement de sinus par abord crestal (8)*

- Des indications différentes selon la voie d'abord:

Le soulevé de sinus par volet latéral est la technique historique. Elle est idéale pour une hauteur d'os résiduelle de 1 ou 2 mm. C'est à dire, lorsque le volume osseux à régénérer est très important. La technique par abord crestal, aussi appelée technique des ostéotomes ou technique de Summers, est une alternative moins invasive. Elle nécessite un minimum de 5 mm de hauteur osseuse (7).

#### **1.2.4. Lambeaux osseux**

Pour des pertes de substances osseuses majeures irréversibles, il est possible de remplacer la totalité du volume osseux grâce aux lambeaux osseux vascularisés. Le prélèvement des lambeaux se fait généralement au niveau de la crête iliaque ou de la fibula. Une réhabilitation prothétique esthétique et fonctionnelle peut être recherchée en cancérologie maxillo-faciale ou en traumatologie. De grandes pertes osseuses peuvent aussi survenir lors d'une infection (ostéomyélite) ou d'une intoxication (au mercure, au phosphore, lors d'ostéochimionécrose) (9).

### 1.2.5. Distraction osseuse

La distraction osseuse consiste à allonger progressivement un segment osseux. La distraction osseuse alvéolaire est réalisée à un rythme de 0,5 à 1 mm par jour. Elle a pour but une réparation structurelle de la crête alvéolaire. Un distracteur permet d'étirer l'os alvéolaire suite à son activation quotidienne (1 ou 2 activations par jour). Il est ainsi possible d'obtenir une augmentation des tissus durs et des tissus mous. Le tissu osseux nouvellement formé vient combler l'espace créé ou le défaut déjà existant. La distraction osseuse est particulièrement efficace pour régénérer le volume osseux de façon verticale. Lors de pertes osseuses importantes, il est nécessaire d'avoir recours à une technique d'apposition osseuse, en plus de la distraction osseuse (10,11).

### 1.2.6. Implants courts

Les implants courts sont une alternative aux augmentations osseuses. La conférence de consensus de l'European Association of Osseointegration (EAO) de 2016 définit les implants courts par leur longueur intra osseuse, inférieure ou égale à 8 mm et les implants ultracourts de longueur inférieure à 6 mm. L'EAO reconnaît les implants courts comme une alternative efficace aux greffes osseuses pré-implantaires. Les implants courts nécessitent tout de même un volume osseux adéquat. Leur intérêt est la simplification de l'acte chirurgical, la diminution des délais et des coûts du traitement (12).

### 1.2.7. Chirurgiens concernés par les techniques de réparation osseuse

Les utilisateurs potentiels des techniques de réparation osseuse sont :

- **Le chirurgien maxillo-facial** qui est spécialisé pour tout ce qui se rapporte à la sphère cranio-maxillo-oro-faciale : pathologies traumatologiques, carcinologiques et malformatives de la face mais aussi la chirurgie reconstructrice, notamment la chirurgie des lambeaux et la microchirurgie. La stomatologie fait partie de ses activités, ainsi que la chirurgie plastique de la face.

Pour les chirurgiens oraux et les dentistes, l'activité est limitée à la pathologie d'origine dentaire :

- **Le chirurgien dentiste** qui intervient dans le cadre du traitement de dents très abîmées ou de maladies du parodonte. Il peut réaliser l'extraction de dents, une dévitalisation, la pose d'implant dentaire et de greffe osseuse.

- **Le chirurgien oral** qui peut intervenir lors d'une infection dentaire sévère, d'une cellulite infectieuse, ou pour pratiquer des avulsions dentaires multiples. La chirurgie orale est une spécialité dentaire et médicale.

## **2. Substituts osseux en odontologie**

### **2.1. Définition**

La Société Française de Recherche Orthopédique et Traumatologique (SoFROT) considère que le terme substitut osseux peut concerner (13) :

« Tout biomatériau d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique :

- 1) destiné à l'implantation chez l'homme ;
- 2) dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux ;
- 3) par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique ».

### **2.2. Indications en implantologie dentaire**

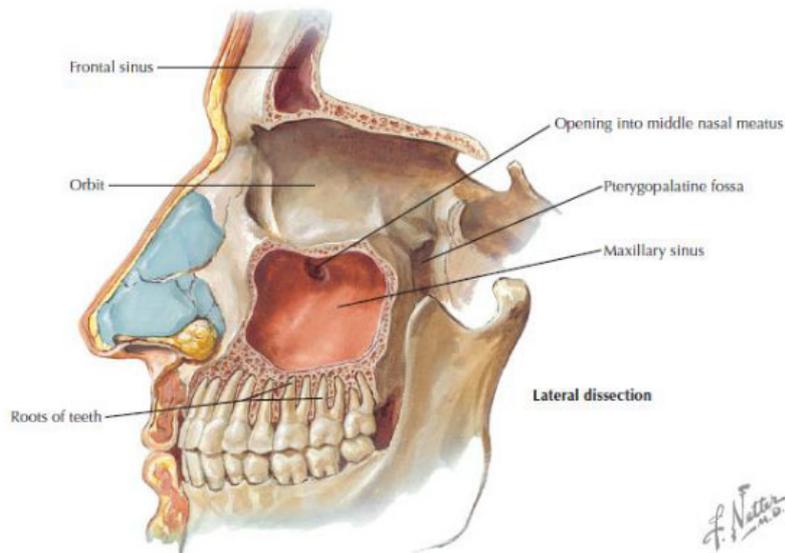
L'implantologie est la première indication de greffe osseuse des maxillaires.

En cas de volume osseux insuffisant, la pose implantaire nécessite un comblement osseux, en utilisant la technique de régénération osseuse guidée si nécessaire.

#### **2.2.1. Indications pré-implantaires**

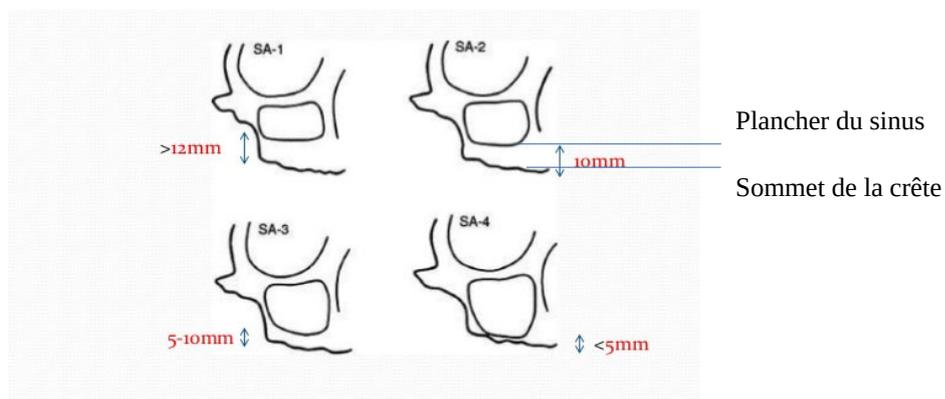
##### ***2.2.1.1. Comblement sinusien (soulevé de sinus)***

Le chirurgien dentiste veut alors augmenter le volume osseux au niveau du plancher du sinus maxillaire. Il s'agit de la greffe osseuse la plus courante en chirurgie dentaire (la perte d'une molaire au niveau du maxillaire s'accompagne fréquemment d'une perte en volume osseux) (14). Une coupe sagittale du sinus maxillaire est présentée en figure 10.



*Figure 10 : Coupe sagittale du sinus maxillaire (Netter)*

La classification de Misch (15) permet d'évaluer la hauteur disponible sous le sinus (sub-antral, allant de 1 à 4) en fonction de la hauteur de crête résiduelle (hauteur entre le plancher du sinus et le sommet de la crête). Cette estimation, explicitée par la figure 11, permet d'évaluer le besoin ou non d'élévation du sinus.



*Figure 11 : Classification de Misch (SA=Sub-Antral) (15)*

La classification de Misch permet d'orienter le praticien vers la technique de pose d'implant appropriée face à cette perte osseuse.

### **2.2.1.2. Comblement alvéolaire et augmentation de crête**

L'os alvéolaire se développe avec la dent. Il désigne la portion du maxillaire ou de la mandibule qui entoure les racines des dents. La résorption de l'os alvéolaire après extraction dentaire forme la crête alvéolaire.

Après une extraction dentaire, l'utilisation de biomatériaux favorise la cicatrisation osseuse et évite l'alvéolyse. Elle préserve donc le capital osseux (16).

Le déficit osseux se caractérise par des déhiscences, des fenestrations, des manques de hauteur et/ou de largeur de la crête osseuse (17). La différence entre une déhiscence et une fenestration est présentée à la figure 12.



(a)



(b)

*Figure 12 : Déhiscence (a) et fenestration (b) (17)*

La photo (a) de la figure 12 montre une déhiscence, c'est à dire à une perte d'os alvéolaire sous la gencive. Sur la photo (b), une fenestration est visible à cause d'une perte osseuse localisée, au niveau de la racine. Dans les deux cas une exposition du filetage de l'implant est observée.

### **2.2.2. Indications per-implantaires**

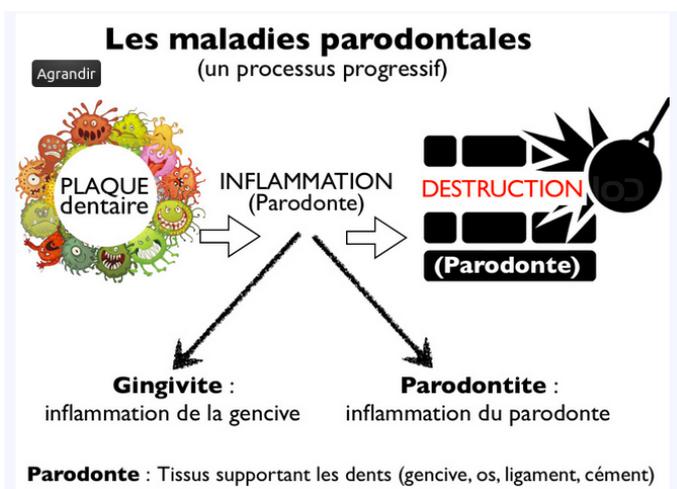
Lors de la pose de l'implant, si une déhiscence ou une fenestration est visible, il est important de la détecter. Parfois les spires de l'implant sont exposées à cause d'un volume osseux insuffisant. Il est alors important de détecter l'anomalie et de combler le manque d'os grâce à une greffe osseuse en per-implantaire.

### 2.2.3. Indications post-implantaires

Après la pose implantaire, soit le chirurgien dentiste voit immédiatement que certaines spières sont exposées, soit l'exposition est ultérieure. Une exposition ultérieure est possible après une nécrose de l'os alvéolaire, naturelle suite à la perte de dent mais elle est censée s'arrêter avec le comblement osseux. C'est aussi possible lors d'une récession gingivale due à une inflammation, courante en cas de négligence de l'hygiène dentaire. La mucosite est alors réversible mais elle peut se propager à l'os péri-implantaire pour former une péri-implantite.

### 2.2.4. Indications en parodontologie

Les parodontites ont une étiologie infectieuse. Elles entraînent une destruction progressive des tissus de soutien. La figure 13 résume le processus d'apparition des maladies parodontales.



*Figure 13 : Processus de formation des maladies parodontales (www.ortholemay.com)*

Le premier objectif du traitement sera d'éliminer la plaque bactérienne et de contrôler l'inflammation et l'infection. Une fois la destruction tissulaire arrêtée, il faut enclencher un processus de régénération de l'os alvéolaire et du desmodonte qui ont été dégradés.

La régénération parodontale se définit par la reconstruction *ad integrum* (jusqu'à la guérison totale) de l'os alvéolaire, du desmodonte et du ciment. Les défauts osseux sont analysés en fonction des parois restantes, un traitement par comblement osseux sera très efficace en cas de lésions intra-osseuses étroite à trois parois et pour les lésions interradiculaires (c'est à dire lorsque l'alvéolyse

concerne l'espace compris entre les racines d'une dent pluriradiculée : molaires maxillaires ou molaires mandibulaires, prémolaires maxillaires et dents bifides).

Le pronostic se dégrade au cours des pertes successives de parois. Les défauts à une ou deux parois restantes seront plus difficiles à traiter et nécessiteront un comblement osseux plus important. Les défauts osseux sont représentés par la figure 14, par ordre croissant de gravité, de trois parois restantes à gauche de la figure à une seule paroi à droite.

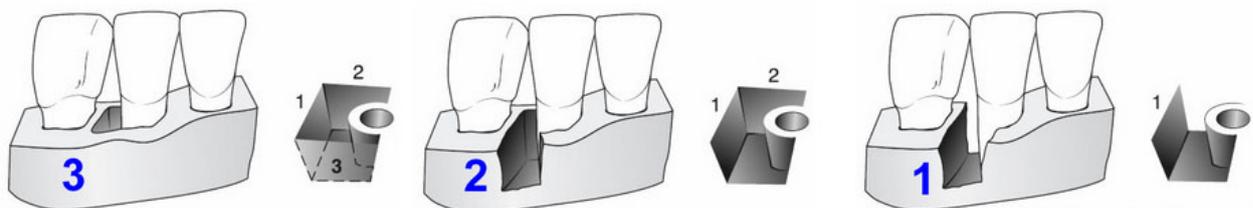


Figure 14 : Nombre de parois osseuses restantes dans un défaut vertical (smile mag 2007, ortholemay.com)

## 2.3. Différentes familles de greffes osseuses

### 2.3.1. Rappels sur l'os autogène

#### L'os autogène

L'os autogène est considéré comme le gold standard de l'augmentation osseuse car c'est le seul matériau ostéoconducteur, ostéoinducteur et ostéogénique. Il offre la meilleure prédictibilité.

L'os autogène provient :

- soit de sites intra-oraux : le site chirurgical lui-même (prélevé pendant la chirurgie), un édentement voisin, ou un prélèvement du maxillaire ou de la mandibule (18).

Cette option est envisageable en cas de déficit osseux de faible ou moyenne étendue car la quantité d'os prélevée est limitée. Le nombre de sites donneurs nécessaires augmente avec l'étendue du défaut osseux, ce qui va augmenter la durée de l'acte chirurgical. A noter également une légère augmentation de la morbidité (19).

- soit de sites extra-oraux : principalement l'os pariétal et la crête iliaque (ou l'os tibial).

C'est une possibilité pour les défauts osseux de plus grande étendue, notamment en cas de déficit osseux supérieur à 2cm (18). Cependant l'opération est plus contraignante pour le patient et l'équipe médicale : elle nécessite une anesthésie générale. Il y a des risques de complications sur les sites donneurs et receveur(s), et donc une augmentation du coût de l'intervention.

Les prélèvements issus de patients âgés présentent des facultés de régénération inférieures. Au final, il est préférable d'éviter cette option thérapeutique car le risque de morbidité est accru.

### **2.3.2. Origines et familles des substituts osseux**

Selon son origine le substitut osseux peut appartenir à l'une des familles suivantes : substituts osseux allogéniques, xéno greffes ou substituts osseux synthétiques.

#### **Les substituts osseux allogéniques**

Ils sont fabriqués à partir d'os humains, avec des prélèvements réalisés sur des donneurs vivants ou des cadavres dans les 24 heures suivant le décès. Ils sont principalement utilisés aux Etats-Unis.

Divers traitements du prélèvement sont réalisés et déterminent deux grandes catégories (18):

- FDDBA (Freeze Dried Bone Allograft) qui est un os minéralisé lyophilisé. C'est la partie minérale de l'os après le traitement de déprotéinisation.
- DFDBA (Demineralized Freeze Dried Bone Allograft) qui est un os déminéralisé et lyophilisé correspondant à la partie protéique structurale (collagène). Les traitements physico-chimiques et la stérilisation sont plus légers que pour les greffes minéralisées.

Les substituts osseux allogéniques se présentent sous forme de particules ou de bloc osseux. Ils peuvent servir pour les greffes d'apposition à l'aide de blocs osseux, aussi appelées greffes en onlay. Cette chirurgie permet d'augmenter le volume osseux avant de poser l'implant, dans les cas où une diminution en épaisseur de la crête osseuse est constatée mais qu'elle dispose de suffisamment de hauteur.

Les performances vont dépendre de l'âge du donneur (celles-ci peuvent diminuer en cas de donneur âgé), de sa consommation ou non de tabac et de la procédure de préparation de l'allogreffe qui va varier en fonction du laboratoire.

Tous les prélèvements suivent une procédure de stérilisation par radiations ionisantes, oxyde d'éthylène ou chaleur pour limiter le risque de contamination, mais celui-ci n'est pas nul. C'est pourquoi le consentement éclairé du patient est demandé et le praticien doit veiller à son devoir d'information (loi du 4 mars 2002). Une réaction immunitaire est possible.

Les substituts osseux allogènes peuvent être utilisés seuls ou mélangés avec de l'os autogène. L'intérêt est de réduire la quantité du prélèvement osseux autogène. Il est souvent recommandé de protéger ces matériaux par une membrane.

### **Les xénogreffes**

Les xénogreffes sont d'origine animale le plus souvent (bovine ou porcine) ou issues de coraux. La partie organique est supprimée, la structure minérale reste intacte. L'O.M.S. classe l'os d'origine bovine dans la catégorie IV, c'est à dire qu'il n'y a pas d'infection détectable (20). Le risque de transmission de virus ou de prions est très faible, comme indiqué sur la figure 15 à titre informatif (21).

#### **CATÉGORIES D'INFECTIOSITÉ POUR LES TISSUS BOVINS ET LES LIQUIDES ORGANIQUES**

**(Basé sur l'infectiosité relative de la tremblante pour les tissus et les liquides organiques provenant de moutons et de chèvres du Suffolk naturellement infectés et présentant une tremblante clinique)**

•	CATÉGORIE I Infectiosité élevée	Cerveau, moelle épinière, (œil)*
•	CATÉGORIE II Infectiosité moyenne	Rate, amygdales, ganglions lymphatiques, iléon, côlon proximal, liquide céphalo-rachidien, hypophyse, glandes surrénales (dure-mère, épiphyse, placenta, côlon distal)
•	CATÉGORIE III Infectiosité faible	Nerfs périphériques, muqueuse nasale, thymus, moelle osseuse, foie, poumon, pancréas
•	CATÉGORIE IV Infectiosité indétectable	Muscles du squelette, cœur, glandes mammaires, lait, caillot sanguin, sérum, fèces, reins, thyroïde, glandes salivaires, ovaires, utérus, testicules, vésicules séminales, tissu fœtal, (colostrum, bile, os, cartilages, tissu conjonctif, cheveux, peau, urine).

\* Les études de référence (8, 9) n'ont pas dosé les tissus entre parenthèses, mais l'infectiosité relative est indiquée par d'autres données sur les encéphalopathies spongiformes.

**Figure 15 : Catégories d'infectiosité pour les tissus bovins et les liquides organiques (21)**

L'hydroxyapatite naturelle est obtenue à partir d'os animal. L'os bovin est souvent utilisé, c'est une matrice osseuse anorganique, ou ABM. Par exemple, le Bio-Oss ® est une spécialité très utilisée.

Les substituts osseux d'origine xénogène peuvent être mélangés avec de l'os autogène.

### **Les alloplastiques ou substituts osseux d'origine synthétique**

Ils sont faciles à manipuler et permettent de s'affranchir du problème de quantité limitée retrouvée pour les substituts osseux d'origine naturelle. Ils doivent faire preuve de biocompatibilité et de bioactivité. La biocompatibilité correspond à la qualité de tolérance du matériau au sein du milieu biologique. Et la bioactivité est définie comme la propriété d'un biomatériau de réaliser une liaison chimique avec les tissus environnants sans interposition de couche fibreuse.

Ces matériaux sont exclusivement ostéo-conducteur, ils ne sont pas ostéo-inducteurs. Les propriétés physico-chimiques et mécaniques (comme la résistance à la compression, à la traction, à la torsion, l'élasticité, la rigidité etc) doivent se rapprocher de celles de l'os remplacé. Il en est de même pour la configuration macroscopique (forme et porosité) et microscopique (microporosité, microrugosité).

Les substituts osseux d'origine synthétique permettent d'éviter tout risque de transmission virale et il y a absence de réaction immunologique.

### **Composition des substituts osseux d'origine synthétique**

Les spécialités citées pour exemple sont utilisées en stomatologie.

#### **I/ Céramiques phospho-calciques**

- a) Hydroxyapatite (HA).
- b) Phosphate tricalcique: couramment sous la forme Béta TCP. Exemple : CERASORB®
- c) Céramiques biphasées : association d'HA et de Béta TCP. Exemple : BoneCeramic® contient 60 % d'HA et 40 % de Béta TCP.

#### **II/ Polymères**

- a) Ciments acryliques, fabriqués à base de polyméthylméthacrylate (PMMA) et de polyhydroxyéthylméthacrylate (PHEMA) associés à de l'hydroxyde de calcium  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ .
- b) Polyesters aliphatiques : dérivés des acides lactiques et des acides glycériques.

### III/ Bioverres

Ce sont des silicates, contenant des oxydes en proportions variables selon qu'ils sont résorbables ou non. Exemple : Glassbone ®, un verre bioactif 45S5 ayant pour composition de l'oxyde de silicium (SiO<sub>2</sub>) à 45%, de l'oxyde de sodium (Na<sub>2</sub>O) à 24,5%, de l'oxyde de calcium (CaO) à 24,5% et de l'oxyde de phosphore (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) à 6%.

### IV/ Sulfate de calcium

C'est le substitut osseux le plus ancien, aussi appelé « plâtre de Paris ».

### V/ Les matériaux composites

Ils sont composés d'une partie organique et d'une partie inorganique, ils ont une origine bovine ou porcine et une origine synthétique.

## **2.4. Propriétés de base nécessaires à la formation osseuse**

Issus de l'ingénierie tissulaire, les substituts osseux sont considérés comme des Scaffolds : « échafaudages », c'est à dire un biomatériau biocompatible, naturel ou synthétique, utilisé temporairement ou de façon permanente, poreux, perméable et tridimensionnel (22).

Ils sont censés remplir une partie ou la totalité des fonctions suivantes pendant la formation des tissus (22,23):

- Favoriser l'adhésion des cellules, leur développement et les interactions cellule-biomatériau, et le dépôt de la matrice extracellulaire (MEC)
- Favoriser l'angiogenèse, un transport suffisant des gaz, des nutriments et des facteurs de régulation pour permettre la survie, la prolifération et la différenciation des cellules
- Se biodégrader à un rythme contrôlable, qui correspond approximativement au taux de régénération des tissus
- Ne pas être immunogène, ni tumorigène.

Comme représenté sur la figure suivante, la fixation des cellules souches mésenchymateuses et des ostéoprogéniteurs initie la formation d'os sur les substituts osseux.

