

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.

Université Saad DAHLEB -BLIDA-



Faculté De médecine
Département de médecine dentaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté pour l'obtention du diplôme de docteur
En médecine dentaire.
OPTION : pathologie bucco-dentaire

Thème :

BIOMATERIAUX DE
SUBSTITUTION
OSSEUSE

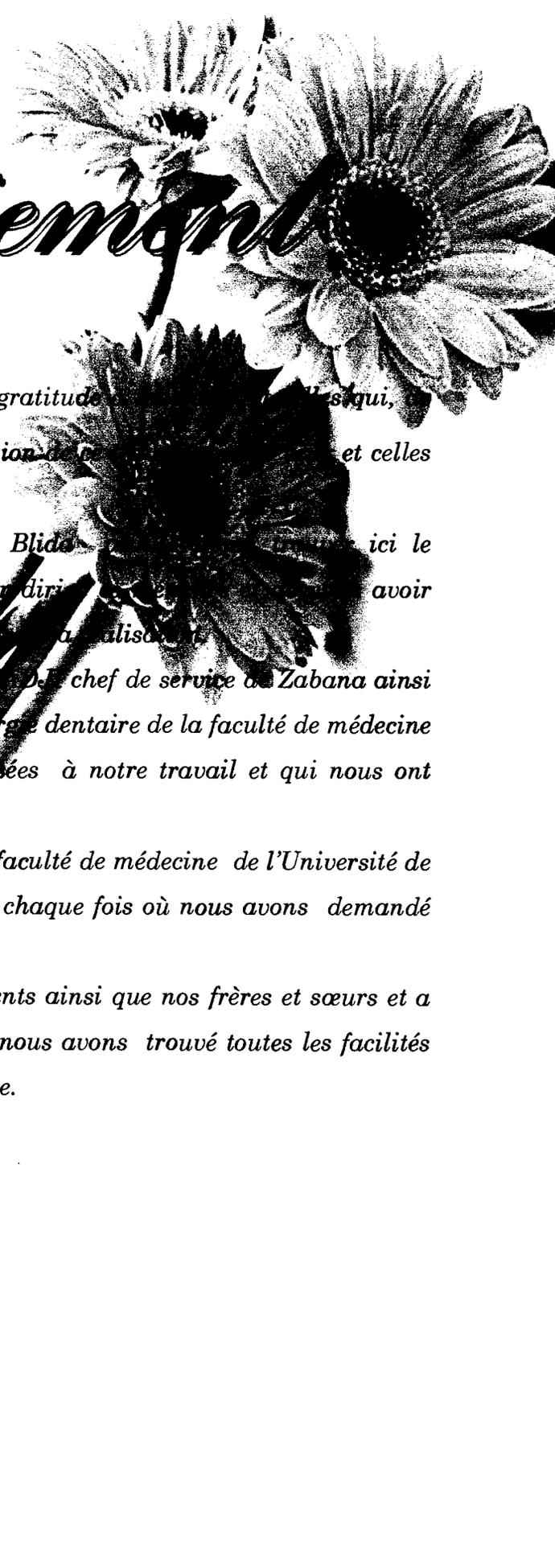
• **Réalisé par :**

-HAMID WASSIM
-MERILI HICHAME
-GHAZI RACHID

• **Dirigé par :**

- Dr. KACIMI EL HASSANI.M.O

2011/2012



Remerciement

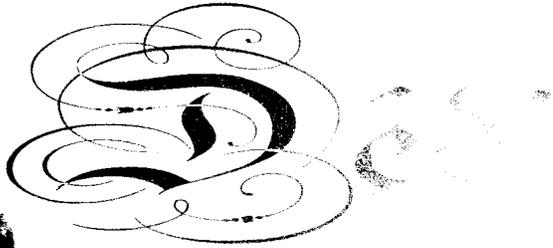
Nous tenons tout d'abord à exprimer notre gratitude à tous ceux qui, près ou de loin, nous ont aidé dans la réalisation de ce projet et celles qui ont bien voulu accepter de le juger.

Que Dr KACIMI de l'Université de Blida nous adresse ici le témoignage de notre reconnaissance pour avoir dirigé ce projet et avoir apporté conseils, et encouragements tout au long de sa réalisation.

Nous remercions très sincèrement M. D. J. chef de service de Zabana ainsi que Dr ZEGGAR chef de département de chirurgie dentaire de la faculté de médecine de l'Université de Blida qui se sont impliqués à notre travail et qui nous ont toujours encouragé.

Aussi, nous remercions également la faculté de médecine de l'Université de Blida qui a toujours répondu favorablement à chaque fois où nous avons demandé aide.

Enfin, nous ne pouvons oublier nos parents ainsi que nos frères et sœurs et à toute la famille qui nous ont soutenus et encouragés auprès desquels nous avons trouvé toutes les facilités qui nous ont permis de mener à bien ce mémoire.



Nous dédions de tout cœur ce modeste travail :

- A toutes nos familles.*
- Nos parents.*
- Nos grands-parents.*
- Nos frères et sœurs.*
- Nos amis.*
- Nos maîtres-assistants.*
- Notre chère promotion*
2011-2012

Plan de travail

-Introduction

1-Terminologie et définition

-Biomatériaux

-Biocompatibilité

-La bioactivité

- La bioinertie

- L' ostéoconduction

- L'ostéoformation.ou ostéogenèse

- L'ostéo-induction

2-Histologie osseuse

3-Physiologie osseuse (réparation osseuse-biomatériaux)

4-Indication et contre- indication des biomatériaux de substitution osseuse

5-Cahier de charge du biomatériaux idéal

6- Classification des biomatériaux

6.1--Biomatériaux d'origine naturelle

6.1.1 -Hétérogreffe

6.2.2 -Xénogreffe

6.2-Biomatériaux d'origine synthétique (alloplastique)

7-Perspectives sur les biomatériaux

8-Le marché actuel des biomatériaux

8.1 -Les biomatériaux du marché

8.2- Perspectives (risques-normes)

9-Les risques liés a l'usage des biomateriaux

10-Conclusion

Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

BCP : Céramiques Biphases

BMP : Bone Morphogenetic Proteine

DFDBA : Demineralized Frized Derived Bone Allograft

EMC : Encyclopédie Médico-Chirurgicale

FDBA : Frized Derived Bone Allograft

FGF : Fibroblast Growth Factor

HA : HydroxyApatite

HIV ou VIH : Virus d'Immuno-déficience Humaine

HLA : Human Leucocytes Antigens

IBS : Injectable Bone Substitute (substitute osseux injectable)

ROG : Régénération Osseuse Guidée

RTG : Régénération tissulaire Guidée

SACT : Sinus Alveolar Crestal Technique

TCP: Phosphate Tricalcique

TO: Tissu osseux

Introduction

L'os est un matériau composite naturel qui possède des propriétés d'autoréparation, grâce à une importante activité métabolique des cellules osseuses. Cependant, ces processus biologiques peuvent s'avérer trop longs ou ne pas être suffisants, notamment dans le cas d'importantes pertes osseuses d'origine traumatiques ou pathologiques. L'ostéoporose, par exemple, dont le nombre de malades augmente en raison de l'allongement de la durée de vie, nécessite le comblement de lésions osseuses parfois difficiles d'accès.

Pour pallier cette insuffisance, des techniques de greffes osseuses ont été mises au point. La littérature scientifique s'accorde, d'une manière unanime, que la greffe osseuse autogène reste la référence dans la réparation des pertes de substance. Toute fois son utilisation se heurte à deux inconvénients majeurs :

- La nécessité d'un second site chirurgical pour le prélèvement exposant à des complications diverses : douleurs résiduelles, morbidité et autres.
- La quantité de matériel osseux, disponible sur le site donneur, notamment lorsque le prélèvement est intra-buccal, peu être limitée et donc insuffisante pour une application chirurgicale spécifique.

Compte-tenu ainsi des risques d'infection et de contamination des matériaux d'origines biologiques. De ces inconvénients est apparu l'intérêt de la recherche médicale dans les domaines de la chimie, du génie des procédés, des biotechnologies à proposer une alternative à l'utilisation des greffes osseuses autogènes : **les matériaux de substitution osseuse**

L'objectif général est de promouvoir une néoformation osseuse au sein de défauts d'origine parodontale, traumatologique, tumorale, dans le cadre de la chirurgie pré-prothétique. Nous sommes aussi capables de prévenir la perte osseuse immédiatement après extraction en se basant sur le principe d'économie tissulaire et en favorisant l'esthétique de la future prothèse. L'objectif de notre exposé est de définir l'intérêt des matériaux de substitution osseuse en reconstruction osseuse, en chirurgie maxillo-faciale et en odontologie

Dans ce petit mémoire nous décrivons dans un premier chapitre les termes qui s'intéressent aux biomatériaux et les propriétés que doivent obéir un biomatériau de substitution osseuse

Nous décrivons aussi la physiologie et la structure du tissu osseux, en identifiant les différents acteurs cellulaires, moléculaires, organiques et non organiques sollicités lors du développement osseux ou lors de sa réparation, les éléments cellulaires qui le composent et le mécanisme de son remodelage.

La classification des différents de substitution osseuse fera l'objet de la seconde partie en détaillant les derniers types de biomatériaux utilisés, en indiquant ainsi leurs indications et contre-indications.

Le troisième chapitre sera consacré au marché actuel, à la réglementation sanitaire et aux normes de sécurité. En dernier nous faisons le point sur les risques sanitaires puis les perspectives des biomatériaux.

1-Terminologie et définitions :

1.1-Qu'est-ce qu'un biomatériau ?

Selon la définition du consensus de Chester (UK), la Société européenne des Biomatériaux les 3 et 4 mars 1986, à définir un biomatériau comme : « *Les biomatériaux sont des matériaux non vivants interagissant avec les systèmes biologiques. Ils participent à la constitution d'un dispositif à visée diagnostic, à celle d'un substitut de tissu ou d'organe ou à celle d'un dispositif de suppléance fonctionnelle* ». [07]

-En 1991 à Chester, les biomatériaux sont définis comme des matériaux destinés à être en contact avec les tissus vivants et/ou les fluides biologiques pour évaluer, traiter, modifier les formes ou remplacer tout tissu, organe ou fonction du corps.. [11]

- Une nouvelle définition des biomatériaux a été proposée. Le biomatériau est actuellement défini comme " ... *a substance that has been engineered to take a form which, alone or as part of a complex system, is used to direct, by control of interactions with components of living systems, the course of any therapeutic or diagnostic procedure, in human or veterinary medicine.* " [17] - [31]

1.2-La biocompatibilité:

La biocompatibilité se définit aujourd'hui, non plus seulement comme l'absence de réactions toxiques, mais plutôt comme le contrôle permanent des influences réciproques entre l'organisme et l'implant, de façon que l'un n'ait pas d'effets défavorables sur l'autre. En fait, la biocompatibilité est de nature capricieuse et il n'y a pas de relation dose-réponse garantie comme en pharmacologie ou en toxicologie pour un médicament. Elle est liée à une application spécifique et soumise à des possibilités de détection de modifications minimales dans les tissus au voisinage d'un implant. Le terme de biocompatibilité est tout à fait adapté pour décrire le phénomène de tolérance biologique d'un matériau, mais l'adjectif ne devrait pas être employé, car un matériel biocompatible est une chose qui n'existe pas dans l'absolu, l'application qui en est faite étant le facteur déterminant. C'est de toute façon une notion relative : un matériau peut être biocompatible dans une situation donnée et non biocompatible dans une autre [11]

EXBRAYAT en 1998 définit la biocompatibilité d'un matériau comme « l'ensemble des interrelations entre ce matériau et le milieu environnant, et leurs conséquences biologiques locales ou générales, immédiates ou différées, réversibles ou définitives. » [25]

1.3-la bio activité :

Selon Hench (1990) la bio activité désigne les caractéristiques d'un matériau lui permettant d'obtenir une liaison avec les tissus environnants sans interposition d'une couche fibreuse. La liaison osseuse correspond à l'établissement, par des processus physico-chimiques, d'une continuité entre l'os et l'implant. [5]

1.4-la bio inertie :

-Les matériaux bioinertes n'induisent pas de réaction inflammatoire ou de réaction à corps étranger, mais n'établissent pas de liaison chimique avec le tissu osseux. Ils rassemblent entre autres l'alumine, le zirconium et les alliages en titane.

-La liaison développée entre le substitut et le tissu osseux se fait par accroche mécanique via une fine capsule fibreuse située autour de l'implant.

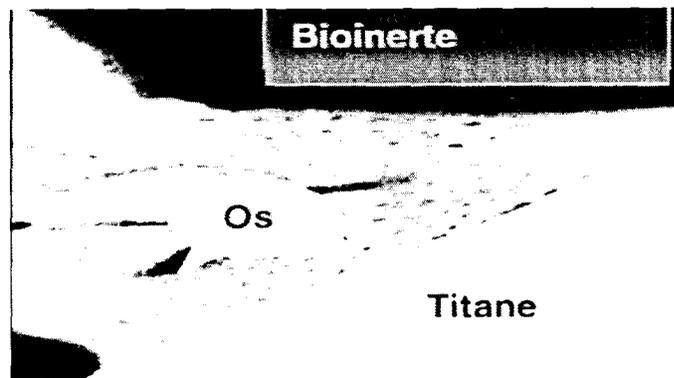


Figure01: Le titane, matériau bio inerte[09]

1.5-l'ostéoconduction :

C'est un processus tridimensionnel qui est observé lorsque des structures poreuses sont implantées dans l'os (Charles et cornell).le matériau est un support passif favorise la repousse osseuse

- L'os ou l'implant se comporte comme un treillis favorisant la pénétration des vaisseaux suivie par la résorption de l'implant et la formation d'os nouveau à partir des bords de la perte de substance (creeping substitution).[25]

1.6-Ostéogenèse, ou ostéoformation :

-Ostéogenèse se produit lorsque les ostéoblastes vitaux en provenance du matériau de greffe osseuse contribuent à la croissance d'os nouveau avec la croissance osseuse générée par les deux autres mécanismes. L'os autogène a longtemps été considéré comme le « gold standard » des matériaux de substitution osseuse à l'heure actuelle, c'est le seul matériau ostéogénique reconnu. Mis en place immédiatement ,(**a condition que leur vascularisation soit maintenue**) ,après son prélèvement, il contient encore certains ostéoblastes qui, ayant survécu au traumatisme de la transplantation, initient directement la réparation osseuse au niveau du site receveur. Le greffon participe ainsi a la néoformation du tissu ostéoïde par lequel il pourra être remplacé.

La revascularisation joue ici un rôle essentiel dans la cicatrisation osseuse car elle permet d'irriguer les cellules issues du greffon. [25]

1.7-Ostéoinduction :

-Ostéoinduction comprend la stimulation des cellules ostéoprogénitrices de se différencier en ostéoblastes qui commencent ensuite formation de nouvel os .

-Le potentiel osteoinducteur est lié à la présence au sein du substitut d'éléments capables d'induire une stimulation de l'activité osteoblastique au niveau du site receveur c'est notamment le cas des facteurs de croissance.ces éléments permettent la différenciation de cellules mésenchymateuses indifférenciées en ostéoblastes ou chondroblastes[23] .

-Donc un matériau qui est osteoconducteur et osteoinducteur ne servira pas seulement comme un échafaudage pour les ostéoblastes qui existent actuellement, mais sera également déclencher la formation des ostéoblastes nouvelles, théoriquement promouvoir une intégration plus rapide de la greffe.

2-Histologie osseuse :

2.1Echelle microscopique :

-TO non lamellaire, réticulaire (primaire) :

Il est caractéristique de l'os embryonnaire et des étapes précoces de la réparation osseuse. C'est un os immature ,temporaire ,moins minéralisé , constituée d'épaisses fibres de collagène entrecroisées, sans organisation spécifique et renferme quelques ostéocytes. Ce type d'os est rapidement remplacé par de l'os lamellaire.

-TO lamellaire :

Il présente une organisation régulière constitué de fibres de collagène organisées de façon parallèle, lui conférant des propriétés mécaniques supérieures à celles de l'os fibreux. Chez l'adulte, quel que soit le type d'os, long, court ou plat, deux structures de base sont observées dans l'architecture du tissu: **l'os cortical ou compact et l'os trabéculaire ou spongieux** .



Figure02 . Les types d'os et leur organisation. 1: ostéoplastes contenant les ostéocytes ; 2: lamelle ; 3: Canalicule ; 4: Ostéon ; 5: périoste ; 6: Os compact ; 7: Os trabéculaire ; 8: Canaux de Havers ; 9: Canaux de Volkman [10]

2.2Echelle macroscopique :

-TO compact : C'est un os dense, poreux et constitué d'une matrice minéralisée de type lamellaire. Il est organisé en structures cylindriques appelés ostéons constitués de collagène. Les ostéons sont organisés autour des canaux de Havers eux-mêmes reliés entre eux par les canaux de Volkmann où cheminent les vaisseaux nourriciers de l'os. C'est un tissu riche en ostéocytes répartis de façon régulière. Cette partie de l'os est responsable en particulier de la réception des stimuli mécaniques et de la transmission de ces informations vers l'os trabéculaire par des signaux principalement de nature biochimique. L'os cortical est recouvert par le périoste ,la paroi la plus externe de l'os.

-TO spongieux, trabéculaire : Il est formé d'un réseau tridimensionnel de travées osseuses reliées entre elles, et dont l'orientation est générée par les forces mécaniques qui s'exercent sur l'os. La géométrie et la distribution des travées confèrent à l'os trabéculaire résistance et flexibilité. L'os trabéculaire représente une surface d'échange considérable avec les liquides interstitiels, présentant un renouvellement plus rapide que celui de l'os cortical, jouant ainsi un rôle majeur dans l'équilibre phosphocalcique. L'os trabéculaire est également le lieu principal de l'activité métabolique du tissu osseux où réside l'activité des cellules osseuses, ostéoblastiques et ostéoclastiques. Ce type d'os est présent principalement au niveau des épiphyses des os longs, des os courts et dans les vertèbres .