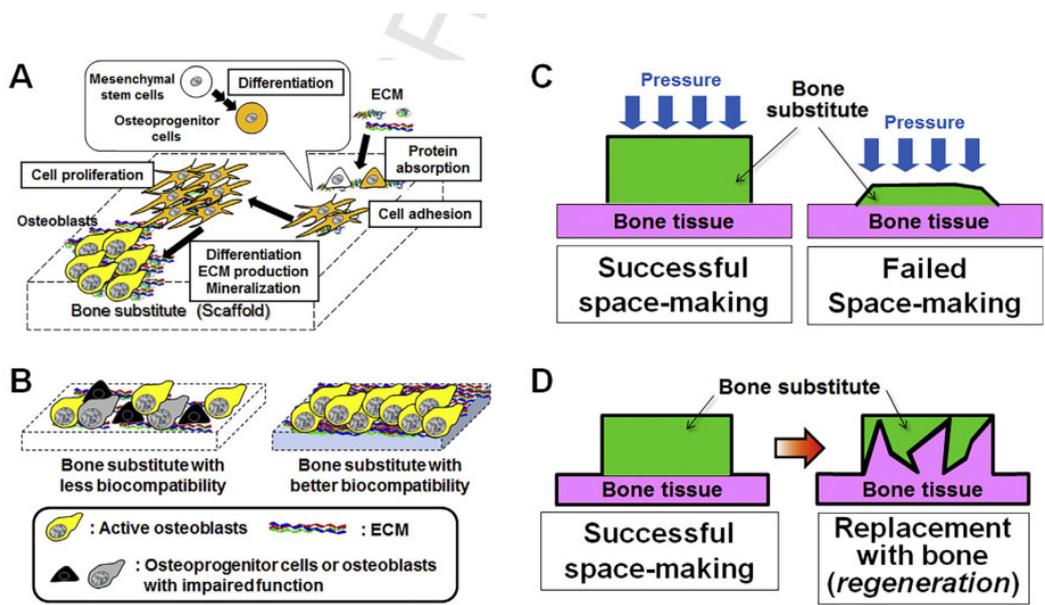


Figure 16 : Propriétés des substituts osseux permettant la régénération osseuse (23)

La partie (A) de la figure 16 représente le développement des cellules osseuses sur un substitut osseux ostéoconductif (ECM = Matrice extracellulaire). La partie (B) montre l'importance de la biocompatibilité. Le schémas (C) concerne la capacité du biomatériau à maintenir l'espace. Le schémas (D) montre la sauvegarde du volume grâce au remplacement osseux.

Il existe trois propriétés favorisant la régénération osseuse que peut posséder ou non la greffe osseuse (18):

- ▶ Ostéoconduction : propriété passive d'un matériau à recevoir la repousse osseuse, grâce à l'invasion vasculaire et cellulaire provenant du tissu receveur au contact du matériau greffé.
- ▶ Ostéoinduction : processus de stimulation par des protéines conduisant à la prolifération et/ou à la différenciation de cellules souches en matrice osseuse minéralisable.
- ▶ Ostéogénèse : processus de formation d'os de novo à partir de cellules ostéogéniques. L'os autogène a des propriétés ostéogéniques car il contient des cellules osseuses vivantes.

Le tableau n°1 récapitule les propriétés ostéoconductives, ostéoinductrices et/ou ostéogéniques présentes ou non, selon la famille de substitut osseux considérée.

Tableau n°1 : Propriétés des matériaux utilisés pour réaliser des greffes osseuses (18,24)

Matériaux	Composition	Ostéo-conducteur	Ostéo-inducteur	Ostéogénique
Greffon autogène	Matrice osseuse Cellules ostéogéniques Facteurs de croissance	+	+/-	+/-
Substituts osseux allogéniques	Matrice osseuse despécifiée Absence de cellule Facteurs de croissance en petite quantité	+	+/--	-
Substituts osseux xénogéniques	Matrice inorganique minéralisée despécifiée Absence de cellule Absence de facteurs de croissance	+	-	-
Substituts osseux synthétiques	Absence de cellule Absence de facteurs de croissance	+	-	-

Après stérilisation, la matrice osseuse déminéralisée de l'os autogène va conserver des facteurs de croissance et des protéines induisant l'ostéo-induction. La résorption ostéoblastique joue un rôle essentiel pour libérer les substances ostéo-inductives lors du remaniement osseux.

## 2.5. Facteurs de réussite des greffes osseuses en odontologie

La réussite des greffes osseuses repose sur trois conditions:

- 1/ Conditions vasculaires
- 2/ Conditions liées à la contamination
- 3/ Conditions métaboliques

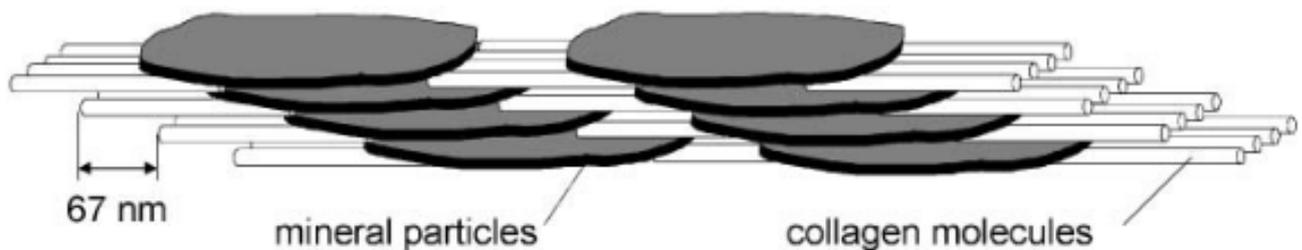
### 2.5.1. Conditions vasculaires

La condition sine qua non pour la réussite de la greffe et la stabilité du greffon est la néoangiogenèse. La vascularisation du site accueillant la greffe osseuse peut être favorisée par

quatre facteurs importants : la présence d'une matrice osseuse, de collagène, de facteurs de croissance et de conditions biomécaniques favorables.

### 2.5.1.1. Une matrice osseuse

La matrice osseuse est de type collagénique, produite par les ostéoblastes et fibroblastes. C'est cette matrice qui est obligatoire pour l'installation de la nouvelle vascularisation (25). Cette matrice va secondairement se minéraliser, comme c'est le cas sur la figure 17. Des fines particules minérales sont présentes entre les fibrilles de collagène. La matrice osseuse devient ainsi hermétique à la contamination cellulaire et bactérienne.



*Figure 17 : Matrice osseuse (26)*

La question qui se pose est la suivante: comment obtenir rapidement la formation de nouvelle matrice osseuse ? Pour cela, il faut attirer les cellules et induire une activité cellulaire. Or, pour l'activation des cellules, il faut du collagène.

### 2.5.1.2. Du collagène

➤ *Le collagène a deux effets:*

Premièrement, il permet une activité intense des ostéoblastes et des fibroblastes, qui synthétisent le collagène afin d'obtenir une matrice osseuse rapidement. En effet, la matrice collagénique soutient à la fois la prolifération et la différenciation des cellules souches ostéogéniques mais elle présente aussi des signaux stimulant le remodelage de la matrice et inhibant l'ostéoclastogenèse (27).

Deuxièmement, le collagène agit sur la vitesse de revascularisation. Celle-ci dépend de la concentration et de la densité en collagène (25).

Il est possible de trouver du collagène dans l'os autogène (composé de collagène à 90%) ou l'os allogène qui est de l'os humain délipidé, non déprotéinisé (les fibres de collagène sont conservées). Ces matériaux sont les plus riches en collagène.

➤ *Il est possible de définir deux catégories de greffes osseuses, selon la présence ou non de collagène :*

- Avec collagène : Matériaux organiques, greffes autogéniques ou allogéniques. La revascularisation du site est rapide.

- Sans collagène : Matériaux anorganiques, matière minérale: bovin, synthétique. La revascularisation est plus lente.

➤ *On distingue deux types de collagène: tendre ou dur*

En fonction de la dureté du collagène, l'os nouvellement formé est plus ou moins dense. Un collagène rigide permet la formation d'un os dense et la pose d'implant avec succès. Pour cela, le collagène doit se résorber sur un temps relativement long. Avec un biomatériau naturellement dur (os humain ou os bovin très minéralisés) on aura formation d'un os lamellaire très dur, plus mature, avec une vascularisation plus rapide (28,29).

Au contraire, lors d'une greffe minérale constituée d'un mélange de B-TCP et d'HA (substitut osseux tendre): les lacunes ostéocytaires sont très grandes, la densité en collagène est faible, ce qui entraîne la formation d'un os tendre. L'os formé est de type fibrillaire (immature) et la vitesse de vascularisation est lente (29).

### **2.5.1.3. Des facteurs de croissance**

Les concentrés riches en plaquettes, tels que le PRP (Plasma Riche en Plaquettes) et le PRF (Fibrine Riche en Plaquettes) sont des biomatériaux exploitant l'intérêt des facteurs de croissance pour la régénération des tissus en stomatologie. Ils peuvent agir sur la prolifération et la différenciation des cellules, la néo-angiogenèse (30). Leurs propriétés sont détaillées dans la partie 6 consacrée aux concentrés plaquettaires.

Les protéines morphogénétiques osseuses jouent un rôle important dans le développement des os et du cartilage. L'adjonction de BMP2 (Human BoneMorphogenic Protein-2) avec la greffe osseuse est une pratique récente. A. Jahanbin et al. ont associé une faible dose de BMP2 lors de greffes d'os

autogène. Ils ont constaté une diminution moindre de la densité et de la hauteur de la greffe osseuse trois mois après le traitement des fentes alvéolaires (une malformation de l'os alvéolaire) (31).

L'action des BMP est pharmacologique, à ce titre, ils existent sous un statut de médicament. Par exemple, Inductos<sup>®</sup> est commercialisé. Il n'a pas d'indication en odontologie. Il est utilisé dans le traitement de l'arthrodèse lombaire ou des fractures non consolidées du tibia.

#### **2.5.1.4. Des conditions biomécaniques favorables**

Il existe une interaction complexe entre les signaux extracellulaires biomécaniques et biochimiques qui régulent l'angiogenèse. Les données actuelles suggèrent qu'un niveau approprié de rigidité de la matrice du milieu pourrait être nécessaire pour une expression optimale du VEGFR2 (récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et un développement vasculaire in vitro et in vivo (32).

On peut transposer cela à la chirurgie pour comprendre pourquoi une greffe n'est pas performante, pourquoi un matériau se résorbe de façon précoce.

Des études ont comparé la mise sous contrainte mécanique précoce (au moment de la pose implantaire), avec la mise en charge fonctionnelle plus tardive, à 4 semaines après l'implantation in vivo chez le rat (33,34). Pour comprendre les mécanismes de remodelage osseux, des défauts osseux bilatéraux ont été créés chirurgicalement dans les fémurs, ces mécanismes suivent les mêmes principes qu'en odontologie.

Les résultats sont défavorables pour la mise en charge précoce: l'invasion vasculaire dans le défaut a été inhibée de 66 % et la formation osseuse de 75 %. En revanche, retarder le début du chargement de 4 semaines a permis de stimuler le remodelage vasculaire puis d'améliorer la formation osseuse de 20% (33).

La mise en charge doit donc attendre que la néo-vascularisation soit bien installée et que la régénération osseuse soit débutée. Les stimulations mécano-sensorielles favorisent la régénération après une mise en charge retardée.

## 2.5.2. Conditions liées à la contamination

La fréquence de survenue des complications infectieuses est estimée entre 2 et 7%. Elles demandent souvent l'ablation des tissus greffés, augmentent ainsi le risque de nécroses. Durant les procédures d'élévation du sinus, une petite quantité de Métronidazole équivalente à 1/20 d'un comprimé oral de 200mg peut être utilisée en local pour protéger le biomatériau de la contamination extérieure, afin de réduire le risque d'infections et de péri implantites. Le but est ici de limiter la contamination initiale de la greffe osseuse, et non de réaliser une antibiothérapie (35).

Simonpieri A. et al. ont évalué la pertinence de la fibrine riche en plaquettes (PRF) de Choukroun et du métronidazole lors de réhabilitations complexes des maxillaires par allogreffe osseuse. Ils concluent qu'une petite quantité d'une solution de métronidazole à 0,5% (10 mg) peut être utilisée pour protéger efficacement le greffon osseux contre une contamination bactérienne anaérobie inévitable (36).

## 2.5.3. Conditions métaboliques

L'hypercholestérolémie, le diabète et la déficience en vitamine D sont des facteurs d'échec en chirurgie orale. La littérature (37,38) s'accorde pour dire qu'un bilan préopératoire avec dosage du taux sérique de vitamine D, du LDL cholestérol et du cholestérol total est utile pour corriger si nécessaire ces constantes biologiques. En effet, elles agissent sur le métabolisme osseux. Leur dosage est particulièrement indiqué en cas de présence de diabète, d'hypertension, d'allergies, d'échec implantaire et/ou de greffe osseuse.

## 2.6. Critères de choix des substituts osseux en odontologie

Le cahier des charges d'un substitut osseux est composé d'un nombre important de critères. Il n'existe pas encore un substitut osseux idéal qui puisse tous les respecter. Ceci peut expliquer la large étendue des substituts osseux aujourd'hui disponibles sur le marché.

Un substitut osseux idéal devrait présenter les particularités biologiques et cliniques suivantes : une bioactivité, une biocompatibilité, être non immunogène, non infectieux, bio-résorbable, pratique,

avoir un bon ratio coût/efficacité, supporter la stérilisation, posséder des propriétés mécaniques adéquates (23,26,39).

- ✓ **Bioactif:** C'est un matériau qui déclenche une activité biologique et interagit avec le tissu receveur. L'objectif est de faciliter la minéralisation à l'aide du biomatériau. La bioactivité dépend de la structure du biomatériau qui doit être connue et caractérisée.

En réalité l'activité du biomatériau peut être de trois natures différentes : ostéo-inductif, ostéo-conducteur, ostéogène.

**1) L'ostéo-induction :** Le biomatériau peut attirer des souches mésenchymateuses par chimiotactisme et avoir des effets bioactifs sur l'ossification. L'ajout de facteurs de croissance peut induire cet effet ou bien être naturellement présent dans la matrice osseuse déminéralisée (DBM : Demineralized Bone Matrix) provenant de tissus osseux humain. Il est judicieux de se fier à l'évolution de la charge minérale et à la radio-opacité du site pour évaluer la formation osseuse et la réussite de la greffe. En effet, certains biomatériaux ne sont pas minéralisés initialement (comme les facteurs de croissance). Le biomatériau doit avoir une densité propre pour permettre la reconnaissance radiographique durant la durée totale de guérison (24).

**2) L'ostéo-conduction :** Le biomatériau est un échafaudage tridimensionnel structurant pour la croissance des ostéoprogéniteurs et des vaisseaux sanguins. Le diamètre optimal des pores est de 300 à 400  $\mu\text{m}$  . En effet, les ostéoblastes sont de petites cellules de 20 à 30 $\mu\text{m}$  de diamètre, mais les ostéoclastes sont des cellules géantes avec un diamètre de 100  $\mu\text{m}$ , elles ont une forme de cloche. Il faut donc que les pores aient un diamètre suffisant pour leur permettre de se développer. Le diamètre des pores est également important pour la vascularisation du site. Les pores doivent aussi être interconnectés pour faciliter l'invasion cellulaire au sein du biomatériau. La chimie et l'état de surface du biomatériau sont aussi des paramètres importants pour l'accrochage, la prolifération et la différenciation des cellules ostéogéniques (40).

**3) L'ostéo-genèse :** On parle d'ostéo-genèse lorsque le biomatériau greffé possède des cellules osseuses vivantes (ostéoblastes ou cellules souches) capables de synthétiser activement de l'os. Les autogreffes répondent particulièrement bien à ce critère. Sinon, pour induire l'ostéogénèse il est possible de greffer de la moelle osseuse autogène ou des cellules souches de la moelle directement ou en combinaison avec un biomatériau (par exemple, Hélaos ® est une association à base de collagène minéralisé).

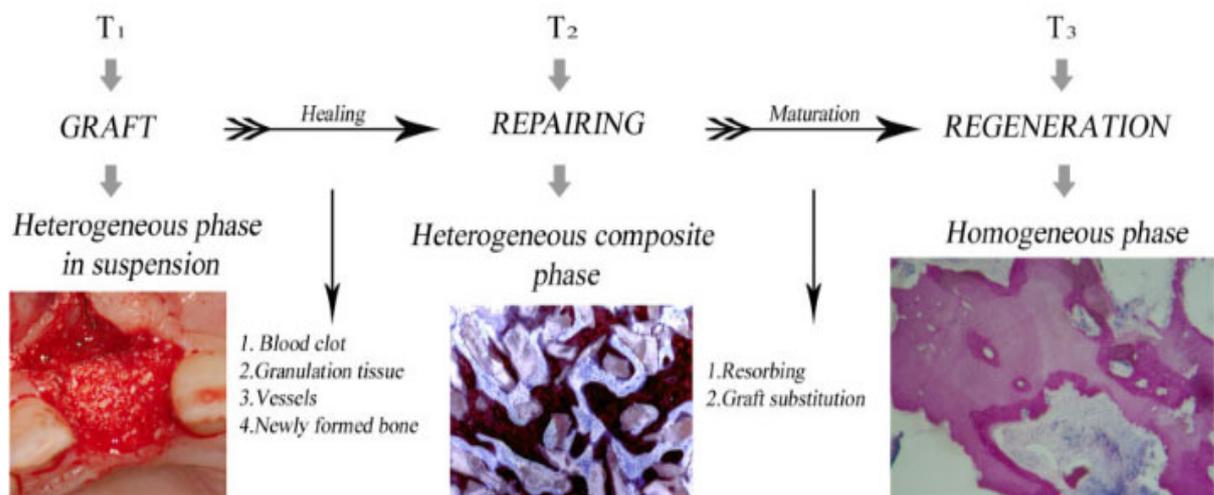
- ✓ **Biocompatible:** La biocompatibilité est la capacité à provoquer une réponse appropriée de l'organisme hôte dans une application spécifique (Conférence Européenne sur les Biomatériaux, Chester, UK, 1986). Elle peut concerner tous les dispositifs médicaux. Dans le cas contraire, des effets secondaires peuvent apparaître comme une inflammation exacerbée, un enkystement (encapsulation fibreuse due à la prolifération des fibroblastes), une ostéolyse et la résorption précoce de la greffe. Des particules d'usure vont aussi être disséminées dans les tissus avoisinants avant d'être digérées par les macrophages.

Les réactions cellulaires du patient doivent permettre la régénération osseuse. C'est pourquoi, il est pertinent de s'intéresser à la **biofonctionnalité** qui est définie par G. Grimandi comme la « capacité à remplir in vivo les fonctions biologiques auxquelles le dispositif est destiné. » Pour se faire, la démonstration par des études in vivo animales et/ou humaines est nécessaire. Il y a un lien entre biocompatibilité et fonctionnalité, car la bioincompatibilité peut entraîner la bioinfonctionnalité et inversement. Appliqué à notre contexte, la régénération osseuse devient un élément essentiel pour le succès de la greffe du biomatériau.

- ✓ **Non immunogène :** la greffe ne doit pas être reconnue comme un tissu étranger et ne pas induire de réponse immunitaire. Le matériau ne doit pas être allergène, l'absence de composants d'origine animale ou marine est déterminante.
- ✓ **Non infectieux :** La non infectiosité est un paramètre très important, par l'absence de particules virales, de prions et de tous pathogène oral.
- ✓ **Bio-résorbable :** le substitut osseux va se dégrader progressivement. Il doit être remplacé par l'os nouvellement synthétisé. Il est important que la vitesse de résorption soit adaptée à la vitesse de formation du nouveau tissu osseux. Une dégradation trop rapide sera délétère

pour la stabilité, la résistance et le processus de régénération. Les particules de biomatériaux résiduelles sont censées disparaître, pour aboutir à un tissu osseux complètement régénéré (cicatrisation *Ad integrum*), sinon nous serons en présence d'un « tissu de réparation composite », c'est à dire un mélange de biomatériau(x) et d'os de novo présentant des caractéristiques biologiques moins optimales (41).

Ainsi, **la réparation** est une adaptation structurelle du tissu aux tâches fonctionnelles (état de forte entropie due à l'activité de remodelage osseux intense). Puis, s'ensuit ou non **la régénération** qui est une cicatrisation totalement aboutie, lorsque le tissu affecté atteint un état de faible entropie (état stable). Ce long processus est représenté sur la figure 18.



*Figure 18 : Processus de guérison après une greffe osseuse (41)*

Sur la figure 18, le temps T<sub>1</sub> correspond au moment de la greffe, T<sub>2</sub> au moment de la réparation et T<sub>3</sub> au moment de la régénération osseuse. Des particules résiduelles de biomatériaux étaient encore présentes à la la phase T<sub>2</sub> de la réparation osseuse. Il faut atteindre le stade T<sub>3</sub> pour parler véritablement de régénération osseuse, en absence de biomatériaux résiduels. Le temps nécessaire pour ces étapes varie entre les biomatériaux, notamment en raison de leur durée de biorésorption différente.

De plus, les particules résiduelles de biomatériaux déclenchent le processus inflammatoire, ce qui est délétère à la régénération osseuse. La résorption est assurée par les ostéoclastes et la dissolution passive du matériau. Les particules seront ensuite phagocytées par les macrophages.

- ✓ **Praticité** : être facile à manipuler et avoir un conditionnement pratique.
  
- ✓ **Un bon ratio coût/efficacité**
  
- ✓ **Supporter la stérilisation**: les cellules osseuses peuvent être dégradées et perdre leur fonctionnalité suite à une stérilisation non adaptée.
  
- ✓ **Des propriétés mécaniques adéquates** avec celles de l'os environnant évitera des dommages tissulaires ou l'échec des restaurations. Ainsi, les propriétés mécaniques de la zone d'intervention sont liées à la structure du biomatériau, sa fonctionnalité (26) mais aussi aux tissus nouvellement formés.

La rigidité est évaluée par le module d'élasticité (module de Young) qui évalue la relation entre la contrainte exercée et la déformation du matériau. Elle doit être similaire à celles de l'os remplacé, ainsi que la résistance qui est la contrainte maximale exercée avant rupture du matériau (26). Le but est de supporter les contraintes mécaniques pendant le temps de la régénération sans montrer de signes de faiblesse. Mais il faut aussi surveiller le phénomène de « stress-shielding » (blindage anti-stress) connu en implantologie. Il se produit lorsque l'implant supporte trop les contraintes mécaniques. On assiste alors à une diminution de la stimulation de l'os sous jacent et à une perte de densité osseuse, voir à la résorption de l'os.

Au final, c'est l'origine des biomatériaux qui permet de classer les substituts osseux selon leurs avantages et inconvénients, comme dans le tableau 2.

Tableau n°2 : Particularités propres aux différentes classes de greffes osseuses, selon leur origine (19,21,41)

Origine	Autogreffes	Allogreffes	Xénogreffes	Synthétiques
<b>Avantages</b>	Ostéo-conducteur/ inducteur/génique Gold standard Biocompatible +++ Qualité de l'os formé	Ostéo-conducteur Ostéo-inducteur (< autogreffes) Qualité de l'os formé	Ostéo-conducteur Qualité de l'os formé	Ostéo-conducteur Pas de risque de contamination Faible coût Disponibilité
<b>Désavantages</b>	Deuxième site chirurgical Morbidité Qualité Variable Peu disponible	Réaction immunitaire Transmission virale (rare) Qualité Variable	Réaction immunitaire Transmission virale (négligeable) Fragilité	Nombreuses formulations Nombreux procédés de fabrication Qualité de l'os formé Absence totale de cellules Mauvaise bioactivité (améliorée par les bioverres)

- Contrairement aux autogreffes, les xénogreffes et les allogreffes ne sont pas ostéogéniques car elles subissent un processus de stérilisation qui peut éliminer et impacter les cellules osseuses vivantes du biomatériau. Elles jouent le rôle d'échafaudage, de grille sur laquelle les ostéoblastes peuvent se développer (ostéo-conducteurs).
- Il existe une variabilité de formes et de tailles entre les banques d'allogreffes (41).
- Les xénogreffes sont des matériaux d'échafaudage inerte. Il est possible de conserver la microstructure tridimensionnelle de l'os naturel et une bonne biocompatibilité. L'ajout d'une xénogreffe à l'os autogène permet de diminuer la résorption du greffon (42).
- Les substituts osseux synthétiques sont arrivés plus récemment sur le marché, leur efficacité a pu être démontrée grâce à de nombreuses études (43–45). Les grands avantages sont l'absence totale de risque de contamination et l'absence de second site de prélèvement chez le patient, un donneur ou un animal, ainsi que sa disponibilité.