-Le tissu conjonctif : Quel que soit le tissu osseux considéré, les surfaces externes et internes de tissu osseux sont recouvertes de tissu conjonctif non spécialisé. **Le périoste** recouvre la surface externe des os et **l'endoste** recouvre ses surfaces internes.

3-Physiologie osseuse :

3.1-Matrice cellulaire : il existe 4 types de cellules qui vont participer au remodelage permanent du tissu osseux qui dérivent de deux grands groupes de cellules progénitrices de la moelle osseuse :

- **les cellules souches hématopoïétiques** qui vont donner naissance aux cellules participant à l'ostéoresorption qui sont les ostéoclastes .
- **les cellules souches mésenchymateuses ou stromales** qui sont à l'origine de la lignée ostéoformatrice (ostéoblastes, ostéocytes ,cellules bordantes).

*les cellules souches mésenchymateuses :

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) regroupent :

- Les cellules progénitrices mésenchymateuses
- Les cellules stromales médullaires
- Les *colony forming unit-fibroblastic* (CFU-F)

Ces CSM sont localisées en grande partie dans la moelle osseuse, le périoste, les muscles, la peau, la graisse et les vaisseaux (les péricytes). Elles peuvent se différencier pour former différents tissus mésenchymateux, en présence de signaux dans leur environnement, tels que l'apport énergétique, des facteurs de croissance spécifiques, la vascularisation ou la stabilité mécanique. Pour se transformer en ostéoblastes, les CSM se différencient tout d'abord en cellules ostéoprogénitrices déterminées et en cellules ostéoprogénitrices inductibles (les pré-ostéoblastes).

- Les cellules ostéoprogénitrices déterminées sont présentes dans la moelle osseuse, l'endoste et le périoste. Elles possèdent la capacité intrinsèque de proliférer et de se différencier en ostéoblastes.

- Les cellules ostéoprogénitrices inductibles, telles que les péricytes (cellules périvasculaires étoilées), arrivent sur le site de la plaie grâce au développement des capillaires. Ces péricytes peuvent devenir des ostéoblastes sous l'influence d'interactions endogènes avec les protéines de la morphogénèse osseuse (*BMP : bone morphogenetic protein*).[09]

*les ostéoblastes :

Ce sont les véritable cellules ostéoformatrices du tissu osseux. Elles ont une forme cubique et sont situées au niveau des surfaces externe et interne du tissu osseux. Ce sont les seules cellules de l'organisme capables de synthétiser de la matrice osseuse calcifiée. Cette capacité est reflétée par l'**abondance en phosphatase alcaline** membranaire et la **richesse en organites impliqués dans la synthèse protéique** (le réticulum endoplasmique granulaire, appareil de Golgi). L'activité ostéoformatrice des ostéoblastes s'achève par leur différenciation en ostéocytes, lorsque la cellule est totalement entourée de matrice calcifiée. Alternativement, on peut observer la mort par apoptose des ostéoblastes ou leur mise au repos sous la forme de **cellules quiescentes nommées cellules bordantes**. Les ostéoblastes envoient des expansions cytoplasmiques s'enfonçant dans la matrice osseuse et qui établissent des contacts de type jonctions gap avec des ostéocytes et avec d'autres ostéoblastes.

Les ostéoblastes



- * cellules cubiques
- * riches en organites cellulaires

Figure03 :Les ostéoblastes

*-les ostéocytes :

Ce sont des ostéoblastes différenciés, post-mitotiques (dont l'activité mitotique est faible ou nulle) entourés de matrice osseuse calcifiée.

Les ostéocytes siègent dans des logettes dépourvues de paroi propre, les **ostéoplastes**, d'où partent des **canalicules anastomosés** contenant les prolongements cytoplasmiques des ostéocytes. Ces prolongements sont reliés entre eux par des **jonctions communicantes**. Les fonctions remplies par les ostéocytes sont encore mal connues alors qu'il s'agit des cellules les plus nombreuses au sein du tissu osseux. Des données récentes suggèrent toutefois que ces cellules seraient **sensibles aux forces de tension mécanique** exercées sur l'os et seraient capables en retour de réguler l'activité des ostéoblastes (possiblement via les jonctions gap qui les relie aux ostéoblastes).

3) les ostéocytes

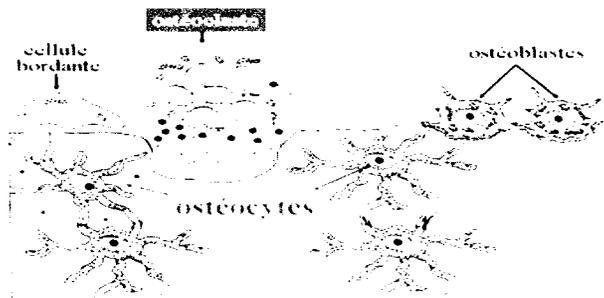


Figure04 :Les ostéocytes

*-les cellules bordantes :

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, qui, en cas de besoin, sont capables de s'activer et de se redifférencier en ostéoblastes, Par opposition aux ostéoblastes, ce sont des cellules aplaties et possédant peu d'organites cellulaires. Par contre, comme les ostéoblastes, elles sont reliées entre elles, ainsi qu'avec les ostéocytes voisins, par des **jonctions communicantes** [27]. Elles jouent un rôle déterminant dans le remodelage osseux car elles libèrent des substances chimiotactiques reconnues par les précurseurs ostéoclastiques. La résorption de l'os, assurée par les ostéoclastes, serait en partie facilitée par les rétractations cytoplasmiques de ces cellules bordantes et par la sécrétion de collagénases, sous l'action de

certaines hormones, comme la vitamine D (principalement son métabolite actif, le 1,25(OH)2D3) ou encore la PTH (Hormone Parathyroïdienne).[10]

*-les ostéoclastes :

Ce sont les macrophages spécialisés du tissu osseux (donc des cellules appartenant au système immunitaire). Il s'agit de cellules géantes (20 à 100 microns de diamètre), plurinucléées et hautement mobiles. L'ostéoclaste est ainsi capable de se déplacer à la surface du tissu osseux d'un site de résorption à un autre. Chaque site de résorption constitue ce qu'on appelle une lacune de Howship. Lorsqu'il est activé, l'ostéoclaste établit un contact étroit avec la matrice osseuse qu'il résorbe. Cette zone de contact est délimitée par un anneau de podosomes qui établissent des jonctions cellule-matrice. Ces podosomes permettent un attachement ferme à la matrice et la délimitation d'une chambre de digestion « étanche » (chambre de résorption) dont le milieu (extracellulaire) présente une composition spécifique (Cf infra, l'ostéoclasie). En regard de la chambre de digestion, on observe que l'ostéoclaste se polarise : i) au niveau du cytoplasme : il y a un enrichissement considérable en lysosomes ; ii) au niveau de la membrane plasmique : on note la présence de nombreuses microvillosités formant une bordure en brosse. Cette zone de contact est délimitée par un anneau de podosomes qui établissent des **jonctions cellule-matrice**. Ces podosomes permettent un attachement ferme à la matrice et la délimitation d'une **chambre de digestion** « étanche » (**chambre de résorption**) dont le milieu (extracellulaire) présente une composition spécifique (Cf infra, l'ostéoclasie).[27]

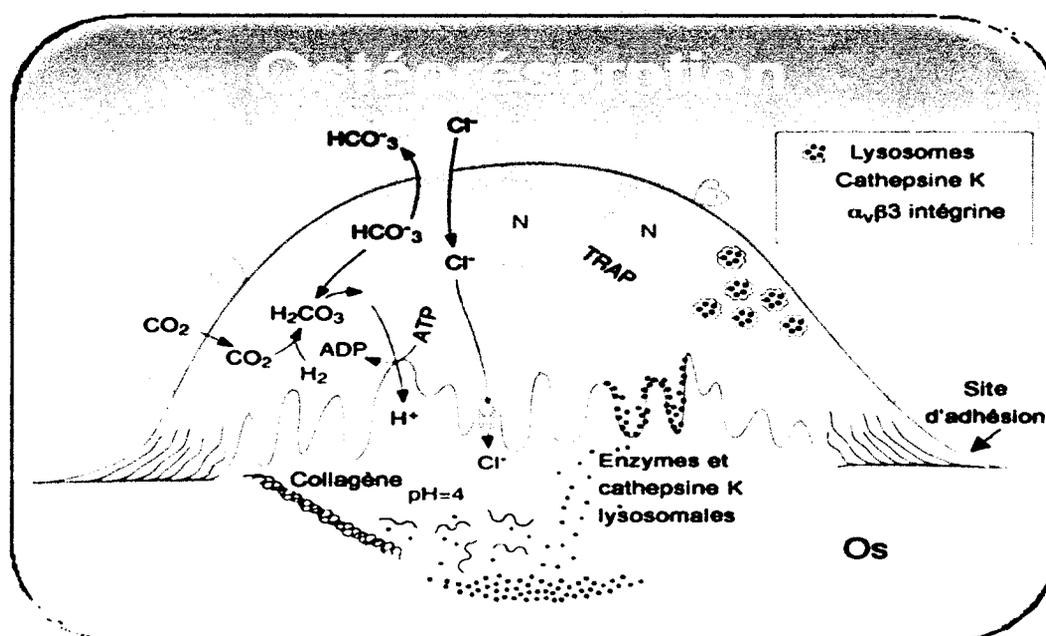


Figure05. La résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes (www.merck.fr) [10]

3.2matrice extracellulaire : La matrice extracellulaire de l'os comporte une partie organique et une partie minérale. La partie organique est constituée principalement de fibres de collagène de type 1 et d'autres protéines non collagéniques : l'ostéocalcine, l'ostéonectine, la thrombospondine, la fibronectine, la vitronectine, l'ostéopontine, et des protéoglycanes. La partie minérale est constituée de cristaux d'hydroxyapatite. Des cytokines et des facteurs de croissance sont aussi présents dans la matrice extra-cellulaire osseuse.

***-La partie minérale** : La phase minérale représente 50 à 70 % de la matrice osseuse, elle est constituée de cristaux dont la composition chimique comprend de l'hydroxy-apatite (HA) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ (phosphate de calcium cristallisé) et du carbonate de calcium. Ces cristaux sont visibles en microscopie électronique et sont localisés soit entre les fibres de collagène soit à l'intérieur de celles-ci. Ils se présentent sous la forme de petites aiguilles hexagonales, denses aux électrons. Des ions calcium et phosphates sont situés en surface de ces cristaux et participent à des échanges rapides avec le liquide interstitiel et donc avec le courant sanguin. Ainsi, l'os contient 98 % du calcium de l'organisme et représente un réservoir essentiel de calcium [27] Le dépôt de la phase minérale des tissus calcifiés dans l'os est un phénomène dirigé par les cellules osseuses et par les interactions entre la phase minérale et la phase organique de la MEC. La matrice agit ainsi comme un agent de nucléation du cristal et comme un support servant à l'organisation de ces dépôts minéraux.[10]

***-La partie organique** : La matrice osseuse organique est composée de microfibrilles de collagène I, de protéoglycanes, ainsi que de 3 molécules impliquées dans la minéralisation de la matrice : l'ostéocalcine, marqueur des ostéoblastes matures, ainsi que, pour mémoire, l'ostéopontine et l'ostéonectine. La matrice organique contient également de la thrombospondine, molécule qui joue un rôle dans l'attachement de l'ostéoclaste à la matrice lors de la phase de résorption.[10] Les facteurs de croissance font une faible partie de la partie organique. Ils ne représentent que 2 à 4% des protéines totales de la matrice. Parmi les facteurs de croissance, les BMPs le PDGF, le TGF- β , les IGF I et II et le bFGF ainsi que le VEGF ou encore le bFGF jouent un rôle majeur sur l'activité des cellules osseuses et de leurs progéniteurs et ont la capacité de réguler le remodelage osseux et la réparation tissulaire lorsqu'ils sont libérés de la matrice osseuse .[10]

3-3Remodelage osseux : il permet au tissu osseux de se renouveler, ce cycle permet le remplacement du tissu ancien par de l'os nouveau, il est le fruit d'une coopération étroite entre les ostéoclastes et les ostéoblastes en 4 phases : La résorption, suivie de la formation de tissu osseux. s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage où ostéoclastes et ostéoblastes sont étroitement associés. Un cycle de remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte. Durant ce cycle, la phase de formation est plus longue que celle de résorption. Le remodelage osseux s'effectue en 4 phases :

1) Phase d'activation : la surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse. Sous l'action de facteurs ostéorésorbants tels que **l'hormone parathyroïdienne**, les cellules bordantes se rétractent et

libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse. Parallèlement, l'afflux des ostéoclastes est favorisé par la prolifération puis la différenciation de leurs précurseurs hématopoïétiques sous l'effet de plusieurs molécules synthétisés par les ostoblastes. Parmi celles-ci, citons le **M-CSF** ("**macrophage colony stimulating factor**").

2) Phase de résorption du tissu osseux : l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes, l'ostéoclasie, s'effectue en 2 phases :

a) Fixation de l'ostéoclaste à la matrice sous-jacente et délimitation d'un compartiment extracellulaire nommé chambre de résorption ou chambre de digestion. Les prolongements de la membrane plasmique délimitant cette zone sont nommés podosomes et contiennent des molécules transmembranaires d'intégrines. Ces molécules d'**intégrines** sont reliées d'une part à des molécules intracytoplasmiques (*pour mémoire* : taline, vinculine) et d'autre part à des molécules de la matrice, en particulier la **thrombospondine**. La juxtaposition de plusieurs ostéoclastes en activité délimitant chacun une chambre de résorption permet d'identifier des zones de résorption osseuse nommées **lacune de Howship**.

b) Résorption osseuse : cette phase nécessite une dissolution de la phase minérale par acidification de la chambre de digestion puis une dégradation de la phase organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales. L'acidification est liée à l'activation d'une pompe à proton, localisée au niveau de la bordure en brosse de l'ostéoclaste, l'**anhydrase carbonique type II**. Dans un deuxième temps, des enzymes lysosomiales sont déversées dans la chambre de digestion et voient leur activité induite par l'acidification du Ph.

3) Phase d'inversion : quand les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune.

4) Phase de formation de tissu osseux : elle comporte 2 temps qui sont i) la production de matrice par les ostéoblastes, ii) la minéralisation de cette matrice par les ostéoblastes.

5) Régulation : multitudes de facteurs systémiques (sanguins) et locaux régulent le remodelage osseux. Deux facteurs sanguins à connaître, car ils sont utilisés en thérapeutique : les **oestrogènes** stimulent l'activité des ostéoblastes, la **calcitonine** inhibe l'activité des ostéoclastes. [27]

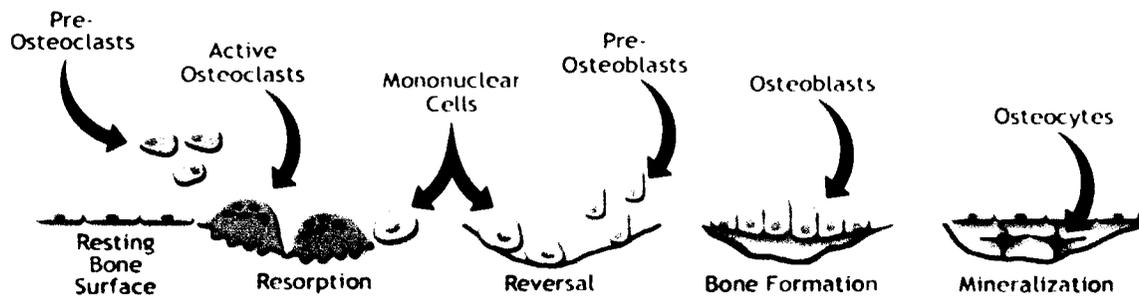


Figure06 . Cycle du remodelage osseux (Université de Michigan, <http://www.umich.edu/>)

3.4-Le mécanisme de résorption biologique :

- La bioresorption est un processus d'élimination par activité biologique et dissolution d'un matériau dans un environnement biologique
- ce phénomène est une étape dans le processus du remplacement progressif du matériau par de l'os, La bio résorption peut impliquer différents mécanismes physiologiques plus ou moins complexes.
- PLATELLI et coll en 1993 ont distingués Trois mécanismes entraînent le remplacement d'un biomatériau par de l'os ; la biodégradation ,la biodissolution et la biorésorption par des cellules de type ostéoclaste :
 - *biodégradation correspond à la perte des propriétés physiques.
 - *bio dissolution correspond à la perte des propriétés chimiques.
 - *bio résorption implique une biodégradation qui aboutit à la disparition du matériau.[25]
- La biodégradation des substituts est influencée par ailleurs par leur composition chimique mais aussi par leurs propriétés physicochimiques telles que la macroporosité qui conditionne la colonisation cellulaire [22]

4-Indication et contre- indication des biomatériaux de substitution osseuse :

4.1-Indications :

Les matériaux sont indiqués :

- Pour le comblement osseux pré-implantaire (le plus souvent post -extractionnel ou concernant un défaut localisé) mais aussi péri-implantaire (avant ou au moment de la pose de l'implant).
- Pour comblement d'une perforation sinusienne ou le rehaussement du plancher du sinus maxillaire en vue de traitement implantaire (dans ces cas l'implant est posé quelques mois après le comblement du bas fond sinusien), ce qui permet l'apport d'un volume aussi important que nécessaire en supprimant la morbidité liée au site donneur d'une autogreffe. Cette greffe du sinus est indiquée quand la hauteur d'os sous le sinus est inférieure à 8mm et que l'espace interarcade est normal.
- Pour comblement du volume après l'exérèse de kystes ou de tumeurs bénignes dans la chirurgie maxillo-faciale .
- Dans l'endodontie chirurgicale ,les substituts osseux sont employés pour combler la lacune osseuse obtenue après curetage d'un kyste radiculo-dentaire à la suite d'un traitement canalair. [23]

4.2- Contre- indication :

Il y'a des contre-indications absolues et relatives :

-Contre-indications absolues :Elles concernent l'état général du patient et elles sont identiques à celles de toute chirurgie buccale voici ci-dessous les principales :

- Affection cardiaque sévère, notamment les personnes présentant une cardiopathie a risque moyen ou élevé d'endocardite infectieuse (pour les patients présentant un risque faible d'endocardite infectieuse, l'avis du cardiologue doit être recherché),
- Transplantation d'organe,
- Désordre métabolique majeur (diabète sévère non équilibré, hyperparathyroïdie),
- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Maladies osseuses (ostéomalacie par exemple),
- Pathologie tumorale,
- Prise de biphosphonates en perfusions intraveineuses notamment dans le cadre des traitements de certaines atteintes tumorales,
- Corticothérapie a haute dose,
- Intoxication éthylique et/ou tabagique ainsi que toute consommation de drogues,
- Personnes psychologiquement instables,
- Age inférieur a 16 ans.