- Le laboratoire Noraker s'appuie sur l'étude de Larry Hench (46) pour justifier l'intérêt du verre bioactif. Il semblerait que la composition des verres bioactifs présentent une meilleure bioactivité que les matériaux inertes synthétiques, tels que les hydroxyapatites ou le phosphate de calcium.

La bioactivité des bioverres est principalement due à la formation d'une couche d'hydroxyapatite biomimétique après leur dissolution et à l'action ostéogénique de certains produits de dissolution (47).

## **2.7. Exemples de spécialités de substituts osseux**

Six fabricants de substituts osseux sont actuellement utilisés aux Hospices Civils de Lyon (HCL) pour ces indications. Straumann, Geistlich et Nobel Biocare produisent les xéno greffes. Biobank et Biotech Dental approvisionnent en allogreffes, Noraker et Straumann en substituts osseux d'origine synthétique.

Les principales spécialités de substituts osseux utilisées dans les services de stomatologie aux HCL sont présentées dans le tableau n°3.

Tableau n°3: Récapitulatif par famille des principaux substituts osseux disponibles en stomatologie aux HCL

Famille	Xéno greffe						
Fabricant	Straumann				Geistlich		
Spécialité	Xenograft ®	Botiss cerabone ®	Xenoflex ®	Xenoflex ® cylindre	Bio-Oss ®	Bio-Oss Pen ®	Bio-Oss Collagen ®
<b>Composition</b>	Phosphate de calcium (phase minérale: 100% d'HA pure)	Phosphate de calcium (phase minérale: 100% d'HA pure)	90% d'HA pure + 10 % de collagène de type I	90% d'HA pure + 10 % de collagène de type I	Phosphate de calcium (phase minérale: 100% d'HA pure)	Phosphate de calcium (phase minérale: 100% d'HA pure)	90% de particules de Bio-Oss® + 10% de collagène de type I
<b>Origine</b>	Os spongieux : bovine	Os spongieux : bovine	Os spongieux : bovine Collagène de type I : porcine	Os spongieux : bovine Collagène de type I : porcine	Os spongieux : bovine	Os spongieux : bovine	Os spongieux : bovine Collagène de type I : porcine
<b>Forme galénique</b>	Particules	Particules	Bloc osseux	Stylo applicateur	Particules	Stylo applicateur	Bloc
<b>Granulométries ou Dimensions (mm)</b>	Petites: 0,2 à 1,0	Petites: 0,5 à 1,0	6x6x3 6x6x6	4,6x40	Petites: 0,25 à 1	Petites: 0,25 à 1,0 (filtre vert)	/
	Grosses: 1,0 à 2,0	Grosses: 1,0 à 2,0	7x8x9 9x10x11	5,6x45	Grosses: 1,0 à 2,0	Grosses: 1,0 à 2,0 (filtre rouge)	
<b>Volumes ou poids</b>	Petites: 0,55 / 1,3 / 2,4 ou 4,5 cc	Petites: 0,5 / 1,0 / 2,0 ou 5,0 cc	50 mg 100 mg	250 mg	Petites: 0,5 / 1,0 / 2,0 / 4,0 cc	Petites: 0,5 ou 1,0 cc	0,2 à 0,3 cm <sup>3</sup> (100mg), 0,4 à 0,5 cm <sup>3</sup> (250 mg), ou 0,9 à 1,3 cm <sup>3</sup> (500mg)
	Grosses: 0,68 / 1,55 / 2,9 ou 5,0 cc	Grosses: 0,5 / 1,0 / 2,0 ou 5,0 cc	250 mg 500 mg	500 mg	Grosses: 1,5 / 3,0 / 6,0 cc	Grosses: 1,5 cc	
<b>Modalités de préparation avant utilisation</b>	À mélanger au sang autogène ou à du sérum physiologique	À mélanger au sang autogène ou à du sérum physiologique.	Découper le bloc à la taille appropriée. Utiliser à sec ou après humidification avec une solution de sérum physiologique.	Tremper le filtre dans une solution de sérum physiologique stérile ou le sang autogène. Tirer et refouler le piston plusieurs fois jusqu'à l'humidification complète.	À mélanger au sang autogène ou à du sérum physiologique.	Tremper le filtre dans une solution de sérum physiologique stérile ou le sang autogène. Tirer et refouler le piston plusieurs fois jusqu'à l'humidification complète.	Découper le bloc à la taille appropriée. Utiliser à sec ou après humidification avec une solution de sérum physiologique.

Tableau n°3 (suite): Récapitulatif **par famille** des principaux substituts osseux disponibles en stomatologie aux HCL

Famille	Xéno greffe		Allogreffe					
Fabricant	Nobel Biocare		Biotech Dental					
Spécialité	Creos™ Xenogain		PHOENIX®				F-Phoenix DBM	
Composition	Phosphate de calcium (phase minérale: 100% d'HA pure)		Os minéralisé				Os déminéralisé + Collagène + BMP	
Origine	Os spongieux: bovine		Humaine					
Forme galénique	Particules	Stylo applicateur	Poudre d'os cortico-spongieux	Poudre d'os spongieux	Poudre fine d'os spongieux	Lame d'os spongieux et cortical	Bloc d'os spongieux	Poudre
Granulométries ou Dimensions (mm)	Petites: 0,2 à 1,0 Grosses: 1,0 à 2,0	Petites: 0,2 à 1,0 Grosses: 1,0 à 2,0	0,2 à 1,6		0,2 à 0,5	15x10x1,5 15x10x5	20x20x10	/
Volumes ou poids	Petites: 0,55 / 1,0 / 1,9 / 3,8 cc Grosses: 0,7 / 1,3 / 2,7 / 5,5 cc	Petites: 0,55 / 1,0 cc Grosses: 0,7 / 1,3 cc	0,25 / 0,5 / 1,0 / 2,0 ou 4,0 cm <sup>3</sup>	0,5 / 1,0 ou 2,0 cm <sup>3</sup>	0,25 cm <sup>3</sup>	/	/	0,5 ou 1cm <sup>3</sup>
Modalités de préparation avant utilisation	À mélanger au sang autogène ou à du sérum physiologique	Tremper le filtre dans une solution de sérum physiologique stérile ou le sang autogène. Tirer et refouler le piston plusieurs fois jusqu'à l'humidification complète.	Utiliser à sec ou après réhydratation	Utiliser à sec ou après réhydratation	Utiliser à sec ou après réhydratation	À réhydrater pendant 5 à 10 minutes dans du sérum physiologique	À réhydrater pendant 5 minutes dans du sérum physiologique	À réhydrater pendant 5 minutes dans du sérum physiologique

Tableau n°3 (suite): Récapitulatif **par famille** des principaux substituts osseux disponibles en stomatologie aux HCL

<b>Famille</b>	Allogreffe						
<b>Fabricant</b>	BIOBank						
<b>Composition</b>	Os minéralisé						
<b>Forme galénique</b>	Poudre d'os spongieux, disponible en seringue pour les poudres « S » 0,5 à 2cc	Poudre d'os cortico-spongieux, disponible en seringue de 0,5 à 2cc	Plaquette d'os cortico-spongieux	Plaquette d'os cortico-spongieux + poudre d'os cortico-spongieux	Lame d'os cortical	Lame d'os cortical + poudre d'os cortico-spongieux	Bloc d'os spongieux
<b>Granulométries ou Dimensions (mm)</b>	« S » : 0,5	« S » : 0,5	15x10x4 mm	Poudre « S » : 0,5 et plaquette 15x10x4	12x10	Poudre « S » : 0,5 et plaquette 12x10	20x10x10
	« L » : 1		22x12x4 mm	Poudre « S » : 0,5 et plaquette 22x12x4	18x10	Poudre « S » : 0,5 et plaquette 18x10	
<b>Volumes ou poids</b>	0,5 / 1 / 2 ou 4 cc	0,5 / 1 / 2 ou 4 cc	/	0,5 cc (poudre)	/	0,5 cc (poudre)	/
				1 cc (poudre)		1 cc (poudre)	
<b>Modalités de préparation avant utilisation</b>	Utiliser à sec ou après réhydratation	Utiliser à sec ou après réhydratation	À réhydrater pendant 5 à 10 minutes dans du sérum physiologique	À réhydrater pendant 5 à 10 minutes dans du sérum physiologique	À réhydrater pendant 5 à 10 minutes dans du sérum physiologique	À réhydrater pendant 5 à 10 minutes dans du sérum physiologique	À réhydrater pendant 5 à 10 minutes dans du sérum physiologique

Tableau n°3 (suite): Récapitulatif **par famille** des principaux substituts osseux disponibles en stomatologie aux HCL

<b>Famille</b>	Synthétique		
<b>Sous famille</b>	Céramique phosphocalcique	Bioverre	
<b>Fabricant</b>	Straumann	Noraker	
<b>Spécialité</b>	BoneCeramic ®	Glassbone ® Injectable Putty	Glassbone ® granules
<b>Composition</b>	HA et β-TCP (60/40%)	Verre bioactif composé de 45% de silicium, 24.5% de calcium, 24.5% de sodium et 6% de phosphore	
<b>Forme</b>	Particules	Stylo applicateur	Particules
<b>Granulométries ou Dimensions (mm)</b>	Petites: 0,4 à 0,7	0,1 à 0,7	0,04 à 0,5 ou 0,5 à 1,0
	Grosses: 0,5 à 1,0		
<b>Volumes ou poids</b>	Petites: 0,3 cc	1,0 ou 2,5 cc	0,5 ou 1cc
	Grosses: 1,0 ou 1,9 cc		
<b>Modalités de préparation avant utilisation</b>	À mélanger au sang autogène ou à du sérum physiologique	Prêt à l'emploi	À mélanger au sang autogène ou à du sérum physiologique



La synthèse des informations montre qu'il existe des substituts osseux de granulométries et de conditionnements différents. Les particules fines (moins de 1mm) sont adaptées aux lésions de faible volume (deux alvéoles dentaires maximum) et permettent une adaptation précise aux parois du site receveur. Les particules larges (entre 1 et 2mm) sont indiquées pour les augmentations osseuses importantes (sinus lift et sites postérieurs). Le choix dépend aussi de la technique opératoire et des préférences du chirurgien dentiste.

Concernant les conditions d'application, les matériaux sont hydrophiles et nécessitent souvent une réhydratation avec du sang autogène ou du sérum physiologique. Il est ensuite aisé de les modeler pour combler la lésion et obtenir une bonne adhésion aux parois.

Des stylos applicateurs ont été développés pour faciliter la manipulation et réaliser le geste technique avec précision. L'embout est courbé, ce qui permet d'introduire aisément les particules dans les défauts des régions postérieures de la bouche. Les fuites de granules et la quantité de produit inutilisé sont limitées.

L'avantage du substitut osseux synthétique est de pouvoir assurer une qualité constante et reproductible, mais les propriétés biomécaniques naturelles de l'os sont perdues.

## **2.8. Réglementation**

### **2.8.1. Allogreffes**

Quand les substituts osseux sont d'origine humaine, ils sont considérés comme des tissus d'origine humaine. Les directives 2004/23/CE et 2006/86/CE exigent des États membres qu'ils garantissent la traçabilité des tissus et cellules d'origine humaine, du donneur au receveur et inversement (48,49).

Pour cela, un identifiant unique est mis en place pour les tissus et cellules distribués dans l'union européenne, appelé « code européen unique ».

Le chirurgien dentiste doit remplir et envoyer la prescription médicale nominative au fabricant pour recevoir la greffe osseuse. L'information et l'obtention du consentement libre et éclairé du patient est obligatoire avant toute greffe de tissu, selon l'Article L1111-4 du Code de la santé publique.

L'Article 5 de l'Arrêté du 14 mai 2010 informe sur l'utilisation des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques. Ainsi, l'établissement qui réalise la greffe doit transmettre à la banque de tissus un double de la fiche de greffe comportant le nom, le prénom, la date de naissance

du receveur, le code du produit, le nom du médecin ayant effectué la greffe, la date de la greffe, l'indication de greffe, les complications immédiates éventuelles. Pour répondre aux besoins de traçabilité définis dans la directive 2004/23/CE, le praticien doit conserver un exemplaire de la fiche de greffe, le document de distribution et le certificat de validation du tissu dans le dossier du patient pendant une durée de 30 ans.

Tout effet indésirable, lié ou susceptible d'être lié au produit, doit être signalé au correspondant local de biovigilance de l'établissement dans lequel est utilisé le produit. Tous les événements de biovigilance sont remontés à la banque de tissus.

## **2.8.2. Xénogreffes ou synthétiques**

Les greffes osseuses d'origine animale ou synthétique sont des dispositifs médicaux implantables (DMI) de classe III. Le règlement européen 2017/745 définit un dispositif implantable comme « tout dispositif, y compris ceux qui sont absorbés en partie ou en totalité, destiné :

- à être introduit intégralement dans le corps humain, ou
  - à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil,
- par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention.

Est également réputé être un dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours.»

Ils proviennent de laboratoires ou distributeurs privés. Le fabricant doit obtenir le marquage CE avant commercialisation. La pharmacie est responsable de la gestion et de l'approvisionnement de ces dispositifs. Elle doit également assurer la traçabilité sanitaire dans le cadre de la matériovigilance, en plus de la traçabilité financière (décret n° 2006-1497 et arrêté du 26 janvier 2007). L'archivage des données s'applique pour une période de 10 ans. Les acteurs de santé sont dans l'obligation de signaler les éventuels accidents ou risques d'incident graves (c'est à dire susceptibles d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé) à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Également, le fabricant de DM doit informer les autorités de santé, les établissements de santé et les utilisateurs de potentiels risques identifiés. Ces derniers se chargeront de transmettre l'information jusqu'aux utilisateurs et aux patients. Pour ce faire, le

praticien doit assurer la traçabilité de tous les Dispositifs Médicaux Implantables (DMI) utilisés pour un patient.

Les articles R. 5212-41 et R. 5212-42 du code de la santé publique définissent les règles de traçabilité à respecter pour les DMI. Les praticiens doivent renseigner dans le dossier du patient l'identification du dispositif médical (dénomination, numéro de série ou de lot, nom du fabricant), le lieu d'utilisation, la date d'utilisation et le nom du chirurgien-dentiste utilisateur. Les informations relatives à la traçabilité des DMI sont à conserver pendant 10 ans.

Pour un substitut osseux d'origine animale ou synthétique, la pose du substitut osseux ne nécessite pas de prescription médicale nominative, ni de retour de traçabilité de pose vers le fabricant (contrairement aux allogreffes).

Dans les faits, nombreux sont les praticiens qui mettent en place un consentement éclairé pré implantaire et qui le conservent dans le dossier patient.

Les substituts osseux sont stériles et l'asepsie doit être conservée jusqu'à la pose.

Le coût d'un substitut osseux varie de 47 à 490€ TTC (Toutes Taxes Comprises) suivant la forme et le volume nécessaire. Cependant les substituts osseux utilisés en odontologie ne figurent pas sur la LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursables). Les substituts osseux sont utilisés « hors nomenclature » en implantologie dentaire, alors qu'en orthopédie et en chirurgie maxillo-faciale, ils bénéficient d'une prise en charge en sus du GHS (Groupement Homogène de Séjour) avec le code LPP.

### 3. Membranes en médecine dentaire régénérative

#### 3.1. Définition

En médecine dentaire régénérative, la membrane désigne une barrière physique qui protège la greffe osseuse et prévient la perte de matériaux. Elle assure la fermeture de la plaie et donne aux cellules osseuses le temps nécessaire à la régénération.

#### 3.2. Indications

Les membranes sont indiquées pour la RTG (Régénération Tissulaire Guidée) ou ROG (Régénération Osseuse Guidée) en chirurgie pré-implantaire. À l'origine, les membranes étaient utilisées seules en RTG pour recouvrir le défaut et maintenir l'espace libéré par l'extraction dentaire. Puis le principe de la ROG a ajouté l'utilisation de matériaux de comblement osseux (os autogène ou substituts osseux) pour leurs propriétés ostéoconductrices, voir ostéoinductrices.

La membrane joue un rôle mécanique. Elle maintient l'espace pour la régénération de l'os et des tissus mous. Elle a aussi un rôle physique car c'est une barrière cellulaire étanche qui empêche les fibroblastes et les cellules épithéliales de venir coloniser le site opéré. Elle rend la colonisation seulement possible pour les cellules ostéogéniques qui ont une vitesse de prolifération inférieure. À cela, s'ajoute un rôle de prévention de la résorption de la crête osseuse.

Les figures 19 et 20 montrent un exemple d'utilisation d'une membrane, dans une chirurgie de ROG.



Figure 19 : Utilisation d'une membrane (en Gore-Tex) fixée avec des mini-vis pour recouvrir le défaut osseux comblé par un substitut osseux (Bios-Oss ®) lors d'une ROG (50)



*Figure 20 : Suture des lambeaux (50)*

La suture des lambeaux permet d'éviter le risque d'exposition de la membrane.

### **3.3. Principales familles et particularités des membranes**

Il existe deux grands types de membranes, les membranes résorbables et les membranes non résorbables. Une membrane non résorbable conserve son intégrité structurale pendant toute la période de cicatrisation. Une seconde intervention chirurgicale est alors nécessaire pour retirer la membrane non résorbable. Au contraire, les membranes résorbables présentent l'avantage d'être naturellement métabolisées et aboutissent à une résorption totale.

#### **3.3.1. Les membranes non résorbables**

Les membranes non résorbables ont été les premières utilisées pour la ROG. Elles doivent rester en place 4 à 6 semaines sans infection ou exposition. Elles sont facilement manipulables et la fixation est facilitée par des vis spécifiques. Généralement, les membranes non résorbables sont en téflon ou en titane (6).

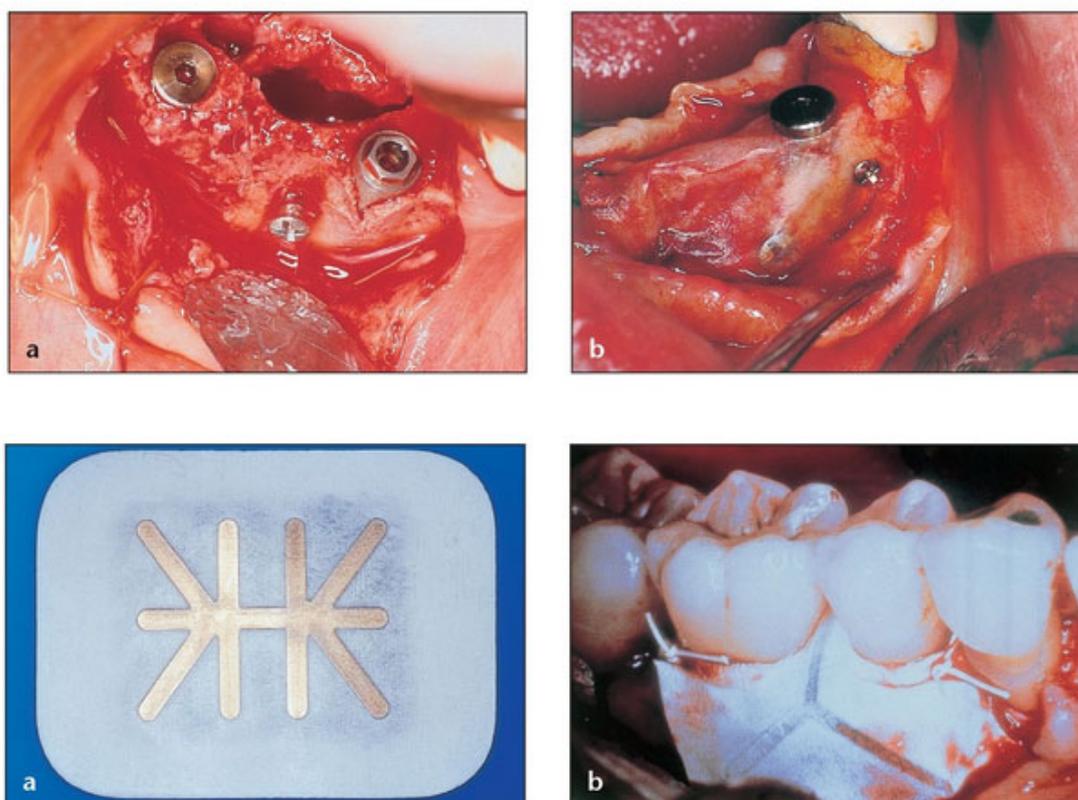
### 3.3.1.1. Les membranes en téflon

Leur composition est faite de polytétrafluoroéthylène expansé (e-PTFE ou Gore-tex) ou en polytétrafluoroéthylène haute densité (d-PTFE). Elles laissent passer les fluides d'origine vasculaire tout en assurant l'exclusion des cellules épithélio-conjonctives.

Une armature en titane peut venir renforcer la membrane, pour une meilleure protection mécanique du caillot sanguin et du volume osseux. La maniabilité est aussi augmentée.

L'inconvénient majeur est la nécessité d'un deuxième temps chirurgical. Il est aussi nécessaire de surveiller régulièrement l'absence de rupture pour éviter la survenue d'exposition à la salive donc une infection bactérienne. Cet événement entraîne un retrait de la membrane et une ré-intervention.

La figure 21 montre l'utilisation de deux membranes e-PTFE différentes renforcées avec une bande de titane.



*Figure 21 : Deux membranes de type GoreTex Regenerative Material Titane Renforced (GTRM-TR) (50)*

Sur la photo (a) de la figure 21, une bande de titane transversale est ajoutée à la membrane e-PTFE afin de créer un espace non repliable pour la régénération de l'os et du parodonte. Ce type de membrane est appelé GoreTex Regenerative Material Titane Reinforced (GTRM-TR).

Sur la photo (b), une autre configuration de membrane transgingivale non résorbable contient aussi des bandes de titane (GTRM-TR). Elle est utilisée pour un défaut qui s'étend à travers la gencive.

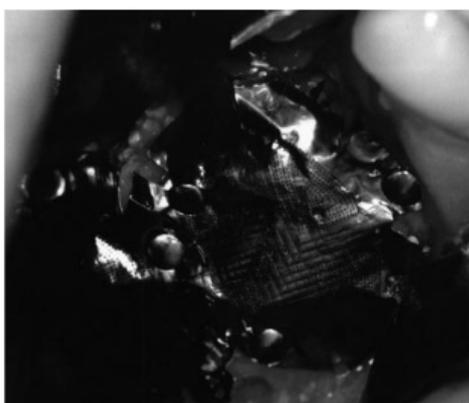
### **3.3.1.2. Les membranes ou grilles en titane**

Elles présentent de très bonnes propriétés mécaniques et sont bio-inertes. La faible densité du titane permet la construction de matériaux légers et très résistants (51).