-Contre-indications relatives :C'est impossible d'intervenir dans un milieu infecté elles sont transitoires et d'ordre locale et concernent les situations suivantes :

- Maladie parodontale non traitée
- Ostéomyélite du site chirurgical,
- Défaut de vascularisation du site receveur,
- Foyer infectieux actif ou latent dans ou autour du site receveur,
- Irradiations de la sphère oro-faciale,
- Toute anomalie qui pourrait engendrer des risques inacceptables de complications postopératoires (manque d'hygiène bucco-dentaire par exemple),
- Ouverture buccale insuffisante.[23]

5-Cahier de charge du biomatériaux idéal :

Les biomatériaux doivent, d'une part satisfaire à des caractéristiques physicochimiques qui répondent aux exigences biologiques et clinique du site receveur :

Ils doivent être **biocompatibles**, absence de réactions toxiques au sein d'un milieu biologique

La biocompatibilité est définie de façon que l'un n'ait pas d'effets défavorables sur l'autre

-Ils doivent être bioactifs donc un matériau doit permettre de former une liaison chimique avec le tissu osseux pour assurer une meilleure intégration et servir comme un échafaudage pour la repousse osseuse puis une nouvelle formation osseuse, l'idéal serait qu'il puisse induire cette repousse osseuse.[25].

-Ils doivent être **résorbables** à moyen terme et avoir la possibilité d'être remplacé par l'os hôte. Ceci pour éviter qu'il ne constitue au long cours un corps étranger dans l'organisme.

-**La vitesse de résorption** ou de dégradation doit être adéquate à celle de la néoformation osseuse, pour préserver la morphologie osseuse et ne pas retarder la colonisation tissulaire et la régénération.

-Ils doivent être ostéogéniques ou au moins ostéoconducteurs (apporte des cellules osseuses ostéoblastes), C'est-à-dire qu'ils doivent faciliter la formation d'un nouvel os.

-Ils doivent avoir des bonnes propriétés mécaniques c'est-à-dire Si le substitut doit être utilisé en zone de contrainte ou de charge, il doit posséder de bonnes propriétés mécaniques.

Le substitut osseux idéal est un biomatériau ayant des propriétés mécaniques proches de l'os, lui permettant d'avoir une bonne résistance à la compression.[09]

On peut ajouter les critères ci-dessous :

-Propriétés physiques(radio-opacité, moulable ou non, hydrophile)

- Propriétés biologiques(hémostatique, ou greffables avec antibiotiques ou facteurs de croissance, biomolécules, BMP, fragment d'ADN ou cellules)[25] en vérité,[07] le cahier de charge reste spécifique à chaque application par exemple un matériau peut être biocompatible dans un site et pas absolument dans un autre. [12]

6-Classification des biomatériaux:

Ils peuvent être classés selon :

- La composition chimique : carbonates de calcium, céramiques phosphocalciques, phosphates tricalciques, céramiques biphasées, matériaux composites, polymères, bioverres et sulfates de calcium
- Leurs caractéristiques d'utilisation : résorbabilité, injectabilité, prise et durcissement...
- Leur origine : origine naturelle(biologique), origine synthétique

6.1- biomatériaux d'origine naturelle(biologique):

6.1.1-Autogreffe :

-L'autogreffe reste la référence ou « gold standard » dans le domaine des substituts osseux depuis plusieurs années car elle permet de s'affranchir de tout problème de compatibilité, ostéoinduction, ostéoconduction [02]-[06], Elle consiste à prélever un fragment osseux sur le sujet lui-même (donneur et le receveur) [18]-[15]-[23]. Il contient tous les éléments du tissu osseux : cellules, protéines et minéraux. Dans ce cas, le prélèvement et la pose du greffon sont réalisés lors de la même séance chirurgicale. Elle est indiquée en cas de volume osseux insuffisant en épaisseur, et dans une très faible mesure, en cas d'insuffisance en hauteur[24]. Les greffes autologues d'os cortical peuvent être réalisées avec le pédicule vasculaire, ce qui permet de disposer d'un greffon osseux vivant, accélérant la consolidation de la greffe. C'est le greffon idéal car : il n'entraîne pas de réaction immunitaire, elle évite les pertes sanguines importantes inhérentes à la prise de greffon, que celle-ci se fasse aux dépens des crêtes iliaques ou d'un autre site donneur et de ce fait diminue le volume des transfusions, elle évite un deuxième abord chirurgical pour lequel il existe une certaine morbidité: douleurs, risques d'infection, fragilisation du site prélevé etc... [10]-[14] De plus aucun traitement préalable n'est nécessaire pour préparer le greffon ce qui permet de préserver la cellularité. L'utilisation des autogreffes offre de très bons résultats cliniques, d'autres avantages : l'absence de risque de contamination, excepté ceux transmis par des fautes d'asepsie pendant l'intervention, la parfaite biocompatibilité, l'incorporation du greffon dans l'os greffé s'effectue dans un délai d'environ 6 semaines. Sur le plan économique enfin, l'utilisation de substituts d'autogreffes permet fréquemment un raccourcissement des séjours d'hospitalisation souvent rallongés du fait même de la prise de greffon. Cependant, les réserves d'os autologues et notamment d'os spongieux sont limitées dans le corps et elle oblige à avoir un deuxième site chirurgical, ce qui augmente le temps opératoire et potentialise les risques infectieux et douloureux pour le patient. Résorption radiculaire par contact direct entre les cellules osseuses et racines dentaires, peut se voir ainsi qu'une ankylose des racines dentaires à proximité. Aussi la durée de la chirurgie se trouve accrue notons que la tendance actuelle est de prélever les greffons osseux à partir des sites buccaux (greffes ramiques et symphysaires), les sites donneurs extra-buccaux (iliaques et pariétaux) sont de plus en plus délaissés. Enfin, cette technique n'est pas toujours utilisable chez les sujets âgés, le plus souvent des patients déminéralisés ou ostéoporotiques. [23]

Tab. I Les quatre types de matériaux de comblement

	Définition	Provenance
Autogreffe ou «greffe autologue»	donneur = receveur	le patient lui-même (intra-buccal ou extra-buccal)
Allogreffe ou «homogreffe»	le donneur diffère du receveur mais fait partie de la même espèce	humaine (donneur d'organe)
Xénogreffe ou «hétérogreffe»	le donneur et le receveur font partie d'espèces différentes	bovine ou corallienne
Implant alloplastique ou «greffe d'os synthétique»	«greffe» synthétique	matériau de fabrication artificielle



Le comblement sinusien avec greffe osseuse autogène en inlay est, dans cette situation clinique, indispensable pour la pose d'implants

Figure07[20]-[23]

6.1.2-Allogreffe :

Les allogreffes sont des tissus osseux **d'origine humaine** issus d'os longs prélevés sur des sujets vivants lors d'interventions chirurgicales. (Principalement des têtes fémorales) dans le cadre de mise en place de prothèses orthopédiques ou sur des sujets morts (dans les 24 heures après le décès). Elles n'exigent donc pas une éventuelle deuxième intervention chirurgicale chez le même patient. Indiqué lorsque la perte de substance est très importante ou encore chez les sujets âgés, compte tenu de la qualité de leur tissu. Selon SEPE et coll. (1978), les allogreffes ont été utilisées avec succès depuis 1881. Leur emploi (à partir de banques d'os) dans des poches parodontales humaines a été documenté, probablement pour la première fois, en 1957 avec un succès défini comme «satisfaisant».[18]

-contrairement à la greffe autogène, l'allogreffe ne contient pas de cellules osseuses vivantes, n'assurant qu'une ostéo-conduction et demande donc une période plus longue pour la phase de régénération osseuse [23]

Pour les allogreffes fraîches, la possibilité de transmission d'agent pathogène ne peut être écartée, ce qui contre-indique leur utilisation. Le risque de transmission du virus VIH a ainsi été évalué pour une allogreffe d'os frais à 1/1.670.000, la congélation le réduisant à 1/1.800.000 [13] donc l'utilisation des allogreffes demande une préparation adéquate (stérilisation complémentaire) pour réduire les risques de transmission virale, bactérienne ou d'agents non conventionnels [02]-[19]-[31]

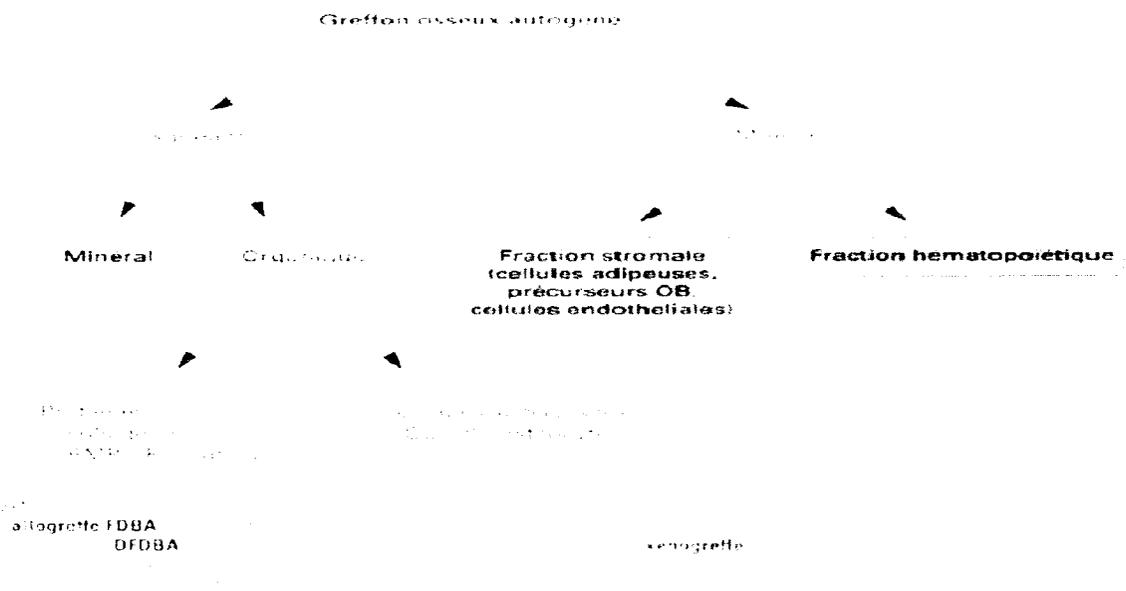
- Pour réduire ces risques, Il est nécessaire d'effectuer :
- Un contrôle médical et social,
- Des tests d'anticorps,
- Des tests antigéniques directs,
- Des tests sérologiques,
- Une culture bactérienne,
- Une autopsie et études de suivi des greffes des donneurs [25]

Par rapport au greffon d'os autogène, les allogreffes subissent tout d'abord un traitement d'élimination de moelle osseuse de façon à les rendre indemnes d'agents infectieux, puis une congélation et une lyophilisation élimination de toute cellule vivante ou la sécurisation virale ou bactérienne et réduisent l'antigénicité du greffon Elles peuvent alors être employées sous cette forme congelée et déshydratée (FDBA), la matrice osseuse servant d'échafaudage et contribuant à l'effet ostéoconducteur. Elles peuvent également subir une déminéralisation qui a pour but d'exposer les protéines d'induction sans cet enlèvement de la partie minérale, le processus d'induction osseuse ne peut pas se produire [30]. Ceci a contribué à une plus grande utilisation des allogreffes sous forme déminéralisée (DFDBA) en espérant un effet ostéoinducteur en plus de l'effet ostéoconducteur [08]-[13].

Le FDBA et le DFDBA ont permis d'obtenir de bons résultats cliniques, en termes de gain d'attache, de réduction de la profondeur des poches et un comblement des défauts intra-osseux. Toutefois, d'un point de vue histologique, une régénération parodontale n'a été identifiée qu'avec le DFDBA [05]



Figure08 Coupes histologiques allogreffes (Dr S. Beal)



[20]-[23]

6.1.3-Xénogreffe :

Les xénogreffes, anciennement appelées hétérogreffes, sont d'origine naturelle et proviennent d'une autre espèce que celle de l'homme. Leur indication réside dans les zones soumises à des contraintes (propriétés mécaniques intéressantes), mais non utilisables pour les grandes pertes de substance. Les xénogreffes offrent donc des propriétés ostéoconductrices en se comportant comme un substrat minéralisé permettant la migration des cellules vasculaires et ostéogéniques au sein de la structure trabéculaire, donc en principe, sans danger de rejet. Par rapport aux allogreffes, les xénogreffes sont plus facilement disponibles et, jusqu'à récemment, étaient considérées comme inaptées à transmettre un éventuel agent infectieux. Toutefois, la découverte des maladies à prions a installé un certain malaise quant à leur utilisation, du moins pour les produits d'origine bovine.

Xénogreffes d'origine bovine

Les matériaux de comblement d'origine bovine se présentent sous forme granulaire ou compacte. [18]. il est considéré comme ne contenant pas de composants organiques et ayant de 60 à 70 % de porosité par unité de volume donc il conserve une structure spatiale osseuse lui conférant ses propriétés ostéoconductrices [05] mais il offre une résorption lente qui peut nuire à la qualité de l'os néoformé [23]. Ce matériau a été utilisé dans le traitement des lésions intra-osseuses par l'élévation du plancher de sinus ainsi qu'associé à la RTG afin de favoriser la formation osseuse autour d'implants ou dans des alvéoles d'extraction.

-Dans une étude clinique récente, cet os issu d'une xénogreffe montrait, à six mois, un gain d'attache, une réduction de la profondeur de poches et un comblement osseux (55,8%) similaires à ceux du DFDBA sur 30 lésions intra-osseuses traitées avec l'un ou l'autre de ces matériaux. [30]

Dans la classification en fonction de leur infectiosité (classification O.M.S.), l'os est classé dans la catégorie IV (pas d'infection détectable). On le trouve sur le marché sous l'appellation **Lubboc®, Oxbone®, Surgibone® et Laddec®**.

Xénogreffes d'origine corallienne:

Le corail est le seul substitut osseux naturel entièrement minéral composé de **carbonate de calcium** (>98%) de formule CaCO_3 , cristallisé sous forme d'aragonite, obtenu à partir de l'exosquelette de corail naturel. Seules trois espèces de coraux, parmi les 2500 répertoriées, répondent de manière précise aux exigences de la chirurgie osseuse. Il s'agit du *Porites*, du *Lobophyllia* et de l'*Acropora*. Le corail naturel est purifié (élimination de la matrice organique) et stérilisé (rayons ionisants β).

Le corail induit une activité biologique spécifique identique à celle du métabolisme de l'os receveur et se comporte presque comme une autogreffe, bien évidemment à condition qu'elle soit stabilisée. Histologiquement, il n'y a aucune interposition fibreuse entre le corail naturel et l'os néoformé donc il est bioactif et biocompatible. Il se résorbe progressivement en particulier grâce à l'action de l'anhydrase carbonique contenue dans les ostéoclastes et simultanément remplacé par de l'os néoformé [04]. Cependant la résorption graduelle dépend de la taille des particules, du site d'implantation, du type d'animal [30]. La néoformation osseuse semblerait apparaître en huit à dix mois chez l'homme.

D'une porosité de 100 à 200 microns, similaire à celles de l'os spongieux [19] qui permet une rapide invasion des cellules de la moelle osseuse et du sang à travers les pores permettant ainsi la néoformation de l'os. Les expérimentations animales ainsi que les essais cliniques humains ont montré que le corail grâce à sa porosité ouverte, est un biomatériau ostéoconducteur [04]. Il est ostéophile favorise l'attraction des cellules ostéoformatrices (ostéoclastes et ostéoblastes).

Sa densité minérale le rend radio-opaque, donnant une image plus contrastée que celle de l'os spongieux ou cortical [04]. Il possède une résistance à la compression importante, mais est fragile et possède une faible résistance à la traction. Récemment, il a été employé comme support de facteurs ostéoinducteurs (BMP) et de facteurs de croissance [19]. Si aucune étude histologique n'a pu mettre en évidence la régénération de l'appareil d'attache dans les défauts intra-osseux parodontaux, les résultats cliniques ont montré des améliorations significatives en terme de réduction de la profondeur de poche, de gain d'attache et de comblement osseux par rapport au débridement seul [05].

-D'une manière générale, l'os xénogène présente un faible risque de transmission (virus, prions), mais non nul. Les traitements consistent en l'élimination des débris cellulaires, la déprotéinisation, la délipidation, l'inactivation des virus et des prions, une stérilisation par irradiation. [19] des conditions aseptiques de prélèvement et de conservation, une mise en quarantaine dans des banques de tissus à -80°C . Les différents modes de stérilisation sont : la chaleur, l'irradiation gamma ou encore la stérilisation à l'oxyde d'éthylène. D'autres moyens tels que la délipidation et la déprotéinisation peuvent être utilisés pour les xénogreffes



Coupe
histologique
xénogreffe
(Bio-Os 8) [20]

Figure09 : coupe histologique de xénogreffes[13]

↳ Principales propriétés des matériaux utilisés dans le cadre des greffes osseuses

Matériau	Contenu	Ostéogénique	Ostéo-inducteur	Ostéo-conducteur
Os autogène	Matrice osseuse Cellules ostéogéniques Facteurs de croissances	--	--	--
Allogreffe	Matrice osseuse Absence de cellules Facteurs de croissances	--	--	--
Xénogreffe	Matrice inorganique minéralisée déspecifiée Absence de cellules Absence de facteurs de croissance	--	--	--
Matériaux synthétiques	Absence de cellules Absence de facteurs de croissance	--	--	--

[13]-[15]-[20]

6.2-Les greffes de matériaux synthétiques (Matériaux alloplastiques) :

Les produits de substitution osseuse d'origine synthétique sont des matériaux Alloplastiques, utilisés seuls ou en association avec des greffes autogène depuis 1960, mais d'abord en parodontologie. Ils représentent une alternative intéressante aux autogreffes, dans le cas de lésions Volumineuses (disponibilité en quantité illimitée dont l'utilisation est souvent limitée par le besoin d'avoir des quantités importantes pour des lésions de grande étendue, dont le comblement ne peut être effectué avec de l'os autogène), et permettent ainsi d'éviter l'existence d'une morbidité attachée au site de prélèvement de la greffe.