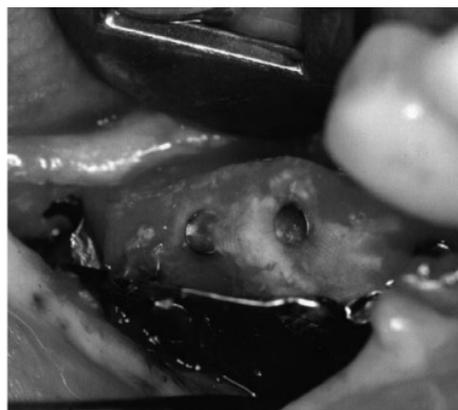
La macroporosité de ces grilles permet un approvisionnement facile en sang et en nutriments extracellulaires essentiels à une régénération efficace. Elle favorise également la fixation des tissus mous, ce qui stabilise la plaie et entrave la migration des cellules épithéliales. Mais cette fixation des tissus mous peut rendre plus difficile la chirurgie de retrait.

Si la grille se rompt ou se plie, elle peut devenir tranchante et provoquer une plaie. C'est un lieu potentiel de contamination microbienne. Cette capacité à devenir tranchante, couplée à la rigidité du matériau, peut expliquer les cas d'expositions fréquents (52).

La figure 22 montre un cas d'utilisation d'une membrane en titane pour réaliser une procédure de ROG.



a)



b)

Figure 22 : Réalisation d'une procédure de Régénération Osseuse Guidée (ROG) nécessitant une membrane en titane (52)

La photo (a) de la figure 22 montre la réalisation d'une ROG avec pose d'une membrane en titane, recouvrant la greffe osseuse. La photo (b) est prise au moment de la réouverture du site receveur, pour le retrait de la membrane en titane. La régénération osseuse est visible.

### **3.3.2. Les membranes résorbables**

L'avantage premier des membranes résorbables est d'éviter une seconde intervention chirurgicale pour le retrait de la membrane et les complications post-chirurgicales associées. De ce fait, il y a un meilleur rapport coût/efficacité. Leur plus grande perméabilité est un avantage pour la vascularisation des tissus et une régénération plus rapide mais le soutien des particules osseuses en cas d'exposition est très faible.

Concernant les désavantages, il est plus compliqué de contrôler la durée limite de maintien de la fonction barrière de la membrane. Il est probable que la résorption intervienne plus précocement, durant la cicatrisation de l'os et du parodonte.

L'association avec un matériau tel qu'une greffe osseuse ou un substitut osseux est indispensable pour supporter la membrane résorbable.

Les membranes résorbables sont généralement plus difficiles à fixer et à suturer que les non résorbables. De plus, elles présentent une moins bonne résistance mécanique.

Les deux principales catégories de membranes résorbables sont les membranes collagéniques, réticulées ou non, et les membranes synthétiques.

#### **3.3.2.1. Les membranes collagéniques**

Le collagène peut être d'origine bovine, porcine (tendon d'Achille, derme, péricarde) ou humaine (dure-mère, placenta). Le collagène qui compose les membranes est souvent un mélange de collagènes de type I et III. Le collagène de type I est le plus répandu dans le corps. Il est naturellement présent dans les os, mais aussi la peau, les tendons, les ligaments, les fibrocartillages et la cornée. Le collagène de type III (l'élastine) est présent dans la paroi des vaisseaux sanguins et la peau. Ils forment une bonne association dans l'environnement de régénération osseuse.

La manipulation est facile et la tolérance est bonne. Leur chimiotactisme permet d'améliorer le recrutement des cellules ostéogéniques nécessaires à la régénération. Elles facilitent aussi l'hémostase (53).

Les membranes en collagène réticulé ont vu le jour afin d'améliorer la résistance à la dégradation. Elles présentent de meilleures propriétés de maintien en cas d'exposition. Cependant, elles demandent une plus grande délicatesse lors de la manipulation et de la pose à cause de leur fragilité.

Une étude de Haim tall et al. (54) s'est consacrée à la comparaison de la bio-durabilité et de l'intégrité d'une membrane de collagène réticulé et non réticulé sous une muqueuse intacte ou perforée. Deux membranes ont été comparées, la membrane Ossix ® composée de fibres de collagène de type I réticulées et la membrane Bio-Gide ® non réticulée fabriquée à partir de collagène de type I et III. Les principaux résultats sont synthétisés dans le tableau n°4.

*Tableau n°4 : Récapitulatif des différences entre membranes réticulées ou non (54)*

	<b>Vascularisation superficielle</b>	<b>Résorption</b>	<b>Ossification intra-membranaire</b>	<b>Résistance à la dégradation</b>	<b>Incidence de perforation</b>
<b>Membrane réticulée</b>	Légère après 24 semaines	Minimale après 24 semaines	Occasionnelle	Ne résistent pas à la dégradation une fois exposées à l'environnement oral	Plus élevée pour les membranes réticulées
<b>Membrane non réticulée</b>	Après 8 semaines seulement	Supérieure à 80% après 8 semaines	Absence		

Pour conclure, les membranes exposées prématurément à l'environnement oral entraînent une forte réduction de la régénération osseuse, qu'elles soient réticulées ou non. Cette constatation est logique car la ROG repose sur deux grands principes : l'exclusion du tissu gingival du site de régénération pendant le processus de formation et de maturation d'os de novo, et le maintien d'un compartiment fermé sous les barrières membranaires.

### 3.3.2.2. Les membranes synthétiques

Elles sont principalement composées de copolymères d'acide poly-L-lactique (PLLA) et polyglycolique (PGA).

Par comparaison aux membranes en collagène, leurs propriétés mécaniques sont meilleures.

Cependant, la durée de résorption des membranes en PLLA est très longue (5 à 6 ans). Elles présentent aussi l'inconvénient de libérer des produits de dégradation, causant des réactions inflammatoires intenses et prolongées des tissus environnants. Cela peut entraîner une résorption précoce et une régénération osseuse de moins bonne qualité.

## 3.4. Propriétés idéales d'une membrane en implantologie dentaire

### 3.4.1. Biocompatibilité

La biocompatibilité dépend de l'intensité et de la durée de la réaction inflammatoire déclenchée par le matériau. Le tableau n°5 classe les membranes selon leur degré de biocompatibilité.

*Tableau n°5 : Biocompatibilité des différents matériaux composant les membranes (6,55)*

<b>Biocompatibilité excellente</b> <b>Bio-inertes</b>	<b>Bonne bio-compatibilité</b>	<b>Biocompatibilité moyenne</b>
PTFE, titane	Collagène	PLLA
	Inversement proportionnelle au degré de réticulation  Réactions allergiques chez 3% de la population	Les produits de dégradation sont pro-inflammatoires, solution: adjonction de phosphate de calcium.

Le collagène s'intègre rapidement aux tissus grâce à ses propriétés hydrophiles et il entraîne peu d'inflammation. Il a aussi des propriétés cicatrisantes sur les tissus mous et favorise l'hémostase et le chimiotactisme des cellules ostéoprogénitrices (6).

### 3.4.2. Sécurité infectieuse

Le guide de prévention des infections liées aux soins en chirurgie dentaire et en stomatologie souligne que « la préparation, la désinfection de la salle d'intervention et la gestuelle des opérateurs sont des facteurs déterminants pour la réalisation d'actes de chirurgie buccale sans risque de contamination infectieuse. » (56)

Le tableau n°6 classe les membranes en deux degrés possibles de risque infectieux : minime ou inexistant.

Tableau n°6 : Risques d'infections liés aux différentes membranes

Risque minime (mais existant)	Risque inexistant
Membranes résorbables d'origine biologique : collagène d'origine bovine, porcine ou humaine	Membranes synthétiques

### 3.4.3. Étanchéité

La fonction barrière est assurée par son caractère occlusif ou son étanchéité vis à vis des cellules non-ostéogéniques.

Les membranes présentent tout de même une porosité, permettant la vascularisation du site opéré, la néo-angiogenèse et la prolifération des cellules ostéogénitrices. Toutefois, le diamètre des pores doit être inférieur à 2 µm pour assurer l'étanchéité cellulaire et garantir une surface résultante du matériau suffisante pour l'adhésion cellulaire et l'angiogenèse (51).

La figure 23 montre l'importance de la membrane pour assurer l'étanchéité, afin de préserver la zone de colonisation par les cellules osseuses.

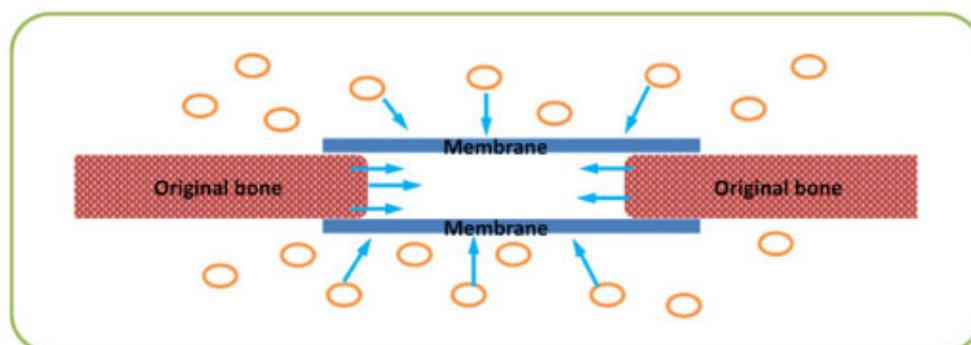


Figure 23 : Rôle de la membrane dans le concept de la ROG (51)

La microporosité interconnectée joue un rôle important pour la régénération osseuse. L'avantage des membranes en collagène est leur structure fibrillaire et microporeuse naturelle qui va varier en fonction des traitements chimiques et de leur degré de réticulation.

Les membranes en polymère ont une porosité contrôlée par la technique de fabrication.

Les grilles en titane ont une macroporosité de 0,3 mm en général, elles ne peuvent donc pas être qualifiées de barrières cellulaires. Elles ne sont pas à privilégier pour une ROG classique.

### 3.4.4. Propriétés mécaniques

La membrane doit conserver son intégrité durant le processus de cicatrisation puis de régénération. Au final, elle doit résister à la pression des tissus mous durant plusieurs mois.

Le tableau 7 renseigne sur la qualité des propriétés mécaniques pour chaque type de membrane.

*Tableau n°7 : Propriétés mécaniques des différents types de membranes (6,51,57)*

Type de membrane	Grilles en titane	Membranes non résorbables	Membranes résorbables en collagène	Membranes résorbables synthétiques en polymères
Propriétés mécaniques	Très bonnes	Bonnes  Améliorées si renforcement en titane  Bonne rigidité	Pas de rigidité  Perte progressive de la capacité de barrière (résorption)  Effondrement fréquent  Besoin d'être soutenues par des biomatériaux	Satisfaisantes

Le grand défaut des membranes en collagène est l'absence de rigidité. Le caillot et le greffon sont moins bien protégés (58). Les membranes renforcées par une structure métallique peuvent permettre la réalisation de régénérations sans greffe osseuse.

### 3.4.5. Intégration tissulaire

C'est un paramètre très important pour la cicatrisation. Le tissu hôte doit s'intégrer à la membrane et créer un joint entre l'os et le matériau pour éviter la migration de cellules épithéliales ou d'ostéoblastes à l'intérieur de la cavité qu'elle protège. La membrane doit être assez malléable et avoir une rigidité qui lui permet de se modeler autour du site receveur. Ainsi, la fonction de maintien d'espace est assurée.

Les membranes en titane présentent une très bonne intégration tissulaire et une stabilisation des plaies (51).

### 3.4.6. Résorption

Les membranes en collagène natif, non réticulé, se résorbent en 6 à 8 semaines (58). Cette durée est courte car inférieure au temps nécessaire à la régénération osseuse ad integrum. Le but est principalement de stabiliser le caillot pendant sa phase d'organisation qui est de 21 jours. Pour rallonger la durée de résorption, des substituts osseux lentement résorbables sont parfois utilisés en association avec les membranes non réticulées (xénogreffes ou allogreffes).

Les membranes en collagène natif ont ensuite été modifiées par réticulation pour avoir une durée de vie plus longue (jusqu'à 8 mois). Elles répondent mieux aux besoins d'une ROG. Leur résorption doit être synchrone avec la synthèse osseuse pour laisser progressivement place à l'os nouveau. Mais le collagène réticulé est plus inflammatoire, dû aux produits de dégradation de certains constituants nécessaires à la réticulation.

Concernant les membranes synthétiques, leur durée de vie dépend fortement de l'environnement et du protocole de stérilisation. Elles peuvent ainsi rester en place un mois à plusieurs années.

Le tableau n°8 montre que le caractère résorbable ou non, de la membrane, joue sur ses propriétés et sur la procédure chirurgicale.

*Tableau n°8 : Propriétés de résorption des différentes catégories de membranes (6,51,55,59)*

Type de membrane	Résorption
<b>Membranes résorbables</b>	<p>Pas besoin d'une seconde intervention pour le retrait : grand avantage pour une ROG et une pose implantaire simultanées.</p> <p>Membranes en collagène réticulé ont une meilleure durée de vie que les non réticulées. Durée de résorption augmentée avec le degré de réticulation.</p> <p>Membranes en collagène non réticulé et membranes synthétiques : vitesse de résorption difficilement contrôlable.</p>
<b>Membranes non résorbables</b>	<p>Besoin d'une seconde intervention, davantage possible si protocole en deux temps.</p> <p>Conserve l'efficacité de la fonction barrière dans le temps.</p>

En principe, les membranes résorbables ou non favorisent la régénération osseuse à un niveau équivalent (51,59).

### **3.4.7. Résistance à l'exposition endobuccale**

Les membranes qui restent submergées sous les tissus mous pendant la guérison sont dites « non exposées » à la cavité buccale. Elles donnent une meilleure réponse régénératrice par rapport aux sites où la membrane a été exposée et un meilleur résultat clinique lors des reconstructions par ROG (60). En effet, l'exposition entraîne la colonisation et l'inflammation de la gencive.

On remarque un grand risque de déhiscence et d'exposition pour les membranes non résorbables en e-PTFE et celles résorbables en collagène (58). Cependant, celles en PTFE haute densité (d-PTFE) résistent bien à la colonisation bactérienne.

C'est dans ce sens que les résultats obtenus par Jeong-Ho Yun et al. (61), montrent qu'il serait souhaitable de combiner les avantages des membranes de collagène et de d-PTFE. Ci-dessous se trouve un cas clinique d'utilisation réussie d'une membrane de collagène (avec son comportement optimal envers les réponses des tissus mous et la régénération osseuse) en tant que couche interne et d'une membrane en d-PTFE (avec sa durabilité optimale et son effet antibactérien) comme couche extérieure.

L'exposition volontaire de la couche externe au sein de la cavité orale a duré 4 semaines. Les résultats de cette étude sont visibles ci dessous, avec les figures 24 et 25.

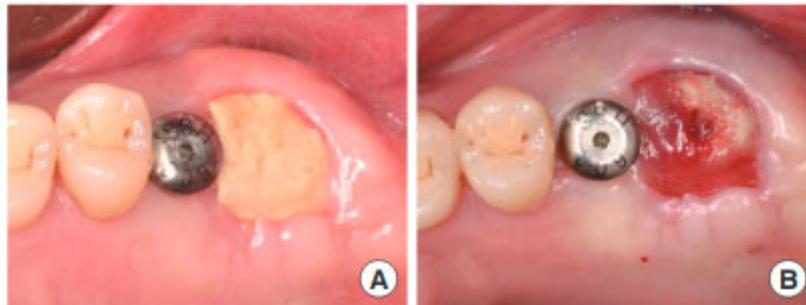


Figure 24 : Exposition volontaire d'une membrane bicouche. Couche externe en collagène et couche interne en d-PTFE (61)

La photo (A) de la figure 24 est prise un mois après la chirurgie implantaire. L'accumulation de la plaque bactérienne est constatée, sur la surface externe de la membrane.

Sous la surface interne de la membrane, photo (B), les tissus mous sont bien formés. La couche externe a joué un rôle protecteur face au risque infectieux durant 4 semaines. Cette période ne doit pas être prolongée d'avantage car un dépôt bactérien commence à se former.

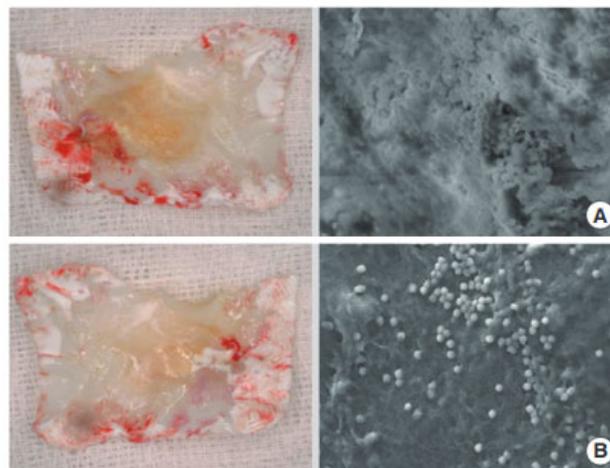


Figure 25 : Vues au microscope électronique à balayage (MEB) de la membrane en dPTFE après retrait (grossissement d'origine, × 2 000) (61)

La photo (A) de la figure 25 correspond à la surface externe (face à la cavité orale). Un dépôt bactérien important est remarqué.

Sur la photo (B), l'observation au microscope électronique à balayage (MEB) montre une faible présence de bactéries sur la face interne (tournée vers la gencive) de la membrane.

### **3.4.8. Facilité de manipulation**

Une membrane facilement manipulable rend la pose aisée et favorise donc la réussite du protocole d'implantation. Pour cela, la membrane doit être malléable tout en faisant preuve de rigidité pour résister aux pressions extérieures. La rigidité permet de conserver l'espace nécessaire à la régénération et d'obtenir des résultats reproductibles dans les défauts petits et précis inhérents aux implants dentaires (51).

Les membranes non résorbables sont les plus à même de garder une bonne résistance durant tout le processus de régénération, s'ensuivent les membranes résorbables synthétiques. En dernier, les membranes résorbables en collagène ont une rigidité initialement inférieure aux autres membranes et elles perdent leur rigidité très rapidement. Ainsi, ces dernières présentent des risques de déchirures (57).

### **3.4.9. Stabilité**

Si la membrane n'est pas stable, cela entraîne des risques d'exposition de la greffe et/ou de l'implant. L'étanchéité n'est alors plus assurée et l'on s'expose à un risque de résorption osseuse et de déhiscence.

Par prévention, il est possible de stabiliser les membranes à l'aide de la vis de couverture de l'implant, de sutures ou de broches métalliques.

### **3.4.10. Activité biologique**

Les membranes actuellement sur le marché ne montrent pas d'activité d'ostéoconduction ou d'ostéoinduction. Elles n'ont qu'un rôle passif de barrière cellulaire et de maintien de l'espace.

À l'avenir, l'incorporation de facteurs de croissance au sein de la membrane pourrait faire ses preuves en matière de recrutement des cellules ostéogénitrices in vivo.

### 3.5. Critères de choix des membranes

Le tableau n°9 a pour but d'évaluer de façon pertinente les propriétés de chaque catégorie de membrane, afin de juger leur efficacité selon les besoins de l'intervention chirurgicale. Il permet également de mieux choisir les produits devant être disponibles dans l'établissement.

Par exemple, deux membranes en collagène non réticulé du laboratoire Straumann sont proposées, la Jason ® ayant une durée de résorption plus longue que la Collprotect ®.

Lors de la mise en concurrence des fournisseurs ou du choix d'une membrane, il est très important de tenir compte de l'expérience du chirurgien, l'efficacité étant dépendante du praticien et de la technique opératoire utilisée.

Tableau n°9 : Récapitulatif des avantages et inconvénients des principales catégories de membranes

Famille	Avantages	Inconvénients	Composition	Avantages	Inconvénients	Exemples de spécialités disponibles aux HCL
Non résorbable	<p>Bio-inerte</p> <p>Conserve l'efficacité de la fonction barrière jusqu'au retrait</p> <p>Facilement fixée avec des vis</p> <p>Peut être renforcée avec du titane</p>	<p>Chirurgie de retrait : augmente la morbidité</p> <p>Doit être retirée en cas d'exposition : surveillance fréquente</p>	e-PTFE	<p>La plus ancienne : recul et expérience ++</p>	<p>Exposition fréquente</p> <p>Colonisation bactérienne</p>	
			d-PTFE	<p>Limite la colonisation bactérienne</p> <p>Durabilité</p>	<p>Exposition fréquente</p>	<p>Straumann : Permamem®</p>
			Grilles en titane	<p>Très bonnes propriétés mécaniques</p> <p>Stabilisation des plaies</p>	<p>Non étanche</p> <p>Exposition fréquente car propriétés tranchantes</p>	
Résorbable	<p>Pas de chirurgie de retrait : diminue la morbidité</p> <p>Régénération plus rapide</p> <p>Meilleur rapport coût/efficacité</p> <p>Pas de retrait si exposée</p> <p>Meilleure biocompatibilité</p>	<p>Durée de la fonction barrière peu prévisible</p> <p>Moins bonne résistance</p> <p>À associer à un biomatériau osseux</p> <p>Plus difficile à fixer et à suturer</p>	Collagène non réticulé (natif)	<p>Bonne biocompatibilité</p> <p>Très bonne régénération des tissus</p> <p>Manipulation facile</p>	<p>Risque de déchirure</p> <p>Résorption rapide et accélérée en cas d'exposition</p> <p>Pas de maintien du matériau en cas d'exposition</p> <p>Allergie possible</p>	<p>Straumann : Jason® et Collprotect®</p> <p>Geistlich : Bio-Gide®</p>
			Collagène réticulé	<p>Amélioration de la résistance à la dégradation</p> <p>Très bonne régénération des tissus</p> <p>Vascularisation précoce</p>	<p>Manipulation délicate</p> <p>Biocompatibilité diminue avec le degré de réticulation</p> <p>Allergie possible</p>	<p>Biotech Dental : NeaCova®</p>
			Synthétique (PLLA ou PGA)	<p>Bonnes propriétés mécaniques</p>	<p>PLLA : produits de dégradation pro-inflammatoires et durée de résorption très longue</p>	

### 3.6. Exemples de spécialités de membranes

Actuellement, six fabricants de membranes sont référencés aux Hospices Civils de Lyon (HCL). Straumann fabrique une membrane non résorbable (Permamem®) et deux membranes résorbables en collagène non réticulé (Jason® et Collprotect®). D'autres membranes résorbables en collagène non réticulé sont aussi disponibles, celles de Geistlich (Bio-Gide®, Bio-Gide Shape® , Bio-Gide Perio® et Bio-Gide Compressed®), de Zimmer Dental (Osseoguard ® et Copios ® Pericardium) et de Nobel Biocare (Creos™ Xenoprotect). La membrane en collagène réticulé pouvant être proposée (NeaCova ®) est produite par Biotech Dental. Pour finir, Sunstar Guidor produit une membrane synthétique (Guidor ® matrix barriere).

Les exemples cités dans le tableau n°10 correspondent aux principales membranes utilisées ou demandées dans les services de stomatologie aux HCL.