Ils sont également intéressants, car ils permettent de résoudre le problème des transmissions de maladies entre donneur et receveur, posé par les allogreffes ou les xénogreffes. Ils sont ainsi mieux acceptés par les patients.

Ces matériaux doivent remplir de multiples critères. Outre la fonction (provisoire) d'espaceur et de stabilisateur hémostatique. La biocompatibilité et la bioactivité endogène sont des conditions essentielles à la vascularisation, l'ostéoconduction et la cicatrisation fonctionnelles. L'interaction avec les tissus récepteurs, c'est-à-dire l'intégration et la cinétique de la résorption sont influencées, non seulement par la composition chimique des matériaux de substitution osseuse, mais aussi par leur macro- et la micro-structure. De ce point de vue les propriétés hydrophiles jouent un rôle primordial [16]

Les matériaux alloplastiques disponibles sont soit résorbables, soit non résorbables. Le « plâtre de Paris », le carbonate de calcium, le phosphate tricalcique et certains polymères se résorbent partiellement ou totalement, ce qui n'est pas toujours le cas des hydroxyapatites denses et poreuses, ni de certains autres polymères et des bioverres présentés sous forme de bloc [09]

Les avantages de ces produits synthétiques

- Absence de contamination.
- Produit de comblement disponible en quantité souhaitée,
- Bonne intégration (mélangé au sang),
- Biocompatibilité,
- Radio-opacité,
- Ostéoinduction (charpente).
- Renforcement des qualités mécaniques du site greffé.
- Absence de second site opératoire, sans les risques inhérents aux prélèvements extra-buccaux.

Les inconvénients

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

- La création d'un long épithélium de jonction (nous pouvons faire observer que les études montrent que les autogreffes ne garantissent pas non plus de façon prédictive une réparation ad integrum),
- La difficulté à stabiliser le biomatériau sous forme de billes,
- La nécessité courante d'une membrane de stabilisation difficile à mettre en place,
- Le phénomène d'ostéoconduction seul, le potentiel de résorption varie selon le matériau, mais elle est toujours incomplète [25]

6.2.1- Céramiques Phospho-Calciques :

Les matériaux en phosphate de calcium sont utilisés depuis de nombreuses années comme substituts osseux grâce à leur composition chimique proche de celle de l'os et à leur grande biocompatibilité.

Parmi ces substituts osseux, on distingue l'hydroxyapatite (HA), proche structurellement des apatites biologiques, le phosphate tricalcique β (β -TCP) ou encore les BCP (biphase calcium phosphates) composés d'un mélange d'HA et de β -TCP qui présentent l'avantage de combiner les propriétés physicochimiques des deux composés. En adaptant les proportions d'HA et de β -TCP, il est possible de contrôler la bioactivité des BCP et donc la cinétique de résorption-substitution osseuse [22]

6.2.1.1-Hydroxyapatites (HA) :

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

Il est maintenant généralement admis que l'hydroxyapatite est pratiquement inerte sous sa forme très dense

L'hydroxyapatite n'est ni « ostéogénique », ni « ostéo-inductrice ».

. L'hydroxyapatite est cependant « ostéophile » ou « ostéoconductrice », comme les greffes d'os autogène dévitalisé ou l'os de banque.

L'hydroxyapatite synthétique agit comme une charpente pour la pénétration des vaisseaux et le dépôt consécutif d'os néoformé. Avec des greffes dévitalisées ou de l'os de banque, le processus de remplacement par de l'os vivant peut être extrêmement lent, car l'os mort doit d'abord être résorbé par l'activité ostéoclastique, puis remplacé par *creeping substitution*. Avec de l'hydroxyapatite dense, il n'y a pas de résorption, mais sous forme macroporeuse, elle agit simplement comme un agent ostéoconducteur qui est intégré dans le tissu osseux néoformé. .[09]-[10]-[11]-[25]

Les hydroxyapatites denses non résorbables :

Plusieurs formes d'hydroxyapatite ont été utilisées expérimentalement et cliniquement. Ces formes sont des blocs de céramique solides, des blocs poreux et des particules solides et poreuses. Les blocs poreux d'hydroxyapatite ont été utilisés pour la reconstruction craniofaciale, mais ils doivent être façonnés avant implantation. Les résultats rapportés ont été plus ou moins favorables. Cette forme dense et solide d'hydroxyapatite ne permet pas, cependant, la pénétration osseuse et est difficile à façonner au moment de la chirurgie.

L'utilisation d'hydroxyapatite sous forme de particules a fait l'objet de nombreuses publications. Ces matériaux consistent en particules irrégulières, poreuses ou les deux à la fois ; elles possèdent des propriétés variables et souvent leur résistance mécanique est faible.

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

Ce sont d'excellents biomatériaux de comblement pour toutes les indications ne nécessitant pas de résorption. Leur utilisation est donc recommandée pour les augmentations de crêtes mais contre-indiquée pour l'implantologie . [09]-[10]-[11]-[25]

Les hydroxyapatites macroporeuses résorbables :

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

Il existe plusieurs noms de spécialité, citons CERAPATITE[®] (associé à Al₂O₃) et DURAPATITE[®]. Plus récemment des produits plus complexes comme BIOAPATITE[®], et BIOSTITE[®] (avec du collagène pour favoriser la croissance cellulaire et des glycosaminoglycanes (GAG) pour piéger des facteurs de croissance) sont devenus des substituts résorbables, grâce à une manipulation cristallographique (traitement thermique). En effet la granulométrie est plus petite que pour les hydroxyapatites denses et cela améliore la résorbabilité.

Les propriétés de ce biomatériau sont l'absence de contamination, matériau semi-résorbable (plus on le tasse, plus il s'émiette et plus il devient résorbable) et amélioration de ces qualités par l'adjonction de collagène ou de GAG. [25]

Propriétés physiques et mécaniques de l'hydroxyapatite [11]

Densité (g/cm ³)	Module d'élasticité (GPa)	Résistance à la compression (MPa)	Résistance à la traction (MPa)	Résistance à la flexion (MPa)
3.05-3.15	80-120	300-900	40-200	100-120

GPa gigapascal MPa mégapascal

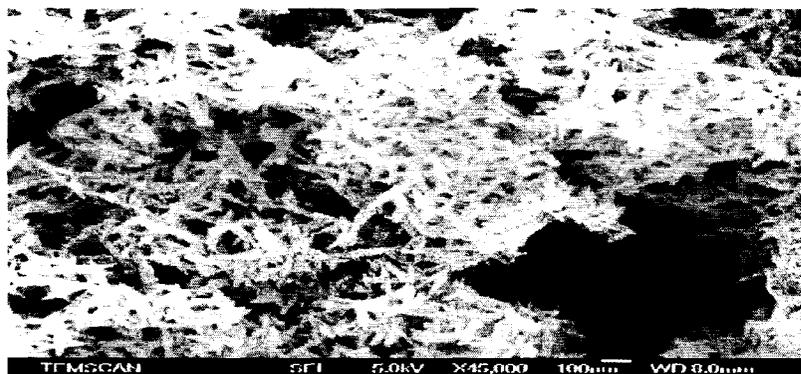


Image microscope électronique à balayage représente les nanoparticules d'hydroxyapatite [26]

Les formes commerciales : CALCITITE[®]-CERAPATITE[®]-INTERPORE 200[®]

6.2.1.2- Les phosphates tricalciques (TCP)

Le phosphate tricalcique présente deux formes cristallines différentes, la forme α et la forme β . La forme α trop soluble n'est pas adaptée à une cinétique de reconstruction tissulaire. Seule la forme β est utilisée en chirurgie osseuse avec succès depuis plus de 30 ans en orthopédie. [10]

Le phosphate tricalcique β , β -Ca₃(PO₄)₂ est une céramique multi-cristalline poreuse composée d'un mélange de poudre de phosphate tricalcique et de poudre de billes de naphalène, de composition chimique le β TCP, bien qu'absent des systèmes vivants, est parfaitement biocompatible. , non toxique, non antigénique, résistant et stable.