Tableau n°10: Récapitulatif par famille des principales membranes disponibles ou demandées en chirurgie dentaire et stomatologie aux HCL

Famille	Sous famille	Nom de marque ®	Fabricant	Composition	Origine	Dimensions disponibles	Modalités de préparation avant utilisation	Fixation	Temps de dégradation
Membrane non résorbable	d-PTFE	Permamem®	Straumann	d-PTFE	Synthétique	15x20mm 20x30mm 30x40mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche	Toujours utiliser des pins, vis ou suture Peut être placée d'un côté ou de l'autre en direction du site du défaut	Non résorbable, retirée après 3 à 4 semaines
Membrane résorbable	Collagène non réticulé	Jason®	Straumann	Collagène natif multicouche de type I et III	Péricarde porcin	15x20mm 20x30mm 30x40mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche ou après hydratation avec du sang autogène ou du sérum physiologique	Non nécessaire en général, sutures ou vis si besoin	Lent : 12 semaines
		Collprotect®	Straumann	Collagène natif de type I et III dense		15x20mm 20x30mm 30x40mm			Intermédiaire: 8 à 12 semaines
		Bio-Gide®	Geistlich	Collagène natif bicouche de type I et III	Porcin	30x40 mm 25x25 mm 13x25 mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche	Non nécessaire en général, sutures ou vis si besoin	6 à 8 semaines (jusqu'à 6 mois pour une dégradation complète)
		Bio-Gide® Shape	Geistlich	Collagène natif bicouche de type I et III		14x24 mm	Prêt à l'emploi (prédécoupée) Appliquée sèche	Sutures	6 à 8 semaines
		Bio-Gide® Perio	Geistlich	Collagène natif bicouche de type I et III		16x22mm avec 4 patrons	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche	Non nécessaire en général, sutures ou vis si besoin	6 à 8 semaines
		Bio-Gide® Compressed	Geistlich	Collagène natif bicouche de type I et III		13x25 mm 20x30 mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche	Non nécessaire en général, sutures ou vis si besoin	6 à 8 semaines

*Tableau n°10 (suite): Récapitulatif **par famille** des principales membranes disponibles ou demandées en chirurgie dentaire et stomatologie aux HCL*

Famille	Sous famille	Nom de marque ®	Fabricant	Composition	Origine	Dimensions disponibles	Modalités de préparation avant utilisation	Fixation	Temps de dégradation
Membrane résorbable	Collagène non réticulé	Osseoguard®	Zimmer Dental	Collagène natif de type I	Talon d'Achille bovin	15x20mm 20x30mm 30x40mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche ou après hydratation avec du sang autogène ou du sérum physiologique	Sutures	6 à 9 mois
		Copios® Pericardium	Zimmer Dental	Collagène natif de type I	Péricarde bovin	15x20 mm 20x30 mm 30x40 mm	À découper à la taille du défaut Appliquée humidifiée avec du sang autogène ou du sérum physiologique	Non nécessaire en général, sutures ou vis si besoin	24 semaines
		Creos™ Xenoprotect	Nobel Biocare	Collagène natif de type I	Porcin	15x20 mm 25x30 mm 30x40 mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche ou après hydratation avec du sang autogène ou du sérum physiologique	Non nécessaire en général, sutures ou vis si besoin	6 à 8 semaines
	Collagène réticulé	NeaCova®	Biotech Dental	Collagène natif de type I et III	Porcin	15x25 mm 20x30 mm 30x40 mm	À découper à la taille du défaut Appliquée humidifiée avec du sang autogène ou du sérum physiologique	Non nécessaire en général, sutures ou vis si besoin	12 semaines
	Synthétique	Guidor® matrix barriere	Sunstar Guidor	Bicouche d'acide polylactique traité par un ester d'acide citrique	Synthétique	Pour ROG : 20x28mm 15x20mm  Pour RTG : Incurvée pour molaire 19,8x15mm  Incurvée : 14,9x15mm  Doublement incurvée: 16,1x22,6mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche	Sutures	6 semaines minimum

Les deux membranes Copios ® Pericardium et Guidor Matrix Barriere sont non référencées aux HCL. Elles avaient été demandées ponctuellement et substituées par Osseoguard ®.

En général, les membranes en collagène possèdent une face lisse à placer face à la gencive ou aux tissus mous et une face plus rugueuse à placer face à l'os (face au défaut).

Les temps de dégradation indiqués dans les tableaux correspondent à la perte de l'effet barrière, moment où la membrane n'assure plus ses fonctions. La dégradation totale du biomatériau est bien plus longue, elle se compte en mois et varie en fonction des tissus environnants, de la vascularisation du site et de l'association ou non avec une greffe osseuse.

Le catalogue des membranes au GHS compte une majorité de membranes résorbables en collagène non réticulé. Elles sont appréciées pour leur très bonne capacité de régénération et l'existence de différentes formes qui facilitent leur manipulation. Pour une meilleure résistance à la dégradation et pour éviter le risque de déhiscence, une membrane en collagène réticulé est également inscrite au livret des HCL.

Une membrane en d-PTFE est présente, intéressante en cas de terrain propice aux infections car son haut degré de densité limite la prolifération bactérienne.

Le prix de ces membranes varie de 65 à 260 euros TTC.

### **3.7. Réglementation**

Les membranes sont des DMI, elles appartiennent à la classe III du marquage CE. Afin d'assurer la matériovigilance de ces implants, la traçabilité doit être effectuée de la même manière que pour les substituts osseux d'origine animale ou synthétique (articles R. 5212-41 et R. 5212-42 du Code de la santé publique). La traçabilité sanitaire et potentiellement financière s'appliquent. L'identification du dispositif médical (dénomination, numéro de série ou de lot, nom du fabricant), le lieu d'utilisation, la date d'utilisation et le nom du chirurgien-dentiste utilisateur doivent être conservées pendant 10 ans dans le dossier patient. La prescription médicale nominative et le retour de traçabilité de la pose vers le fabricant ne sont pas obligatoires.

Les membranes sont stériles et l'asepsie doit être conservée jusqu'à la pose.

## **4. Gestion des tissus mous : Chirurgie muco-gingivale et substituts**

Les récessions gingivales entraînent un risque de perte de dents, elles sont aussi peu esthétiques. Ces raisons entraînent souvent le patient à consulter. De plus, le renforcement parodontal est souvent nécessaire avant la pose implantaire.

Pour répondre à ces besoins, des techniques de greffes gingivales existent. Elles furent d'abord épithélio conjonctives. Des substituts aux greffes gingivales ont ensuite vu le jour, soit sous forme de matrice collagénique, soit de gel à base de dérivés de matrice d'émail.

### **4.1. Solution classique : la greffe épithélio conjonctive**

#### **4.1.1. Objectifs et indications**

Le but de la greffe épithélio conjonctive est de réaliser une greffe autologue de gencive, afin de combler le manque de tissu gingival du site receveur. Le palais est souvent choisi comme site donneur.

Une largeur suffisante de la muqueuse kératinisée (KM) autour des dents ou des implants est nécessaire au maintien de la santé parodontale. Ainsi, cette épaisseur doit être supérieure à 2 mm afin de limiter l'inflammation tissulaire, la récession radiculaire et la perte d'attache (62).

Un critère important est l'évaluation de l'étendue de la récession, qui peut atteindre ou non la jonction mucogingivale, cette dernière est visible sur la figure 26.



*Figure 26 : La ligne ou jonction mucogingivale (47)*

La greffe épithélio-conjonctive est particulièrement intéressante en cas de récessions radiculaires, généralement caractérisées selon la classification de Miller (63). Cette classification est résumée dans le tableau 11.

*Tableau n°11 : Classification de Miller pour les récessions radiculaires (63)*

<b>Classe I</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récession qui ne s'étend pas jusqu'à la jonction mucogingivale.</li> <li>- Sans perte osseuse parodontale dans les zones interdentaires.</li> </ul>
<b>Classe II</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récession qui s'étend jusqu'à la jonction mucogingivale ou au-delà.</li> <li>- Sans perte osseuse interdendaire.</li> </ul>
<b>Classe III</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récession qui s'étend jusqu'à la jonction mucogingivale ou au-delà.</li> <li>- Perte d'attache parodontale dans la zone interdendaire ou un mauvais positionnement des dents.</li> </ul>
<b>Classe IV</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récession qui s'étend jusqu'à la jonction mucogingivale ou au-delà.</li> <li>- Perte grave de l'os et/ou des tissus mous dans la zone interdendaire et/ou un mauvais positionnement grave des dents.</li> </ul>

La greffe épithélio-conjonctive est une chirurgie plastique parodontale. Elle est généralement indiquée pour une augmentation du tissu kératinisé en hauteur et en épaisseur. Celle-ci est réalisée autour des dents ou autour des implants pour compenser le volume manquant au niveau de la face buccale (64).

#### **4.1.2. Efficacité et limites**

La greffe épithélio-conjonctive (GEC) permet la formation de tissu kératinisé, de manière quantitative et qualitative. Elle ne présente pas de risque de contamination infectieuse ou de rejet car c'est une greffe autogène. Le recul clinique est important (62,65,66).

Concernant les inconvénients, le site donneur est à l'origine de douleurs dont l'importance augmente avec la taille du greffon prélevé. Il y a un risque de nécrose du greffon et du site donneur, lorsque la vascularisation et la cicatrisation sont de mauvaise qualité. Le temps opératoire est augmenté à cause des deux sites opératoires. La disponibilité en tissus donneurs est un facteur limitant. La muqueuse palatine peut aussi avoir une qualité insuffisante pour la réussite de la greffe. Le résultat obtenu est peu esthétique, avec un aspect en « rustine » et une couleur plus blanche que la gencive environnante. C'est pourquoi les GEC sont réservées aux zones peu visibles comme la mandibule (64,67,68).

## **4.2. Substituts aux greffes gingivales**

### **4.2.1. Présentation**

Des biomatériaux ont été développés pour la régénération des tissus gingivaux. Ils constituent une alternative à la GEC. Ce sont soit des matrices collagéniques tridimensionnelles (exemples : mucograft ®, mucoderm ®), soit des gels composés de dérivés de matrice d'émail (exemple : Emdogain ®). Leurs indications sont les mêmes que pour la GEC, à savoir le recouvrement des récessions, l'épaississement des tissus mous et l'élargissement des attaches gingivales.

L'utilisation de biomatériaux, pour remplacer les greffes gingivales, permet de diminuer la morbidité, d'éviter les risques de nécrose, de diminuer le temps opératoire et les douleurs. Les résultats esthétiques sont de bonne qualité et il n'y a plus de problème de disponibilité en tissus donneurs.

Les spécialités présentées sont toutes d'origine xénogène, issues du porc. Cela peut augmenter le risque de rejet ou le refus du patient.

#### **4.2.2. Principe d'action**

Les principes d'action des principales spécialités utilisées aux HCL sont présentées.

##### **Mucograft®**

Concernant les matrices collagéniques, Mucograft® de Geistlich est à l'origine du plus grand nombre de publications, même si ce nombre reste relativement faible. Des études comparent l'efficacité entre la GEC et le Mucograft® et montrent un gain en tissu kératinisé inférieur avec Mucograft®, du à une plus grande rétraction du greffon dans le temps. Cependant, le gain en tissu mou est satisfaisant, la stabilité à long terme également. La durée opératoire est réduite. Elle permet aussi de diminuer la morbidité post-opératoire. Elle représente donc une alternative efficace pour traiter des défauts de large étendue grâce à la disponibilité illimitée du biomatériau (67–69).

L'aspect esthétique est amélioré, il y a un mimétisme de couleur et de texture avec les tissus environnants (67,69).

L'évaluation histologique montre que le tissu formé est plus mature lorsque Mucograft® est utilisée (70).

##### **Mucoderm®**

La matrice Mucoderm® est plus récente et compte un nombre moins important d'études cliniques. Des rapports de cas sont en faveur d'une formation suffisante en épaisseur du tissu kératinisé (71–73). Il semblerait que cette alternative soit acceptable pour remplacer la GEC et permettre de meilleurs résultats esthétiques. Son utilisation combinée avec un substitut osseux permet de maintenir une paroi osseuse et des tissus mous épais dans la zone esthétique (74).

##### **Emdogain®**

Emdogain® est composé de protéines constitutives de l'émail, l'amélogénine à 90 % mais aussi l'énaméline, la tuffline ou l'améloblastine. Ces facteurs jouent un rôle majeur dans le développement des racines et la cémentogenèse qui induirait la formation de nouveaux tissus conjonctifs. Emdogain® produit un effet anabolique et induit la différenciation des ostéoblastes

(75,76). La régénération parodontale a lieu grâce à l'action sur les différents gènes exprimés lors du remodelage osseux (77,78). Avec ce gel, on parle d'une régénération tissulaire induite, celle-ci se rapprochant de la régénération tissulaire guidée avec membrane.

Emdogain® a fait ses preuves dans le traitement parodontal chirurgical des défauts intra-osseux profonds (78,79). Ainsi, il est souvent utilisé pour régénérer les tissus parodontaux et éviter la perte de dents lors de parodontites. Il contribue à la cicatrisation des tissus mous, lors d'une implantation ou de la réalisation de lambeaux. Il permet aussi de recouvrir l'exposition des racines d'une manière esthétique. Emdogain® peut être associé à des greffes osseuses en cas de défauts larges de l'os parodontal, comme à la figure 27, mais il n'y a pas d'association préconisée avec une membrane.

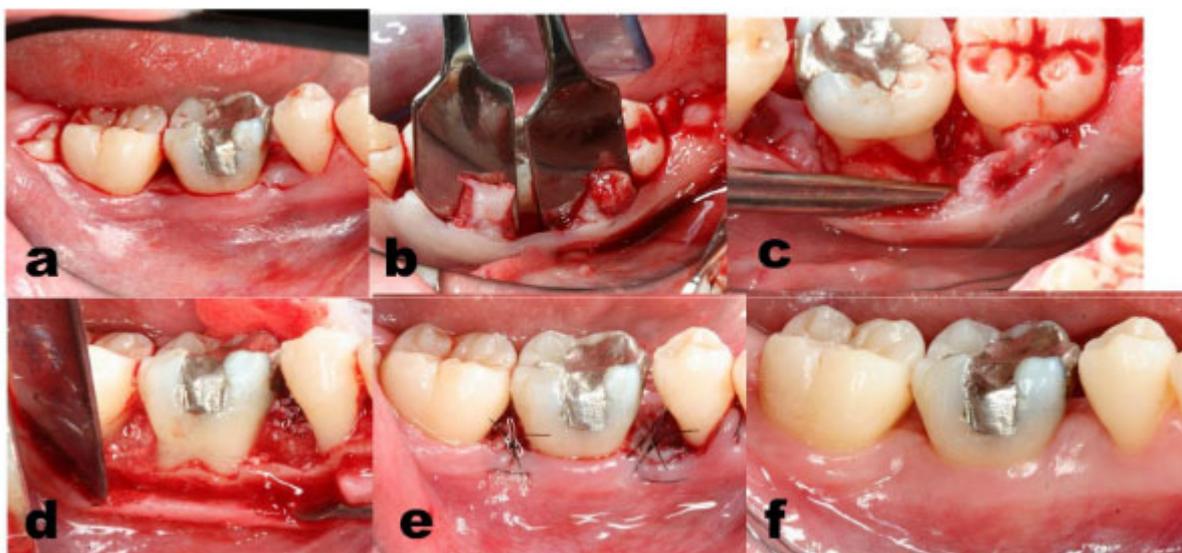


Figure 27 : Régénération des tissus parodontaux chez des patients atteints de parodontite sévère (79)

À la figure 27, une technique de préservation papillaire par élévation du lambeau (a,b) est réalisée pour exposer le défaut parodontal (c). Emdogain® est appliqué sur les racines puis des particules osseuses animales sont déposées (d). Suture des lamelles pour fermer les tissus mous (e). À un mois, la cicatrisation est excellente (f) (79).

Ce cas clinique montre que la pose d'Emdogain® demande une intervention avec lambeaux. Les interventions avec lambeaux consistent à assainir la partie de la dent se trouvant sous la gencive. Le praticien ouvre la gencive afin de pouvoir accéder aux racines de la dent et à l'os. Il peut alors enlever le tartre et le dépôt d'aliments coincés sous le tissu. La gencive est ensuite suturée. Mais les

dents traitées perdent de leur stabilité jusqu'à la parfaite cicatrisation du parodonte. Cette intervention est réalisée lorsque le détartrage ou le surfaçage ne suffisent pas.

### **4.2.3. Spécialités**

Les principales spécialités de substituts aux greffes gingivales utilisés aux Hospices Civils de Lyon (HCL) sont présentées dans le tableau n°12.

*Tableau n°12 : Principales spécialités de substituts aux greffes gingivales utilisés aux HCL*

Type	Nom de marque	Fabricant	Composition	Origine	Dimensions	Modalités de préparation avant utilisation	Fixation	Temps de dégradation ou temps de colonisation
Matrice collagénique résorbable	Mucograft®	Geistlich	Collagène natif de type I et III	Porcine	15x20 mm 20x30 mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche	À suturer	Colonisation complète par les tissus mous en 6 semaines
	Mucograft Seal®	Geistlich	Collagène natif de type I et III	Porcine	Matrice circulaire de 8 mm de diamètre	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche	À suturer	Colonisation complète par les tissus mous en 6 semaines
	Fibro-Gide®	Geistlich	Collagène reconstitué	Porcine	15x20x6 mm 20x40x6 mm	À découper à la taille du défaut Appliquée sèche ou hydratée avec du sang autogène ou du sérum physiologique	À suturer	Dégradation complète à 26 semaines (6 mois et demi)
	Mucoderm®	Straumann	Collagène natif de type I et III	Porcine	15x20mm 20x30mm 30x40mm  Épaisseur de 1,2 à 1,7mm	À découper à la taille du défaut À hydrater avec du sang autogène ou du sérum physiologique	Fixée avec des pins, vis ou sutures	Dégradation complète en 6 à 9 mois
Gel de dérivés de la matrice d'émail	Emdogain®	Straumann	Dérivés de la matrice amélaire, alginate de propylène glycol, eau	Bourgeons dentaires sans interruption de porc	1xEmdogain ® 0,15 / 0,3 / 0,7 ml  3xEmdogain 0,15 ml + 3xPrefGel ® 0,6ml  3xEmdogain 0,7 ml + 3xPrefGel ® 0,6ml  5xEmdogain ® 0,15ml  5xPrefGel ® 0,6ml	Détartrage et surfaçage radiculaire A sec de préférence	Pas de fixation	Dégradation complète en 2 ans
	En seringue : Emdogain® FL	Straumann	Dérivés de la matrice amélaire, alginate de propylène glycol, eau	Bourgeons dentaires sans interruption de porc	1xseringue 0,15 mL ou 0,3 mL d'Emdogain ® FL  1xPrefGel ® 0,6 mL	Détartrage et surfaçage radiculaire A sec de préférence	Pas de fixation	Dégradation complète en 2 ans

## **Particularités des matrices collagéniques**

Concernant Mucograft® et Mucograft® Seal, il n'existe pas d'estimation du temps de dégradation dans la littérature. Une étude de Ghanaati S, et al. démontre une bonne intégration tissulaire en 6 semaines (80).

Elles ont toutes les deux une structure en deux parties :

- Une couche spongieuse pour faciliter la stabilisation du caillot sanguin et la colonisation par les cellules des tissus mous
- Une couche dense possédant une bonne résistance à l'arrachage pour une cicatrisation à ciel ouvert

Mucograft® Seal est indiquée en association avec un substitut osseux dans les procédures de préservation de la crête alvéolaire.

La structure de Fibro-Gide® est différente de celle de Mucograft® car elle est uniquement poreuse. La réticulation a été modifiée pour améliorer la stabilité volumique. Cette structure moins dense explique qu'elle ne permet pas de cicatrisation à ciel ouvert, seules les cicatrisations enfouies sont possibles.

Concernant les conseils d'application, la seule différence est la possible réhydratation de la matrice par du sang autogène ou du sérum physiologique, le volume augmente alors de 25%.

Ces matrices collagéniques de Geistlich (Mucograft®, Mucograft® Seal et Fibro-Gide®) présentent l'avantage de pouvoir être utilisées à l'état sec. Alors que Mucoderm® produite par Straumann nécessite une réhydratation de 5 à 20 min.

## **Particularités des dérivés de matrice d'émail**

L'applicateur permet de déposer Emdogain® et Emdogain® FL dans des sites difficiles d'accès. La seringue est un dispositif à usage unique, non réutilisable, à jeter après utilisation.

Emdogain® nécessite une intervention avec lambeau. Emdogain® FL est plus récent et ne nécessite pas de lambeau. Il conserverait l'efficacité clinique d'Emdogain®. Les résultats ont été

évalués après 12 à 24 mois, lors d'une étude réalisée par Graziani F et al.(81). Ainsi, l'opération est plus confortable pour le patient en réduisant la douleur et l'inflammation.

Avant utilisation d'Emdogain ® ou d'Emdogain ® FL, un gel doit servir à préparer la surface radiculaire, qui doit être sèche et exempt de salive et de sang. Ce gel composé d'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique), type PrefGel ®, permet d'enlever la boue dentaire se trouvant sur la surface de la dentine exposée. Il permet ainsi une bonne adhésion d'Emdogain sur la surface radiculaire traitée. Le pH du gel est neutre pour éviter au maximum la nécrose des tissus environnants.

### **Coût**

Le prix d'Emdogain ® et d'Emdogain ® FL est d'environ 100 euros TTC, celui des matrices collagéniques de 80 à 300 euros selon la taille.

## **4.2.4. Réglementation**

Les biomatériaux présentés pour la régénération gingivale sont des dispositifs médicaux implantables de classe III.

La traçabilité répond aux exigences des articles R. 5212-41 et R. 5212-42 du Code de la santé publique, le principe est le même que pour les substituts osseux d'origine animale ou synthétique et les membranes. La traçabilité sanitaire et potentiellement financière s'appliquent. L'identification du dispositif médical (dénomination, numéro de série ou de lot, nom du fabricant), le lieu d'utilisation, la date d'utilisation et le nom du chirurgien-dentiste utilisateur doivent être conservés pendant 10 ans dans le dossier patient. La prescription médicale nominative et le retour de traçabilité de pose vers le fabricant ne sont pas obligatoires.

Les matériaux de substitution aux greffes gingivales sont stériles et l'asepsie doit être conservée jusqu'à la pose.

### 4.3. Renfort parodontal minéralisé

Le Renfort Parodontal Minéralisé (RPM) est une nouvelle technique de chirurgie mucogingivale. Elle a pour but de renforcer le biotype parodontal du patient. La pose d'un substitut osseux est associée à une membrane pour recouvrir le site et favoriser la cicatrisation. Les effets recherchés sont l'augmentation en volume de l'os et de la gencive.

Pour étudier l'intérêt du RPM, Straub et al. (82) ont choisi un des deux substituts osseux suivant: NovaBone Dental Putty® ou Glassbone. Plusieurs membranes ont été testées: la membrane Covamax (collagène), Activiooss (polymères bio-résorbables) ou une membrane de plasma riche en plaquette (PRP) ou de fibrine riche en plaquette (PRF).

La formation de biotypes parodontaux plus épais a été constatée à 6 mois ou plus. L'augmentation osseuse sur les sites interdentaires a été objectivée par imagerie 3D (Cone Beam Computed Tomography). Le gain osseux en épaisseur entre les canines mandibulaires est significatif. Il est évalué en moyenne à 0,69mm ( $p < 0,001$ ). Cette technique semble intéressante avant un traitement d'orthodontie, pour prévenir l'apparition des récessions ou pour les recouvrir.

La figure 27 est une photo et une image 3D avant et après réalisation d'un RPM, pour prévention des récessions avant traitement orthodontico-chirurgical.



*Figure 28 : Visualisation du gain osseux en épaisseur à 6 mois après RPM (82)*

## **5. Concentrés plaquettaires**

### **5.1. Une présentation générale des concentrés plaquettaires**

#### **5.1.1. Définitions**

Les concentrés plaquettaires sont des technologies récentes, issues de l'ingénierie tissulaire in vivo. Ils consistent à apporter des facteurs de croissance au niveau du défaut tissulaire. Ces additifs chirurgicaux bioactifs, appliqués localement en chirurgie dentaire, favorisent la cicatrisation des plaies (83). La préparation est réalisée à partir de sang autologue en circuit fermé, car le produit sanguin ne doit pas être exposé à l'environnement. L'objectif est ainsi d'assurer une bonne sécurité et d'éviter le risque de transmission de maladies infectieuses. Les dispositifs médicaux utilisés sont marqués CE, y compris les équipements de centrifugation et d'application.

Les concentrés plaquettaires sont utilisés dans les cabinets privés et/ou dans les établissements de santé. Cette partie s'intéresse aux différentes formes de concentrés plaquettaires disponibles sur le marché, à savoir le PRP (Plasma Riche en Plaquettes), le PRF (Fibrine Riche en Plaquettes) et le PRGF (Plasma Riche en Facteurs de Croissance).

#### **5.1.2. Indications des concentrés plaquettaires (PRP, PRF, PRGF)**

Les principales indications des concentrés plaquettaires en odontologie / chirurgie maxillo-faciale sont les augmentations de crêtes alvéolaires ou de sinus, la préservation des cavités, la réparation des fentes palatines alvéolaires, la réparation des fistules orales ou nasales, les défauts intra-osseux, les opérations de reconstruction de la mâchoire, les interventions sur les tissus mous comme les greffes gingivales (84).

Ils sont aussi utilisés en :

- Chirurgie orthopédique
- Dermatologie
- Cardiologie
- Médecine du sport
- Rhumatologie (en intra-articulaire et intra-tendineux, sous échographie)

- Traumatologie

L'usage de concentrés plaquettaires autologues en chirurgie esthétique est interdite en France, rappelé dans l'arrêt n°375056 du Conseil d'Etat en date du 4 novembre 2015.

### **5.1.3. Classifications des concentrés plaquettaires**

La classification de Dohan et al. ordonne les préparations de concentrés plaquettaires en 4 familles (85):

I/ Le P-PRP : Pure Platelet-Rich Plasma ou Plasma Riche en Plaquettes Pures. Ce PRP est pur, pauvre en leucocytes.

II/ Le L-PRP : Leucocyte and Platelet-Rich Plasma ou Plasma Riche en Plaquettes et en Leucocytes. Le L-PRP est riche en leucocytes, pour améliorer la cicatrisation. Une grande part des spécialités de PRP sur le marché appartiennent à cette famille. L'article de Tomasz Bielecki et al. (86) fait le point sur le rôle des leucocytes contenus dans les préparations de L-PRP/L-PRF pour la cicatrisation des plaies et la défense immunitaire. Les auteurs mettent en évidence la défense du site de la plaie contre les infections, leurs propriétés antimicrobiennes et la régulation du processus de guérison. Il semblerait aussi que les leucocytes jouent un rôle dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules.

III/ Le P-PRF : Pure Platelet-Rich Fibrin ou Fibrine Riche en Plaquettes Pures. C'est un PRF pur, pauvre en leucocytes.

IV/ Le L-PRF : Leucocytes Platelet-Rich Fibrin ou Fibrine Riche en Plaquettes et en Leucocytes. Ce sont des préparations riches en leucocytes et avec un réseau de fibrine à haute densité. La fibrine est une protéine filamenteuse insoluble. Sa formation est normalement déclenchée au moment de la coagulation sanguine, grâce à l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Elle joue le rôle de matrice pour la migration cellulaire au sein du caillot sanguin, permettant la cicatrisation de la plaie.

La classification de PAW (87), qui à l'origine concerne le PRP, rajoute deux critères intéressants pour identifier la composition et connaître l'efficacité du biomatériau :

- La présence ou non d'activateurs plaquettaires ainsi que le type d'anticoagulant utilisé, sachant que les dérivés du citrate sont à privilégier pour augmenter la stabilité du PRP (88). C'est un critère

effectivement important car le PRF permet d'éviter le recours aux activateurs plaquettaires et aux anticoagulants.

- La concentration en plaquettes, quantifiée de façon précise.

Pour commencer, nous présenterons les quatre familles de préparations issues de la classification de Dohan et al., ce sont les plus anciennes. Le L-PRP et le L-PRF sont les formes traditionnelles qui servent de base de travail lorsque des études comparatives sont faites, souvent pour étudier des technologies plus récentes (A-PRF, i-PRF, S-PRF, PRGF) qui cherchent à optimiser ces formes historiques de concentrés plaquettaires.

## **5.2. Le PRP**

### **5.2.1. Présentation du PRP**

On utilise l'abréviation PRP ou cPRP pour Plasma Riche en Plaquettes. Il s'agit d'une concentration de plaquettes autologues dans un petit volume de plasma. Le prélèvement et l'intervention doivent être faits dans le cadre d'une seule et même intervention chirurgicale (usage extemporané au chevet du patient).

Le PRP ne peut être utilisé qu'à des fins thérapeutiques autologues (code de la santé publique, partie législative, articles L1211-8 L1242-1).

Il contient les sept facteurs de croissance naturellement présents dans les plaquettes, indispensables à la cicatrisation des plaies :

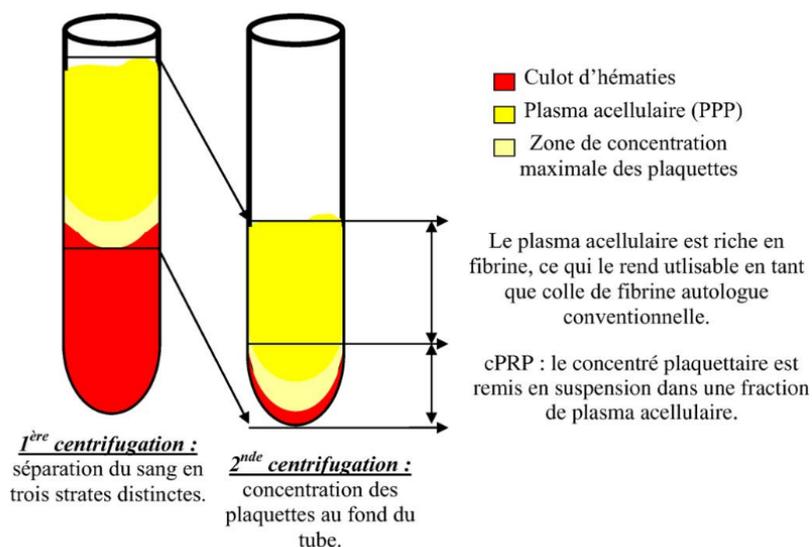
- Les trois isomères du facteur de croissance dérivé des plaquettes : PDGF<sub>aa</sub>, PDGF<sub>bb</sub> et PDGF<sub>ab</sub>
- Deux facteurs de croissance transformateurs : TGF<sub>β</sub>1 et TGF<sub>β</sub>2
- Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire : VEGF
- Le facteur de croissance de l'épiderme : EGF

Il contient aussi les trois protéines sanguines, la fibrine, la fibronectine et la vitronectine qui agissent dans l'adhésion cellulaire, l'ostéoconduction et comme matrice pour la migration osseuse, conjonctive et épithéliale (89).

Le PRP fonctionne via la dégranulation des plaquettes, qui contiennent les facteurs de croissance synthétisés et préemballés. Plus de 95% des facteurs de croissance présynthétisés sont sécrétés en 1 heure. Par conséquent, le PRP doit être développé à l'état anticoagulé et doit être utilisé sur le greffon, le lambeau ou la plaie, dans les 10 minutes suivant l'initiation du caillot (90).

## 5.2.2. Préparation du PRP

Comme le PRP est produit à partir du sang du patient, il n'y a pas de risque de contamination. Le prélèvement se fait sur un tube contenant un anticoagulant (citrate de sodium ou citrate de dextrose). Puis, le prélèvement suit le protocole de centrifugation, comme sur la figure 29.



*Figure 29 : Protocole de fabrication du PRP (91)*

Les deux centrifugations ont pour but de séparer, de haut en bas : le plasma pauvre en plaquette (PPP), le plasma riche en plaquettes et en fibrinogène (PRP) et les granulocytes et leucocytes. Le concentré plaquettaire est ensuite remis en suspension dans une fraction de plasma acellulaire pour former le cPRP liquide.

Le cPRP une fois prélevé est activé avec de la thrombine et/ou du gluconate de calcium pour permettre le relargage des médiateurs, appelé sécrétome.

### **5.2.3. Manque d'uniformité des protocoles**

Il existe un grand nombre de protocoles (92). Le réel souci est le manque d'uniformité entre les préparations de PRP. Il n'existe pas de gold standard à l'heure actuelle. De nombreux paramètres diffèrent selon les protocoles :

- La quantité de sang prélevé
- Le volume final récupéré
- La concentration en plaquettes
- Le moyen d'activation des plaquettes
- Le type d'anticoagulant
- La centrifugeuse
- La durée de centrifugation et la durée totale de la technique
- La procédure de récupération

Une méta-analyse (92) a examiné 33 systèmes et protocoles de production de PRP pour diverses indications (odontologie, chirurgie esthétique, dermatologie, cardiologie, chirurgie orthopédique...). Mais seuls 11 des 33 systèmes et protocoles examinés correspondent à la définition traditionnelle du PRP. Ils sont difficiles à comparer du fait de protocoles différents, insuffisamment décrits. En effet, différents facteurs influencent l'efficacité globale comme la taille de l'aiguille, les paramètres de rotation, les additifs... Il existe ainsi une grande hétérogénéité entre les systèmes de séparation des PRP. Il serait utile de mettre au point un protocole de référence pour une meilleure comparaison entre systèmes.

## **5.3. Le PRF**

### **5.3.1. Présentation du PRF**

En 2001, Choukroun et al. ont développé une nouvelle famille de concentrés plaquettaires, le PRF (Fibrine Riche en Plaquettes), utilisé pour faciliter la cicatrisation des tissus mous et durs. Par

rapport au PRP, sa préparation est plus facile, ne nécessite pas d'anticoagulant et son coût est moindre. La préparation du PRF est autorisée en cabinet dentaire libéral.

L'absence de thrombine bovine permet une polymérisation plus lente qui se rapproche le plus possible d'une matrice de fibrine physiologique (91,93). La matrice extracellulaire permet d'initier la néoangiogenèse, la fibrine joue un rôle dans son induction. Le réseau tridimensionnel favorise la migration cellulaire, mais également grâce à son activité chimiotactique et/ou chimiokinétique qui permet aux cellules endothéliales de migrer à travers le caillot de fibrine (94).

### **5.3.2. Préparation du PRF**

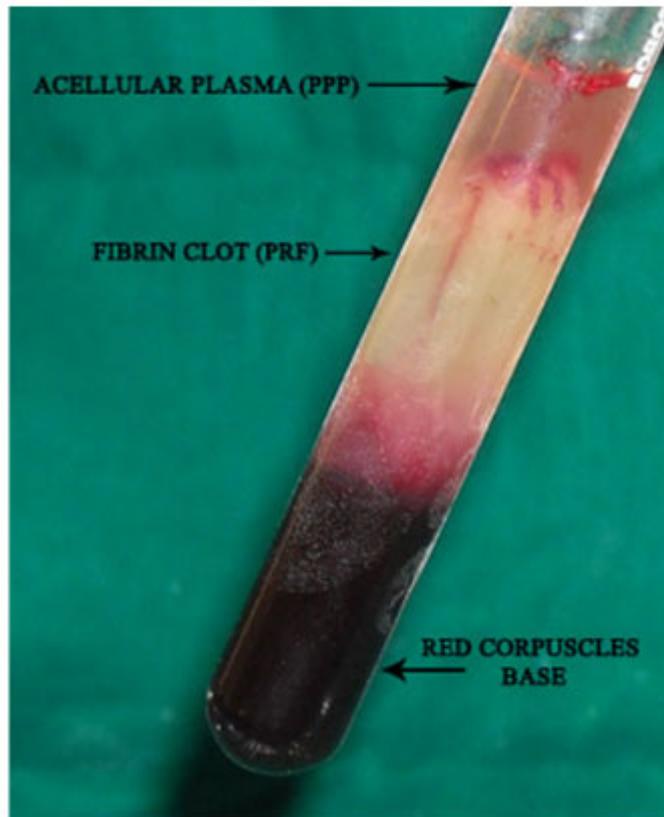
Le protocole de fabrication du PRF doit être réalisé immédiatement après le prélèvement, sur sang total et sans ajout d'anticoagulant ou d'activateur (91,93). En raison de cette absence d'additif, il est parfois plus facile d'utiliser le PRF que le PRP en routine, tout en respectant la législation française car il n'y a pas de manipulation chimique du sang (loi bioéthique du 8 juin 2004).

Le protocole est simplifié, il comprend :

- Un échantillon de sang de 8 à 10 ml prélevé sans anticoagulant
- Une unique centrifugation à 2700 tours/minute (qui correspond à une force centrifuge de 400g) pendant 10 minutes

Sans anticoagulant, les plaquettes de l'échantillon de sang vont s'activer en quelques minutes et déclencher la coagulation. La thrombine circulante va transformer le fibrinogène, au départ dans la partie haute du tube en fibrine.

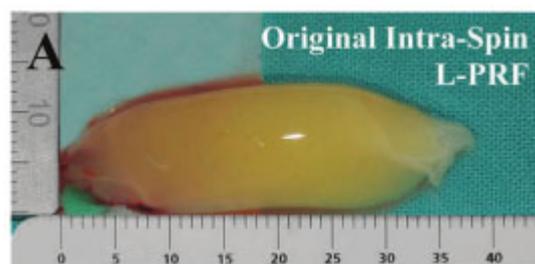
Un caillot de fibrine est obtenu au milieu du tube où le réseau de fibrine piège une grande quantité de plaquettes, comme sur la figure 29.



*Figure 30 : Obtention du caillot de fibrine riche en plaquette (PRF) (84)*

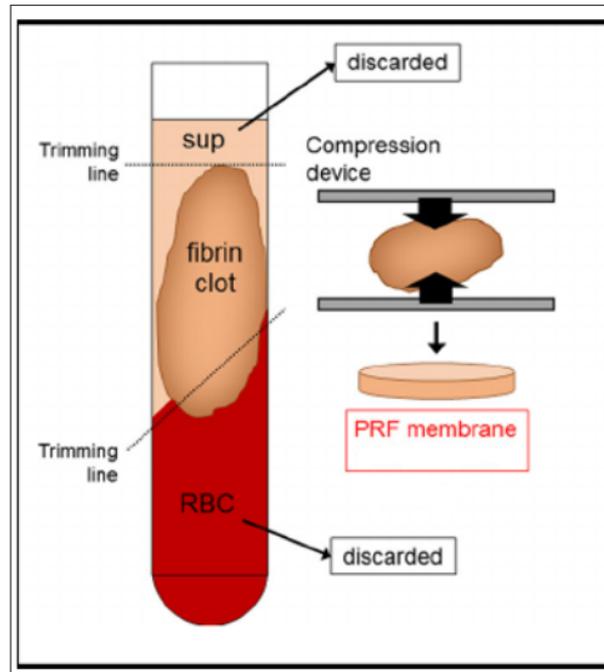
Figure 29, la formation d'un caillot de fibrine structuré a lieu au milieu du tube. Le PRF ainsi formé est séparé des globules rouges (dans le bas du tube) et du plasma acellulaire (dans le haut du tube).

Pour réaliser correctement la procédure de fabrication, il faut prélever le sang rapidement et le transférer vers la centrifugeuse sans délai. Ceci permet d'obtenir le caillot de fibrine, tout en évitant que la fibrine se polymérise de manière diffuse dans le tube (84). Un caillot de fibrine est visible sur la figure 30.



*Figure 31 : Exemple d'un caillot de fibrine obtenu avec la procédure Intra-Spin (95)*

Le PRF est ensuite délicatement pressé entre deux gazes pour former une membrane solide. Cette étape est représentée sur la figure 31.



*Figure 32 : Préparation d'une membrane de PRF (30)*

### 5.3.3. Avancées du PRF

Contrairement au PRP, qui est un produit liquide efficace essentiellement sur le court terme, le PRF présente l'avantage d'un effet prolongé sur la régénération des tissus en libérant lentement les cytokines. En effet, il est important d'avoir un gradient stable de facteurs de croissance pour obtenir une stimulation significative de la néo-vascularisation en raison de la courte durée d'action de ceux-ci.

Une étude de Dohan Ehrenfest et al. (96) a démontré une libération à long terme du L-PRF développé par Choukroun. Le L-PRF est un biomatériau de fibrine dense riche en leucocytes et en plaquettes.

Contrairement au PRP, le L-PRF ne se dissout pas rapidement dans l'heure qui suit l'application (93,96). Le profil de libération des facteurs de croissance du PRP est présenté sur la figure 32. Puis, la figure 33 permet de montrer l'intérêt du PRF en matière de libération lente et progressive des facteurs de croissance.

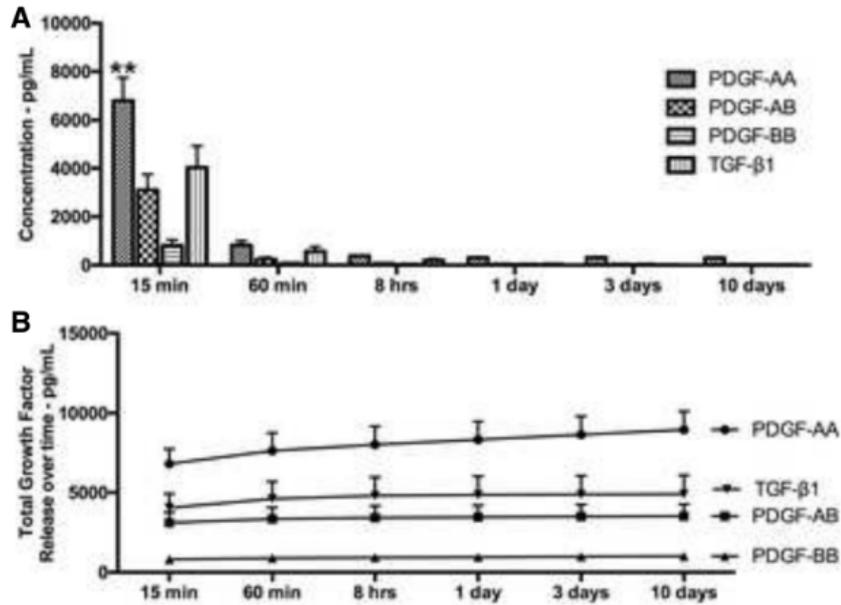


Figure 33 : Libération des facteurs de croissance du PRP (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB et TGF-B1) (83)

Dans la figure 32, le graphique (A) montre la forte libération des facteurs de croissance contenuent dans le PRP, à 15 min et 60 min. La libération est plus lente aux points plus tardifs.

Le graphique (B) correspond à la libération totale des facteurs de croissance sur une période de 10 jours.

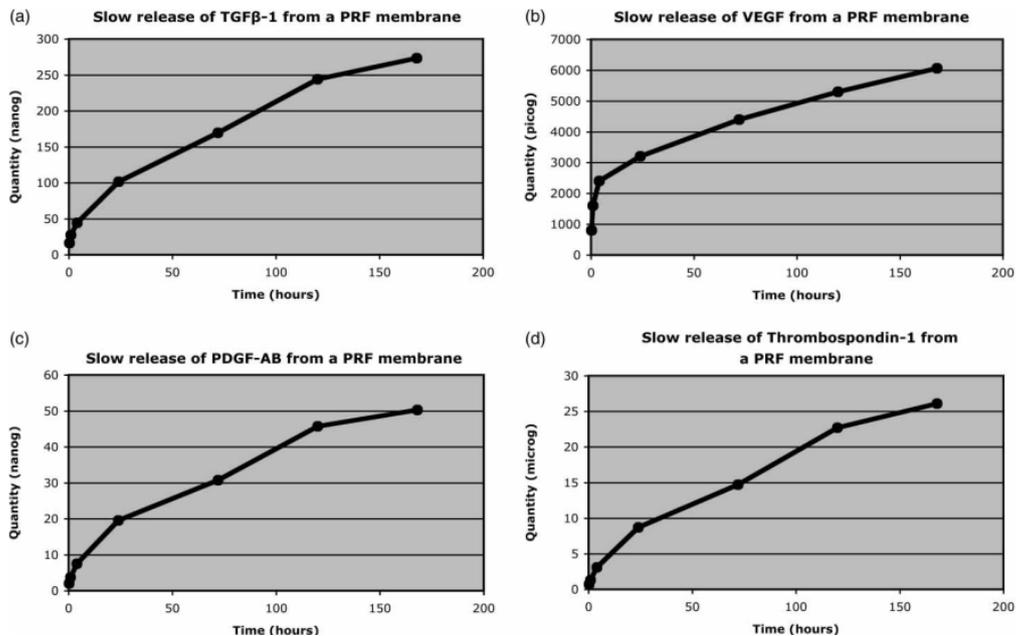


Figure 34 : Libération lente de TGF b-1 (a), VEGF (b), PDGF-AB (c) et TSP-1 (d) à partir d'une membrane de L-PRF pendant 7 jours (96)

Les valeurs dans la figure 33 sont exprimées en tant que quantités moyennes cumulées de molécules à 20 min, 1 h, 4 h, 24 h, 72 h (3 jours), 120 h (5 jours) et 168 h (7 jours).

Dans cette étude, le PRF préparé selon le protocole défini par Choukroun, permet d'obtenir une membrane de fibrine dense qui libère de grandes quantités de trois facteurs de croissance principaux pendant 7 jours:

- le Transforming Growth Factor b-1 (TGF b- 1),
- le facteur de croissance dérivé des plaquettes AB (PDGF-AB) et
- le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)

Il libère également une glycoprotéine de la matrice extracellulaire importante pour la coagulation, la thrombospondine-1 (TSP-1).

En comparant les quantités finales libérées au 7ème jour et la quantité initialement contenue dans la membrane, il est envisageable que les leucocytes piégés dans la matrice de fibrine continuent de produire des quantités significatives de TGF b-1 et VEGF (96).

L'élément clef du PRF est le réseau de fibrine obtenu par polymérisation lente, ce qui permet la libération soutenue des facteurs de croissance au cours du remodelage de la matrice cicatricielle (93,96). Ce mécanisme agit directement dans la stimulation de la néoangiogenèse.

Il faut aussi des protéines du plasma avec les plaquettes pour avoir une stimulation des gènes du collagène, c'est pourquoi une partie de l'exsudat du PRF est utilisée car il contient une grande quantité de fibronectine et vitronectine.

Pour conclure sur les avancées du PRF, par rapport au PRP, la procédure est standardisée et simplifiée. Il y a absence totale de manipulation chimique du sang et aucun risque de réaction immunitaire avec la thrombine bovine. De plus, le protocole demande une seule centrifugation (6,84,93).

La libération des facteurs de croissance est prolongée sur 7 jours. Une diversité de formes est disponible (bouchon, membrane, broyé ou solution).

Il existe encore quelques inconvénients, communs entre le PRP et le PRF, comme la difficulté de prélèvement chez certains patients, le fait que le prélèvement soit opérateur dépendant. Ces

formulations n'offrent pas de résistance mécanique, d'où le besoin d'être soutenues par un substitut osseux (97). Il n'y a donc pas de protection du site, contrairement aux membranes classiques de ROG. Le délai de résorption est court (8-10j) et raccourci en cas d'exposition endobuccale.

### **5.3.4. Formes et indications du PRF en implantologie dentaire**

Le PRF peut être utilisé sous différentes formes :

- 1- Sous forme d'un bouchon ou « plug » pour stimuler la régénération osseuse après une extraction dentaire.
- 2- Sous forme broyée pour être mélangé à une greffe osseuse afin d'accélérer la cicatrisation et le remaniement de la greffe dans ses indications habituelles (comblement de sinus et de défauts osseux).
- 3- Sous forme comprimée entre deux compresses ou deux plaques pour former une membrane, résorbable dans les ROG. Il peut aussi servir à accélérer la cicatrisation des tissus mous après la pose implantaire, comme alternative à la greffe muco-gingivale.

Il existe des PRF de dernières générations, en plus de la classification originelle de Dohan et al. Nous présenterons l'A-PRF, l'i-PRF, le S-PRF et le PRGF.

## **5.4. L'A-PRF : Advanced Platelet-Rich Fibrin**

### **5.4.1. Présentation du A-PRF**

Le protocole a été optimisé pour obtenir l'A-PRF (Advanced PRF) : le tube, la vitesse de centrifugation et le temps de centrifugation ont été modifiés par rapport au L-PRF standard. La vitesse diminue de 2700 rotations par minutes (rpm) à 1300 rpm pendant un temps un peu plus long (14 min au lieu de 12 min).

## 5.4.2. Avancées du A-PRF

Comparé au L-PRF, l'A-PRF possède une concentration plus élevée en leucocytes, en monocytes et en macrophages qui peuvent stimuler la régénération osseuse. En effet, les cellules mononucléaires communiquent des signaux pro-ostéogéniques aux cellules souches (98,99).

Un autre élément mis en avant par le Dr Choukroun est le fait que la réduction de la vitesse de centrifugation améliore la libération en facteurs de croissance de l'A-PRF ainsi formé (99). Ces éléments ont aussi été observés dans une étude allemande de 2016 (100). Cette étude comparative in vitro a montré que le PRP libère plus de facteurs de croissance le 1<sup>er</sup> jour mais que le PRF et l'A-PRF ont une libération plus importante au 10<sup>ième</sup> jour. C'est l'A-PRF qui libère le plus de facteurs de croissance au 10<sup>ième</sup> jour. C'est aussi celui qui a libéré le plus de facteurs de croissance au total sur les 10 jours.

Ces arguments n'ont toutefois pas été confirmés par l'étude de Dohan Ehrenfest (101) et l'on manque à l'heure actuelle d'études, notamment in vivo, pour confirmer ces résultats.

## 5.5. L'i-PRF : Injectable Platelet-Rich Fibrin

L'i-PRF a été développé par le Dr Choukroun et son équipe, il est à l'état liquide. Sous forme injectable, il peut être injecté directement au sein du site lésé ou mélangé au greffon osseux. Il est, lui aussi, très riche en leucocytes.

La vitesse de centrifugation est encore inférieure à l'A-PRF : 700 rpm pendant 3 à 4 min. Le liquide jaune obtenu doit être immédiatement utilisé avant que le caillot de fibrine se forme, c'est à dire dans les 15 min.

Tout comme l'A-PRF, l'i-PRF a pour but d'améliorer la concentration et la libération des facteurs de croissance, ainsi que la migration des fibroblastes et l'expression de collagène (102,103).

L'i-PRF n'est plus commercialisé par le laboratoire Process de Choukroun, il est remplacé par le S-PRF.

## 5.6. Le S-PRF : « sticky-bone » ou greffon osseux collé

### 5.6.1. Présentation

Le S-PRF consiste en l'application de PRF liquide sur le greffon osseux pour obtenir une substance gélatineuse.

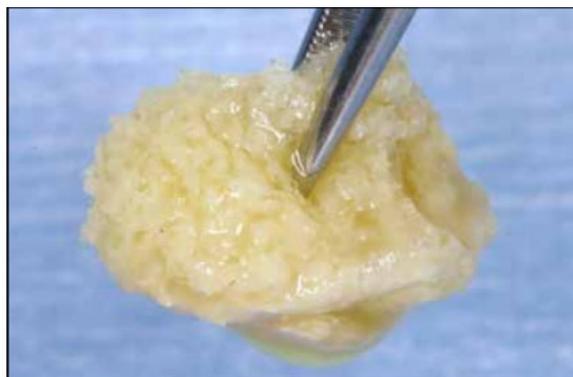
Différentes centrifugeuses peuvent être utilisées et plusieurs protocoles existent. La substance gélatineuse se forme lors de la polymérisation, après quelques minutes. Ce temps est variable selon le greffon osseux. La substance formée est très facilement maniable.

### 5.6.2. Avancées du S-PRF

L'avancée principale du S-PRF réside en une modification du protocole pour gagner du temps et faciliter l'intégration du S-PRF obtenu avec le biomatériau osseux.

Un nouveau procédé de chez PROCESS, le laboratoire du Dr Choukroun, permet de lancer une seule centrifugation pour deux tubes différents d'A-PRF et de S-PRF. Quand la centrifugation est terminée, on obtient un caillot dans les tubes rouges d'A-PRF et le PRF liquide dans les tubes vert de S-PRF.

On mélange ensuite le matériau de greffe osseuse avec le S-PRF, comme à la figure 34. Puis, on ajoute l'exsudat de la membrane d'A-PRF préalablement pressée. Le résultat est visible sur la figure 35 (104,105).



*Figure 35 : Ajout du S-PRF au matériau de greffe osseuse (105)*

Dans un premier temps, le S-PRF liquide jaune est mélangé avec le matériau de greffe osseuse. La polymérisation prend 5 à 10 minutes.



Figure 36 : Ajout de l'exsudat du caillot d'A-PRF au mélange préalablement constitué par la greffe osseuse et le S-PRF (105)

Le deuxième temps consiste à ajouter l'exsudat obtenu en compressant le caillot d'A-PRF. L'os collant prend une couleur rouge.

## **5.7. Le PRGF : Plasma Rich in Growth Factor**

### **5.7.1. Présentation**

Le PRGF Endoret® (Endogenous Regenerative Technology) est une technologie développée par BTI Biotechnology Institute.

C'est un concentré plaquettaire préparé à partir du sang du patient. Ce biomatériau est présenté comme un accélérateur de la réponse tissulaire et du processus de cicatrisation des plaies. Il agit en accélérant l'hémostase, en réduisant l'inflammation, en favorisant la prolifération cellulaire et le remodelage des tissus (106–109).

La particularité du PRGF est sa formule exempte de leucocyte. Concernant l'effet des leucocytes, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas sans équivoque.

Certaines études semblent montrer qu'une formulation sans leucocyte optimiserait la préparation de concentré plaquettaire. Filardo et al. ont mis en avant que les leucocytes augmentent la douleur et l'inflammation (110). Anitua et al. ont montré qu'ils accélèrent la dégradation de la fibrine (111). Cependant, ces deux études n'ont pas été réalisées dans le cadre de la chirurgie orale, mais

respectivement dans un contexte d'injections articulaires sur des patients atteints d'ostéoartrite et sur des cellules tendineuses.

À l'inverse, les leucocytes sont connus pour améliorer la cicatrisation et les défenses immunitaires grâce à leur libération de cytokines et de facteurs de croissance (94,112). De plus, Omar et al. (98) démontrent l'effet pro-ostéogénique des leucocytes.

Cette ambiguïté explique pourquoi l'A-PRF cherche à augmenter la concentration en leucocytes, alors que le PRGF veut les éliminer en totalité.

### 5.7.2. Caractéristiques mécaniques

Le point faible du PRGF semble être ses caractéristiques mécaniques.

Le tableau 13 présente les résultats d'une étude comparative in vitro, entre les membranes L-PRF de Process (protocole d'origine, centrifugation à 3000 tr/min pendant 10 min avec la centrifugeuse PC-02) et les membranes PRGF Endoret (113). Les résultats suggèrent que les membranes L-PRF présentent de meilleures propriétés mécaniques que les membranes PRGF. Les caractéristiques mécaniques peuvent impacter l'efficacité de la membrane. En effet, la membrane recouvre le site, elle est directement exposée au sein de la cavité buccale. Une atteinte de l'intégrité de la membrane peut entraîner une perte d'efficacité.

*Tableau n°13 : Comparaison des caractéristiques mécaniques des membranes de L-PRF (Process) et de PRGF Endoret® (BTI) (113)*

	<b>Résistance à la traction</b>	<b>Module d'élasticité</b>	<b>Rigidité</b>
<b>Membrane L-PRF</b>	0,20 ± 0,06	0,13 ± 0,07	1,87 ± 0,61
<b>Membrane PRGF</b>	0,14 ± 0,07	0,11 ± 0,09	0,81 ± 0,53
P value	0,049	0,69	0,001

Les résultats de la résistance à la traction, du module d'élasticité et de la rigidité sont exprimés sous la forme: valeur moyenne ± écart type.

Lors de cette étude, Khorshidi et al., ont utilisé le protocole d'origine (3000 tr/min, 10 minutes) pour produire le L-PRF. Le laboratoire Intra-lock commercialise toujours une formulation issue de ce protocole, elle est appelée Intra-Spin L-PRF.

### 5.7.3. Versatilité du PRGF

Le PRGF permet de gagner en praticité. En effet, ce biomatériau se veut versatile, c'est à dire que 3 préparations peuvent être obtenues en suivant la même procédure : membrane, coagulum ou liquide. Il est aussi possible de mélanger le PRGF liquide avec le biomatériau osseux et obtenir ainsi une très bonne maniabilité.



*Figure 37 : Différentes formes de PRGF (114)*

### 5.8. Critères de choix des concentrés plaquettaires

Lors du choix d'un type de concentré plaquettaire, le volume sanguin à prélever et la concentration en plaquettes obtenue sont deux paramètres à prendre en compte, même s'il n'y a à ce jour aucun consensus international, ni de gold standard. Par exemple, parmi les concentrés plaquettaires représentés dans le tableau n°15, la concentration en plaquettes par rapport à celle du sang varie d'un facteur 1,6 (A-PRP Regenlab) à 3,2 (A-PRF et S-PRF de Process). Il semblerait que le facteur de concentration soit optimal autour d'une fourchette comprise entre 2 et 6. Au delà, une concentration trop importante entraîne un effet inhibiteur sur la régénération des tissus oraux (87,115,116). Le facteur de concentration est dépendant du patient, du manipulateur, de la capacité de la technique choisie à exclure entièrement les hématies. Cet indicateur doit donc être relativisé.

Pour comparer les concentrés plaquettaires entre eux, il est intéressant de prendre en compte le volume de produit obtenu avec la concentration plaquettaire. Par exemple l'A-PRF de Process a un

volume de produit fini inférieur à celui de l'A-PRP Regenlab ® (3,5ml vs 5,5ml) mais elle a une concentration plaquettaire 2 fois supérieure (x3,2 vs x1,6).

Le choix entre deux familles différentes de concentrés plaquettaires doit aussi prendre en compte les caractéristiques propres à chaque famille, principalement la présence ou non de leucocytes, la rapidité et la cinétique de libération des facteurs de croissance.

La praticité du dispositif est également importante. Elle est améliorée par un temps de centrifugation court, la facilité d'emploi du kit et la stabilité du PRP ou du PRF obtenu. L'absence d'anticoagulant et d'activateur facilite la procédure.

Le tableau n°14 synthétise différents types de concentrés plaquettaires utilisés en odontologie et leurs caractéristiques.

Tableau n°14 : Principaux concentrés plaquettaires utilisés en odontologie (V=Volume)

<b>Concentré Plaquettaire</b>	<b>A-PRP</b>	<b>L-PRF</b>	<b>A-PRF</b>	<b>S-PRF</b>	<b>PRGF</b>
Laboratoire	Regenlab	Intra-Lock	Process de Choukroun	Process de Choukroun	BTI Biotechnologie Institute
Consommables stériles	<b>Tubes</b> : 1 rouge 10 ml en plastique sans anticoagulant (AC) ; 1 bleu 10 ml avec gel de séparation et AC ; 1 jaune 10 ml avec AC et 2ml d'acide hyaluronique ; <b>Aiguille papillon</b> ; <b>Dispositif de transfert</b>	100 <b>tubes</b> de prélèvement de 9 ml ; 25 <b>aiguilles à ailettes</b> ; 1 tourniquet ; <b>Boîte Xpression</b>	100 <b>tubes</b> A-P rouges par boîte (50 blisters) ; 1 boîte de 25 <b>préleveurs</b> BC 12 ou 24 préleveurs Safty Blood ; <b>Box A-PRF</b>	24 <b>tubes</b> verts par boîte (15 blisters) ; 1 boîte de 25 <b>préleveurs</b> BC 12 ou 24 préleveurs Safty Blood ; <b>Box A-PRF</b>	<b>Tubes</b> ; <b>Calcium</b> ; Vacuette ; Seringue ; pipette de prélèvement ; <b>dispositif de transfert</b>
Volume sanguin prélevé	10ml	9ml	10ml	10 ml	9ml
V produit final	5 à 6ml	Non Renseigné	3 à 4 ml	3 à 4 ml	2 ml
V produit obtenu / V prélevé	5,5/10	Non Renseigné	3,5/10	3,5/10	2/9
Concentration plaquettaire	x1,6	Non Renseigné	x3,2	x3,2	x2,5
Stabilité	4h	Non Renseigné	4h	4h	3h
Anticoagulant dans le tube	Citrate de sodium	Absence	Absence	Absence	Citrate de sodium
Activateur	Thrombine autologue et/ou gluconate de calcium	Absence	Absence	Absence	Chlorure de calcium
Temps et vitesse de centrifugation	5 min à 3100 tr/min	12 min à 2700 tr/min	14 min à 1300 tr/min	14 min à 1300 tr/min	8 min à 6000 tr/min
Présentation après centrifugation	Solution, gel après activation	Caillot, membrane	Caillot, membrane	Liquide	Caillot, membrane
Spécificités	Gel tixotropique (séparateur)	/	L'aiguille fournie dans le kit ne doit pas être utilisée	L'aiguille fournie dans le kit ne doit pas être utilisée. Lancer une seule centrifugation pour les tubes A-PRF et S-PRF	/

## 5.9. Réglementation

Les concentrés plaquettaires sont considérés comme des produits d'origine humaine à visée thérapeutique (56). Le praticien doit veiller au consentement éclairé du patient.

Un cadre juridique clair est attendu. Pour le moment «les praticiens médecins ou chirurgiens-dentistes qui utilisent ces concentrés plaquettaires doivent rigoureusement se conformer aux obligations déontologiques : être formés au prélèvement sanguin, à la préparation extemporanée et à l'utilisation du « PRF » ainsi obtenu ; ils doivent en outre respecter les règles de bonnes pratiques de soins, en particulier pour assurer la sécurité des patients vis à vis de risque infectieux » (56).

Les tubes de prélèvement sanguin sont sous sachets stériles avec étiquette de traçabilité. La matériovigilance s'applique à tout matériel d'obtention du concentré plaquettaire, lorsqu'il est un dispositif médical.

## 6. Résumé sur les propriétés des biomatériaux utilisés en odontologie

Il est compliqué de positionner les biomatériaux entre eux. Le tableau n°15 tente de résumer l'intérêt propre à chaque biomatériau. Les membranes utilisées en régénération osseuse ne possèdent pas de propriétés de régénération intrinsèques, elles ne sont pas ostéoconductrices. Les membranes ont un rôle de barrière et de maintien de l'espace permettant de réaliser la ROG.

La régénération de l'os peut aussi être facilitée par certains implants eux-mêmes. Par exemple, les implants poreux au tantale sont connus pour favoriser l'ostéointégration (117). Ce type d'implant reste peu utilisé en odontologie.

Certaines propriétés, notamment les propriétés mécaniques varient fortement selon les différentes familles qui composent chaque type de biomatériaux.

Tableau n°15 : Récapitulatif des propriétés des principaux biomatériaux utilisés pour la régénération osseuse et la gestion des tissus mous en odontologie

	Régénération osseuse	Régénération des tissus mous	Facteurs de croissance	Propriétés mécaniques	Produits associés
<b>Substituts osseux</b>	+++	+	+/-	Excellentes à moyennes	Membrane
<b>Membranes</b>	-	-	-	Excellentes à moyennes	Substitut osseux
<b>Substituts à la GEC</b>	+	+++	-	Nulles	Substitut osseux
<b>Concentrés plaquettaires</b>	++	+++	+++	Nulles	Substitut osseux

Des éponges hémostatiques résorbables sont parfois utilisées afin de faciliter la formation du caillot sanguin. Elles peuvent absorber la salive qui a une action fibrinolytique délétère pour le caillot sanguin. Elles permettent d'arrêter le saignement et de stabiliser le caillot. Deux hémostatiques chirurgicaux sont souvent utilisés au service de stomatologie de Lyon Sud : Tachosil ® et CollatampG ®.

Tachosil ® est une éponge de collagène équin imbibée de thrombine et fibrinogène humains stabilisés par l'albumine. Il reproduit la dernière étape de la coagulation : la fibrinoformation. C'est un médicament dérivé du sang. Tachosil ® est indiqué en chirurgie vasculaire et cardiaque. Il est prescrit hors AMM en odontologie.

CollatampG ® est un dispositif médical composé de collagène bovin de type 1 associé à un antibiotique, la gentamicine. En plus de son action hémostatique et cicatrisante, il est indiqué en prévention du risque infectieux après une chirurgie orthopédique, abdominale, cardiaque ou vasculaire. CollatampG ® est utilisé hors marquage CE en implantologie dentaire.

## 7. Discussion

Les biomatériaux de régénération osseuse et de gestion des tissus mous ont été présentés, avec les éléments nécessaires à leur compréhension et à leur utilisation. Il est courant d'utiliser ces matériaux dans le cadre des poses implantaires en odontologie. Ils permettent d'améliorer l'ostéointégration, la réussite implantaire au long terme et l'esthétisme. C'est pourquoi il était nécessaire de s'intéresser à ce domaine, peu connu des pharmaciens.

Pour cela, la première partie a permis de rappeler les bases anatomo-physiologiques nécessaires puis de présenter deux procédures chirurgicales de choix que sont la ROG et l'élévation du sinus.

Puis, chaque partie a été consacrée à l'une des 4 grandes catégories de biomatériaux utilisés en odontologie, les substituts osseux, les membranes de régénération osseuse, les substituts aux greffes gingivales et enfin les concentrés plaquettaires. Les résultats cliniques justifient leur utilisation.

L'objectif de ce travail était de mieux connaître le domaine des dispositifs médicaux utilisés en stomatologie, pour mieux répondre à la demande et à la réglementation. La synthèse réalisée permet de donner au pharmacien les bases pour mieux comprendre les grandes indications de ces produits. Dans le cadre des projets futurs, le pharmacien pourra ainsi mieux discuter et décider de l'ensemble des dispositifs qu'il devra gérer en conformité avec la réglementation. Il peut échanger de façon plus pertinente avec ses interlocuteurs stomatologues, chirurgiens-dentistes ou de chirurgie maxillofaciale. Dans l'immédiat et en attendant cette gestion, cette connaissance lui permettra également de répondre aux demandes ponctuelles qui arrivent par erreur à la pharmacie. Il peut ainsi mieux répondre aux différents services et correctement réorienter la demande vers le bon interlocuteur au sein de l'établissement.

Concernant les limites de notre travail, l'implantologie dentaire reste un domaine vaste et complexe. Les laboratoires sont peu habitués à travailler avec les pharmaciens. Ils ne répondent pas toujours précisément aux différentes demandes de ces derniers. Les concentrés plaquettaires, plus récents, bénéficient par ailleurs de peu de publications et d'études cliniques sur des sujets humains. Certains effets restent à évaluer, de manière quantitative. Les études visant à comparer les gains en tissus parodontaux entre ces différents biomatériaux sont difficiles à réaliser. Cela s'explique en partie par le fait que chaque type de biomatériaux en odontologie regroupe plusieurs familles, d'origines différentes (autogène, allogène, xénogène et/ou synthétique), chaque famille ayant des avantages et

des inconvénients. De plus, les biomatériaux sont souvent utilisés en association, pour additionner leurs effets (substitut osseux ± membrane ± concentré plaquettaire ± matrice collagénique).

## Conclusion

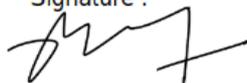
THESE SONTENUE PAR : M. PAGANO Jean-Nicolas

L'objectif de cette thèse était d'apporter les éléments essentiels à la compréhension de l'environnement lié à l'implantologie dentaire. Les biomatériaux de régénération parodontale et osseuse ont été présentés, ils permettent la cicatrisation des tissus mous (gencives et desmodonte) et/ou des tissus durs (cément et os alvéolaire). Ces biomatériaux ont été développés en suivant la triade de l'ingénierie tissulaire. Cette triade est constituée, premièrement, d'un échafaudage jouant le rôle de support pour la migration et le développement tissulaire. Deuxièmement, d'un apport de cellules permettant la synthèse d'os de novo (ostéoblastes et précurseurs ostéogéniques). Et troisièmement, de signaux de régulation induisant la différenciation cellulaire et la formation osseuse (facteurs de croissance: Bone Morphogenic Proteins (BMP), facteurs de différenciation, stimuli mécaniques).

Cette base de travail apporte au pharmacien les connaissances nécessaires dans le domaine de l'implantologie dentaire, lui permettant de se placer en interlocuteur pertinent avec le chirurgien dentiste ou le chirurgien maxillo-facial. Cela permet aussi de distinguer les produits pouvant être gérés ou non par la pharmacie, tout en anticipant les avancées futures. L'implantologie dentaire est un milieu très évolutif, il faudra continuer à porter un intérêt pour la littérature et suivre les évolutions. En effet, certains biomatériaux associant scaphold, cellules souches et BMP devraient atteindre la clinique à moyen terme. Les techniques de bio-impression 3D sont également attendues à l'avenir, permettant l'impression avec précision de structures osseuses complexes. Cette nouvelle technologie est très prometteuse dans les domaines de la chirurgie orale et maxillo-faciale.

**Le Président de la thèse,**  
Nom :  
Pr Xavier Armoiry (PU-PH)

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 09/02/2021  
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

## **Bibliographie**

1. Catel Y. Les implants dentaires : état des lieux et préparation à la mise en place d'un circuit pharmaceutique au groupement hospitalier sud des Hospices Civils de Lyon [Internet]. 2017 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/restAPI/preview/default/9f516df9-a35b-485a-940f-772d506e6a3a/default/>
2. Balasse M, éditeur. Messages d'os: archéométrie du squelette animal et humain. Paris: Éditions des Archives Contemporaines; 2015. 530 p. (Collection « Sciences archéologiques »).
3. ROBERT J-C. Module - Bactériologie - Cours [Internet]. 2012 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <http://www.unsof.org/media/bacterio/html/cours-N1169D-7.html>
4. Bouchet H, Fortin T. Gestion de l'atrophie osseuse sous sinusienne : alternatives aux greffes osseuses [Internet]. LEFILDENTAIRE magazine dentaire. 2018 [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.lefildentaire.com/articles/clinique/implantologie/gestion-de-l-atrophie-osseuse-sous-sinusienne-alternatives-aux-greffes-osseuses/>
5. Seibert J. Reconstruction of deformed, partially edentulous ridges, using full thickness onlay grafts. Part II. Prosthetic/periodontal interrelationships. *Compend Contin Educ Dent*. 1 nov 1983;4(6):549-62.
6. Meyer C, Camponovo T, Euvrard E, Chatelain B. Les membranes en chirurgie pré-implantaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. sept 2012;113(4):212-30.
7. Becarelli P. Soulevé de sinus par volet latéral (Sinus lift) [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://dr-becarelli-philippe.chirurgiens-dentistes.fr/souleve-de-sinus-par-volet-lateral-sinus-lift/>
8. Balaji S. Direct v/s Indirect sinus lift in maxillary dental implants Balaji S M - *Ann Maxillofac Surg* [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <http://www.amsjournal.com/article.asp?issn=2231-0746;year=2013;volume=3;issue=2;spage=148;epage=153;aulast=Balaji>
9. Bodard A-G, Bémer J, Gourmet R, Lucas R, Coroller J, Salino S, et al. Implants dentaires et lambeau de fibula microanastomosé : 23 patients. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. déc 2008;109(6):363-6.
10. Chapotat B, Schneck E, Breton P. Réhabilitation implanto-portée du maxillaire antérieur. Intérêt de la distraction osseuse. *Implant*. 2003;
11. Serrand-Obry F, Massot M, Vercellotti T, Bader G. Gestion des déficits osseux verticaux : apport de la distraction osseuse alvéolaire par rapport aux techniques conventionnelles. *Médecine Buccale Chir Buccale*. avr 2012;18(2):155-60.
12. Peirera S, Antoun H. Les implants courts. *L'information dentaire* n°15/16. 22 avr 2015;
13. Mainard D, Société française de recherche orthopédique et traumatologique, Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique. Les substituts de l'os, du cartilage et du ménisque en 2011. Paris: Romillat; 2011.

14. de Gabory L, Catherine J-H, Molinier-Blossier S, Lacan A, Castillo L, Russe P, et al. Recommandations de bonnes pratiques de la SFORL lors des chirurgies implantaires en rapport avec le sinus maxillaire. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. févr 2020;137(1):51-7.
15. Sadoul A. Résorptions osseuses importantes des régions postérieures maxillaires: implants courts ou thérapeutiques d'aménagement de la zone sous-sinusienne? Comparaison suivi et résultats. 2013;124.
16. FENEYROU C. Le point sur les différentes techniques d'augmentation verticale de la crête osseuse postérieure mandibulaire [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/675/1/2014TOU33033.pdf>
17. Augmentation Osseuse Mineure Concepts thérapeutiques. Geistlich Pharma AG; 2017.
18. Davarpanah M, Szmukler-Moncler S, Rajzbaum P, Sater S, Zyman P, Jakubowicz-Kohen B. Manuel d'implantologie clinique: consolidation des savoirs et ouvertures sur l'avenir. 2018.
19. Palacci P, Ericsson I. Esthétique et implantologie. Gestion des tissus osseux et péri-implantaires. 2001. (Quintessence international).
20. World Health Organization. WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies [Internet]. 2010. Disponible sur: <https://www.who.int/bloodproducts/tablestissueinfectivity.pdf>
21. World Health Organization. Rapport d'une consultation OMS sur les produits médicaux et autres en relation avec les encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines et animales, Genève, Suisse, du 24 au 26 mars 1997. 1997 [cité 19 déc 2020]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66192>
22. Payne KFB, Balasundaram I, Deb S, Di Silvio L, Fan KFM. Tissue engineering technology and its possible applications in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. janv 2014;52(1):7-15.
23. Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res*. avr 2018;62(2):152-61.
24. Tulasne J-F, Andréani J-F. Les greffes osseuses en implantologie. Paris: Quintessence international; 2005.
25. Markowicz M, Koellensperger E, Neuss S, Steffens GCM, Pallua N. Enhancing the Vascularization of Three-Dimensional Scaffolds: New Strategies in Tissue Regeneration and Tissue Engineering. 2005;2:16.
26. Fratzl P, Gupta HS, Paschalis EP, Roschger P. Structure and mechanical quality of the collagen–mineral nano-composite in bone. *J Mater Chem*. 2004;14(14):2115-23.
27. Fernandes H, Mentink A, Bank R, Stoop R, van Blitterswijk C, de Boer J. Endogenous collagen influences differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells. *Tissue Eng Part A*. mai 2010;16(5):1693-702.

28. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification. *Cell*. 25 août 2006;126(4):677-89.
29. Barros RRM, Jr ABN, Piattelli A, Iezzi G. Osteocyte Density in Woven and Lamellar Peri-Implant Bone. *The Journal of Implant & Advanced Clinical Dentistry*. 2010;9.
30. Ezzatt OM. Autologous Platelet Concentrate Preparations in Dentistry. *Biomed J Sci Tech Res* [Internet]. 7 sept 2018 [cité 22 sept 2020];8(5). Disponible sur: <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.001706.php>
31. Jahanbin A, Zarch HH, Irani S, Eslami N, Kermani H. Recombinant Human Bone Morphogenic Protein-2 Combined With Autogenous Bone Graft for Reconstruction of Alveolar Cleft: *J Craniofac Surg*. mai 2019;30(3):e209-13.
32. A M, Km C, T M, Cw Y, D H, Cm A, et al. A mechanosensitive transcriptional mechanism that controls angiogenesis [Internet]. Vol. 457, *Nature*. *Nature*; 2009 [cité 19 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19242469/>
33. Boerckel JD, Uhrig BA, Willett NJ, Huebsch N, Guldberg RE. Mechanical regulation of vascular growth and tissue regeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13 sept 2011;108(37):E674-680.
34. Boerckel JD, Kolambkar YM, Stevens HY, Lin ASP, Dupont KM, Guldberg RE. Effects of in vivo mechanical loading on large bone defect regeneration. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. juill 2012;30(7):1067-75.
35. Choukroun J, Simonpieri A, Del Corso M, Mazor Z, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Controlling systematic perioperative anaerobic contamination during sinus-lift procedures by using metronidazole: an innovative approach. *Implant Dent*. sept 2008;17(3):257-70.
36. Simonpieri A, Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: a new grafting protocol. *Implant Dent*. avr 2009;18(2):102-11.
37. Waskiewicz K, Oth O, Kochan N, Evrard L. Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D. *Rev Med Brux*. 2018;39(2):70-7.
38. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, et al. Two Neglected Biologic Risk Factors in Bone Grafting and Implantology: High Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Low Serum Vitamin D. *J Oral Implantol*. 1 févr 2014;40(1):110-4.
39. Chai F, Raoul G, Wiss A, Ferri J, Hildebrand HF. Les biomatériaux de substitution osseuse : classification et intérêt. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1 sept 2011;112(4):212-21.
40. Aubry P. Critères de choix du matériau de substitution osseuse en régénération osseuse. 2015.
41. Traini T, Piattelli A, Caputi S, Degidi M, Mangano C, Scarano A, et al. Regeneration of Human Bone Using Different Bone Substitute Biomaterials: Evaluation of Biomaterials for Bone Regeneration. *Clin Implant Dent Relat Res*. févr 2015;17(1):150-62.

42. Naenni N, Lim H-C, Papageorgiou SN, Hämmerle CHF. Efficacy of lateral bone augmentation prior to implant placement: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* juin 2019;46 Suppl 21:287-306.
43. Tumedei M, Savadori P, Del Fabbro M. Synthetic Blocks for Bone Regeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 28 août 2019 [cité 31 oct 2020];20(17). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747264/>
44. Papageorgiou SN, Papageorgiou PN, Deschner J, Götz W. Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: Systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. *J Dent.* mai 2016;48:1-8.
45. Starch-Jensen T, Mordenfeld A, Becktor JP, Jensen SS. Maxillary Sinus Floor Augmentation With Synthetic Bone Substitutes Compared With Other Grafting Materials: A Systematic Review and Meta-analysis. *Implant Dent.* juin 2018;27(3):363-74.
46. Hench LL. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials.* août 1998;19(16):1419-23.
47. DAGROSA J-M. Le contrôle du facteur bactérien pour le traitement des rétractions ou récessions gingivales [Internet]. Disponible sur: <https://www.selarl-dr-dagrosa-jean-michel.chirurgiens-dentistes.fr/wp-content/uploads/Controle-facteur-bacterien-retraction-ou-recession-gingivale.pdf>
48. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells (Text with EEA relevance) [Internet]. 038, 32006L0017 nov 28, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/17/oj/eng>
49. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells [Internet]. 102, 32004L0023 avr 7, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/eng>
50. Simion M, Fontana F, Rasperini G, Maiorana C. Vertical ridge augmentation by expanded-polytetrafluoroethylene membrane and a combination of intraoral autogenous bone graft and deproteinized anorganic bovine bone (Bio Oss). *Clin Oral Implants Res.* oct 2007;18(5):620-9.
51. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res.* janv 2013;57(1):3-14.
52. Watzinger F, Luksch J, Millesi W, Schopper C, Neugebauer J, Moser D, et al. Guided bone regeneration with titanium membranes: a clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* août 2000;38(4):312-5.
53. Colat-Parros J, Jordana F. Les membranes [Internet]. 2009 2010 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/odontologie/enseignement/chap222/site/html/1.html>

54. Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, Nemcovsky CE, Moses O. Long-term bio-degradation of cross-linked and non-cross-linked collagen barriers in human guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(3):295-302.
55. Kannapel M. Les membranes non-résorbables en polytétrafluoroéthylène à haute densité. 2018;
56. Ministère de la Santé et des Solidarités. Guide de prévention des infections liées aux soins en chirurgie dentaire et en stomatologie. 2006;72.
57. Coïc M, Placet V, Jacquet E, Meyer C. Propriétés mécaniques des membranes de collagène. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* déc 2010;111(5-6):286-90.
58. TARDIF H. Techniques de reconstructions osseuses dans les secteurs mandibulaires postérieurs atrophiés. 2018.
59. Immunohistochemical characterization of guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using different barrier membranes: an experimental study in dogs - Schwarz - 2008 - *Clinical Oral Implants Research* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0501.2007.01486.x>
60. Machtei EE. The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. *J Periodontol.* avr 2001;72(4):512-6.
61. Yun J-H, Jun CM, Oh N-S. Secondary closure of an extraction socket using the double-membrane guided bone regeneration technique with immediate implant placement. *J Periodontal Implant Sci.* oct 2011;41(5):253-8.
62. Lin G-H, Chan H-L, Wang H-L. The Significance of Keratinized Mucosa on Implant Health: A Systematic Review. *J Periodontol.* déc 2013;84(12):1755-67.
63. Patel M, Nixon PJ, Chan MFW-Y. Gingival recession: part 2. Surgical management using pedicle grafts. *Br Dent J.* oct 2011;211(7):315-9.
64. Gréco C. L'ingénierie tissulaire au service de la parodontologie: les substituts aux greffes épithélio-conjonctives. 2015;70.
65. Rocuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res.* avr 2016;27(4):491-6.
66. Thoma DS, Naenni N, Figuero E, Hämmerle CHF, Schwarz F, Jung RE, et al. Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* mars 2018;29:32-49.
67. McGuire MK, Scheyer ET. Randomized, Controlled Clinical Trial to Evaluate a Xenogenic Collagen Matrix as an Alternative to Free Gingival Grafting for Oral Soft Tissue Augmentation. *J Periodontol.* oct 2014;85(10):1333-41.
68. Schmitt CM, Moest T, Lutz R, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Long-term outcomes after vestibuloplasty with a porcine collagen matrix (Mucograft®) versus the free gingival

graft: a comparative prospective clinical trial. Clin Oral Implants Res. nov 2016;27(11):e125-33.

69. Atieh MA, Alsabeeha N, Tawse-Smith A, Payne AGT. Xenogeneic collagen matrix for periodontal plastic surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. J Periodontal Res. août 2016;51(4):438-52.
70. Menceva Z, Dimitrovski O, Popovska M, Spasovski S, Spirov V, Petrussevska G. Free Gingival Graft versus Mucograft: Histological Evaluation. Open Access Maced J Med Sci. 27 mars 2018;6(4):675-9.
71. Eeckhout C, Bouckaert E, Verleyen D, De Bruyckere T, Cosyn J. A 3-Year Prospective Study on a Porcine-Derived Acellular Collagen Matrix to Re-Establish Convexity at the Buccal Aspect of Single Implants in the Molar Area: A Volumetric Analysis. J Clin Med. 22 mai 2020;9(5):1568.
72. Puišys A, Jonaitis A. The use of a porcine-derived collagen matrix for vertical soft tissue augmentation. A case report. 2019;21(4):4.
73. Papi P, Pompa G. The Use of a Novel Porcine Derived Acellular Dermal Matrix (Mucoderm) in Peri-Implant Soft Tissue Augmentation: Preliminary Results of a Prospective Pilot Cohort Study. BioMed Res Int. 9 juill 2018;2018:1-9.
74. Puišys A, Žukauskas S, Kubilius R, Vindašiūtė E, Linkevičius T. Bone augmentation and simultaneous soft tissue thickening with collagen tissue matrix derivate membrane in an aesthetic area. A case report. 2017;19(2):5.
75. Yan XZ, Rathe F, Gilissen C, van der Zande M, Veltman J, Junker R, et al. The effect of enamel matrix derivative (Emdogain®) on gene expression profiles of human primary alveolar bone cells: Effect of enamel proteins on bone cells. J Tissue Eng Regen Med. juin 2014;8(6):463-72.
76. Miron RJ, Oates CJ, Molenberg A, Dard M, Hamilton DW. The effect of enamel matrix proteins on the spreading, proliferation and differentiation of osteoblasts cultured on titanium surfaces. Biomaterials. janv 2010;31(3):449-60.
77. Suárez-López del Amo F, Monje A, Padial-Molina M, Tang Z, Wang H-L. Biologic Agents for Periodontal Regeneration and Implant Site Development. BioMed Res Int. 2015;2015:1-10.
78. Seshima F, Aoki H, Takeuchi T, Suzuki E, Irokawa D, Makino-Oi A, et al. Periodontal regenerative therapy with enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects: a prospective 2-year study. BMC Res Notes. déc 2017;10(1):256.
79. Artzi Z, Sudri S, Platner O, Kozlovsky A. Regeneration of the Periodontal Apparatus in Aggressive Periodontitis Patients. Dent J. 8 mars 2019;7(1):29.
80. Ghanaati S, Schlee M, Webber MJ, Willershausen I, Barbeck M, Balic E, et al. Evaluation of the tissue reaction to a new bilayered collagen matrix *in vivo* and its translation to the clinic. Biomed Mater. 1 févr 2011;6(1):015010.

81. Graziani F, Gennai S, Petrini M, Bettini L, Tonetti M. Enamel matrix derivative stabilizes blood clot and improves clinical healing in deep pockets after flapless periodontal therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Periodontol.* févr 2019;46(2):231-40.
82. Delbove T, Thevenon J, Bouletreau P, Breton, Straub B. Augmentation du volume osseux par le renfort parodontal minéralisé dans le traitement et la prévention des récessions gingivales. 2021;
83. Kobayashi E, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, Chappuis V, Buser D, Schaller B, et al. Effects of platelet rich plasma (PRP) on human gingival fibroblast, osteoblast and periodontal ligament cell behaviour. *BMC Oral Health.* déc 2017;17(1):91.
84. Prakash S, Thakur A. Platelet Concentrates: Past, Present and Future. *J Maxillofac Oral Surg.* mars 2011;10(1):45-9.
85. Ehrenfest DD, Sammartino G, Shibli JA, Wang H-L, Zou D-R, Bernard J-P. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP, or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO. *POSEIDO J.* 2013;26.
86. Bielecki T, M. Dohan Ehrenfest D, A. Everts P, Wiczowski A. The Role of Leukocytes from L-PRP/L-PRF in Wound Healing and Immune Defense: New Perspectives. *Curr Pharm Biotechnol.* 1 mai 2012;13(7):1153-62.
87. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* juill 2012;28(7):998-1009.
88. Aizawa H, Kawabata H, Sato A, Masuki H, Watanabe T, Tsujino T, et al. A Comparative Study of the Effects of Anticoagulants on Pure Platelet-Rich Plasma Quality and Potency. *Biomedicines* [Internet]. 25 févr 2020 [cité 22 sept 2020];8(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7148468/>
89. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* avr 2004;62(4):489-96.
90. Feigin K, Shope B. Use of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery: Introduction and Review of the Literature. *J Vet Dent.* juin 2019;36(2):109-23.
91. Dohan S, Choukroun J, Dohan A, Donsimoni JM, Gabrieleff D, Fioretti F, et al. Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation. *Implantodontie.* avr 2004;13(2):87-97.
92. Fadadu PP, Mazzola AJ, Hunter CW, Davis TT. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med.* juin 2019;44(6):652-9.
93. Mercier V. Stimulation de la cicatrisation du tissu gingival et du tissu osseux par l'utilisation de concentrés plaquettaires [Internet] [other]. UHP - Université Henri Poincaré; 2011 [cité 22 sept 2020]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739161>
94. Clark RAF. Fibrin and Wound Healing. *Ann N Y Acad Sci.* 25 janv 2006;936(1):355-67.

95. Biohorizons. ML0333 REV A IntraSpin Brochure for Drop Box [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://vsr.biohorizons.com/GetDocument?DocumentId=107253>
96. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*. janv 2009;27(1):63-9.
97. Sam G, Vadakkekuttal R, Amol N. In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics. *J Indian Soc Periodontol*. 2015;19(1):32.
98. Omar OM, Granéli C, Ekström K, Karlsson C, Johansson A, Lausmaa J, et al. The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation. *Biomaterials*. nov 2011;32(32):8190-204.
99. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol*. janv 2017;88(1):112-21.
100. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig*. déc 2016;20(9):2353-60.
101. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang B-S, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*. mars 2018;29(2):171-84.
102. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig*. nov 2017;21(8):2619-27.
103. Anilkumar K, Geetha A, Umasudhakar, Ramakrishnan T, Vijayalakshmi R, Pameela E. Platelet-rich-fibrin: A novel root coverage approach. *J Indian Soc Periodontol*. 2009;13(1):50.
104. Surmenian J, Choukroun J. Reconstruction verticale et horizontale à la mandibule postérieure : Proposition d'un protocole simplifié et reproductible. 2017.
105. Sticky Bone Use in Implant Dentistry | Case Report | JIACD.com [Internet]. JIACD. 2015 [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <https://jiacd.com/journal/sticky-bone-use-in-implant-dentistry/>
106. Anitua E. Alvéole post-extraction: une approche biologique. Vol. 1. 2018. 223 p.
107. Chicaud J. Apport de la technologie du PRGF (ENDORET) dans les alvéoles post-extractions. 2019;55.
108. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields☆. *Biomaterials*. nov 2007;28(31):4551-60.

109. Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine☆. *Adv Drug Deliv Rev.* 15 juin 2010;62(7-8):741-52.
110. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* oct 2012;20(10):2082-91.
111. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Orive G, et al. Autologous fibrin matrices: A potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A.* mai 2006;77A(2):285-93.
112. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1 mars 2006;101(3):e51-5.
113. Khorshidi H, Raoofi S, Bagheri R, Banihashemi H. Comparison of the Mechanical Properties of Early Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin versus PRGF/Endoret Membranes. *Int J Dent.* 2016;2016:1-7.
114. bti. Brochure Endoret (prgf) Oral Surgery [Internet]. 2019. Disponible sur: [http://bti-biotechnologyinstitute.com/web/uploads/media/public/0001/01/int\\_cat\\_endoret\\_cirurgia\\_oral.pdf](http://bti-biotechnologyinstitute.com/web/uploads/media/public/0001/01/int_cat_endoret_cirurgia_oral.pdf)
115. Suchetha A, Lakshmi P, Bhat D, Mundinamane DB, Soorya KV, Bharwani GA. Platelet concentration in platelet concentrates and periodontal regeneration-unsrambling the ambiguity. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(4):510-6.
116. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone.* avr 2004;34(4):665-71.
117. Suneel B, Jin Whan L, Bo H, Michael C. Progression de la formation osseuse dans un nouvel implant poreux au tantal [Internet]. 2014. Disponible sur: [https://www.zimmerbiometdental.com/en-US/wps/wcm/connect/dental/cadaf90c-d1ec-4467-b6da-b34f79acbffb/ZD1422FR+Rev+2-14\\_Poster\\_Battula.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE.Z18\\_10041002L8PAF0A9JPRUH520H7cadaf90c-d1ec-4467-b6da-b34f79acbffb](https://www.zimmerbiometdental.com/en-US/wps/wcm/connect/dental/cadaf90c-d1ec-4467-b6da-b34f79acbffb/ZD1422FR+Rev+2-14_Poster_Battula.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE.Z18_10041002L8PAF0A9JPRUH520H7cadaf90c-d1ec-4467-b6da-b34f79acbffb)

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**PAGANO Jean-Nicolas**

Biomatériaux utilisés pour la régénération osseuse et la gestion des tissus mous en odontologie : état des lieux

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2021

**RESUME**

La santé du parodonte est primordiale dans la réussite implantaire. Les biomatériaux favorisent la régénération des tissus durs et mous qui composent le parodonte. Ainsi, le chirurgien dentiste peut bénéficier d'un site propice à la pose de l'implant dentaire. Les objectifs de ce travail sont d'identifier les biomatériaux couramment utilisés en odontologie, leurs indications, leurs principes d'action et les critères de choix. Une brève description des techniques réparatrices permet de comprendre les exigences liées aux procédures opératoires.

Les substituts osseux, les membranes de régénération osseuse, les substituts aux greffes gingivales, et les concentrés plaquettaires sont 5 biomatériaux ayant une action sur la régénération osseuse et/ou gingivale. Les associations sont courantes, souvent afin d'optimiser les propriétés de la greffe osseuse. Ce travail bibliographique permet de résumer les propriétés propres à chaque famille de biomatériaux, en commençant par les greffes osseuses, très utilisées, jusqu'aux concentrés plaquettaires, plus récents et non standardisés.A

Ce travail permet d'acquérir des connaissances au sujet des biomatériaux d'actualité en odontologie et de découvrir les perspectives d'avenir dans un domaine qui évolue rapidement.

**MOTS CLES**

Dispositifs Médicaux  
Biomatériaux  
Régénération osseuse  
Odontologie

**JURY**

M. ARMOIRY Xavier, Docteur en Pharmacie – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH)  
Mme CARRE Emmanuelle, Docteur en Pharmacie - Praticien Hospitalier (PH)  
M. BRETON Pierre, Chirurgien Maxillo-Facial - Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH)

**DATE DE SOUTENANCE**

Mardi 2 Mars 2021

**CONTACT**

42 Rue de Lamargue  
30200 Bagnols sur Cèze

[jean-nicolas.pagano@etu.univ-lyon1.fr](mailto:jean-nicolas.pagano@etu.univ-lyon1.fr)