Il possède une structure macro et micro poreuse et disparaît des lieux d'implantation par deux processus : biodégradation de la céramique par dissolution des joints de grains du solide et biorésorption des grains de la céramique par phagocytose et dissolution intracellulaire. Il peut ainsi aider la régénération naturelle de l'os et les céramiques macroporeuses peuvent faciliter la croissance des tissus mous et de l'os. [03]-[08]-[09]-[11]-[25]

L'emploi du phosphate tricalcique β permet d'obtenir, en deux semaines, le remplissage des pores interconnectés par du tissu conjonctif, qui est graduellement remplacé par de l'os tandis que commence la résorption de la céramique. Au bout d'environ six semaines, tous les pores occupés au début par du tissu conjonctif sont remplis par du tissu osseux [09]

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

Ses indications se limitent aux comblements de sites extractionnels ou en cas de lésions endodontiques. **Cependant ces faibles propriétés mécaniques rendraient ce matériau inutilisable dans les zones soumises à de fortes charges** [09]-[11]-[25]

En parodontologie, la migration apicale du système d'attache a pour conséquence une destruction du tissu osseux et l'apparition de mobilités à un stade avancé de la maladie. La réparation des séquelles laissées par la pathologie améliore le pronostic dentaire, diminue la mobilité et l'effondrement tissulaire interproximal, dont les répercussions esthétiques sont redoutées.

Les techniques visant à réparer les tissus de soutien de la dent font appel au phosphate tricalcique β tant par ses spécificités que par sa mise en œuvre qui permettent de potentialiser la reformation osseuse. [08]

Son avantage par rapport à l'os autogène est d'éviter les risques d'ankylose rencontrés lors du contact direct os-surface radiculaire, et de diminuer la morbidité de l'intervention en supprimant un site de prélèvement.

Ce matériau a également montré d'excellents résultats en implantologie.

Une récente étude histologique humaine sur des comblements de sinus a mis en évidence la capacité à mettre des implants dans de parfaites conditions dans des sinus comblés au phosphate tricalcique . [08]

Les formes commerciales :

Exemples : SYNTHOGRAFT® , BIOSORB[®] , CALCIRESORB[®] , CEROS[®] , CERASORB[®] , BIOSORB[®] , RTR[®] [11]-[19]-[25]

6.2.1.3-Céramiques biphasées :

L'association de phosphate tricalcique sous forme b (b-TCP) et d'hydroxyapatite dans un rapport massique 40/60 constitue des céramiques phosphocalciques biphasées. partiellement résorbables, ostéoconducteurs et biocompatibles. Elles sont macroporeuses (pores de 400- 600 μm , avec 50 % de macroporosité) et donc aisément colonisables par les cellules osseuses .

Sous réserve d'une indispensable

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

Une bioactivité contrôlée basée sur les différences de résorption hydroxyapatite/TCP peut être obtenue. Une dissolution/résorption plus ou moins rapide peut être également obtenue en fonction de la porosité (macroporosité : de 400 à 600 μm ou microporosité : de 1 à 10 μm) et du caractère intercommunicant des pores. Une proportion de 40 % de b-TCP et 40 % d'hydroxyapatite permet un bon équilibre entre la résorption et l'apposition osseuse.

Ce mécanisme de dissolution/résorption ne peut intervenir qu'en comblement au sein de l'os. En revanche, lorsque le matériau est utilisé en simple apposition, l'enkystement fibreux semble inévitable [09-11-25]

Les produits biphasés les plus nombreux sur le marché se caractérisent par un rapport HA/ β -TCP variable. Il s'agit pour un mélange : de 55 % de HA et 45 % de β -TCP De L'eurocer 400[®], de 60 % De Ha Et De 40 % De B-Tcp De La Triosite[®] Et Du Mbc[®], De 65 % De Ha Et 35 % De B-Tcp Du Ceraform[®], Du Calciresorb 35[®], De La Cerapatite 65[®] Et De L'eurocer 200[®], De 75 % De HA Et 25 % De B-TCP Du BIOCER-Biose[®] Et Du TCH[®]. [Roinet Olivier]

Figure 10: Les céramiques phosphocalciques :poudres et blocs spongieux et corticospongieux[10]



6.2.1.4-Les sulfates de calcium :

Les matériaux à base de sulfate de calcium sont utilisés comme barrière assimilable aux membranes de régénération tissulaire guidée, comme porteur d'un second matériau de comblement ou pour immobiliser un greffon osseux autogène. C'est la céramique de calcium la plus ancienne utilisée dans le domaine dentaire . Le plâtre de Paris, sulfate de calcium hémihydraté $\text{CaSO}_4, 1/2 \text{H}_2\text{O}$, se réhydrate facilement, en suspension aqueuse, pour donner un dihydrate $\text{CaSO}_4, 2 \text{H}_2\text{O}$ (gypse) au cours du phénomène de la prise, correspondant à la croissance anarchique des cristallites de ce dernier . Il est parfaitement biocompatible et sa biorésorption, bien que très rapide, est assez variable (quelques semaines à quelques mois) ; cette variabilité est probablement due à différents états

d'hydratation du solide et à sa microstructure. Il présente de très médiocres qualités mécaniques. Le plâtre de Paris n'est pas ostéoinducteur. L'apport massif de calcium au niveau local ne modifie pas les constantes biologiques chez l'homme. Des études expérimentales et cliniques ont montré que certains antibiotiques associés au ciment sont libérés à des taux supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices des germes habituels des infections osseuses pendant plusieurs semaines ce qui laisse entrevoir la possibilité d'une utilisation dans les pertes de substance osseuse infectée. Ce substitut est disponible sur le marché sous le nom d'OSTEOSET*

Autres céramiques à base de calcium

Céramiques à base de carbonate de calcium : Le carbonate de calcium (aragonite) ne semble pas indiqué comme substitut osseux car il est rapidement résorbé et remplacé, non pas seulement par de l'os néoformé, mais surtout par du tissu ressemblant au collagène non minéralisé et pauvre en cellules

Céramiques à base d'aluminate de calcium : De nombreuses céramiques d'aluminate de calcium ont été testées pour des applications en chirurgie orthopédique ou maxillofaciale. Elles sont désignées par l'acronyme alcap : aluminium, calcium, pentoxyde de phosphore. Cependant, les préoccupations récentes relatives aux effets toxiques de l'aluminium (libéré sous forme d'ions Al^{+++}) ont freiné les recherches sur ce type de céramiques.

6.2.2 Les POLYMERES :

Les polymères sont composés de longues chaînes formées par la répétition d'un motif élémentaire, le monomère [12] Les monomères sont liés entre eux par des liaisons de covalence qui assurent la stabilité du polymère [09]-[12]-[17]

De manière générale, les polymères sont biocompatibles, ils permettent ainsi aux cellules de proliférer et de se différencier sans engendrer de réactions inflammatoires ou cytotoxiques . Leur caractère biodégradable constitue un atout important en ingénierie tissulaire osseuse[10]. Les polymères sont utilisés également comme des systèmes de délivrance de molécules bioactives ou encore comme des matrices permettant le transport de cellules et la néoformation d'un tissu [10]

Les polymères peuvent être d'origine naturelle comme l'amidon, la chitine ou la cellulose, mais aussi d'origine synthétique comme le polyméthylméthacrylate ou le polyéthylène.

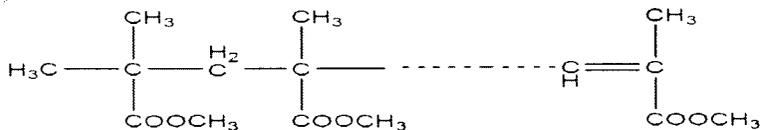
[Anto'Nio J. Salgado] L'avantage des polymères synthétiques est que leur synthèse est contrôlée et leurs mécanismes d'action sont prédictibles et reproductibles [17]

-Il existe deux catégories de polymères utilisés comme matériaux de substitution osseuse en fonction de leur résorption éventuelle dans l'organisme :

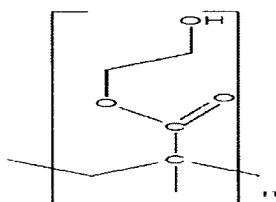
- Les polymères non résorbables : Ce sont les résines acryliques, largement utilisées en prothèse dentaire et en orthopédie mais sont destinées au comblement et il n'y a pas de substitution osseuse. Cependant, il faut citer un matériau :

- Une combinaison de polyméthylméthacrylate (PMMA) et de polyhydroxyéthylméthacrylate (PHEMA) tout combiné à de l'hydroxyde de calcium (HTR-Hard Tissue Replacement).
[09]-[13]-[25]

Exemples : BIOPLANT®, HTR®.



Polyméthylméthacrylate :



Polyhydroxyéthylméthacrylate :

[19]

- Les polymères résorbables Elles sont donc résorbables, et peuvent avoir un intérêt en chirurgie orale. Elles sont utilisées sous forme de suture en chirurgie (VICRYL®), de membranes, ou de matériau de comblement osseux résorbable. Ces polymères sont destinés à interagir avec l'organisme de façon temporaire. Leur intérêt thérapeutique est de participer aux mécanismes de réparation et de disparaître progressivement [09]-[25]. On peut citer un matériau : Des esters aliphatiques englobant une large famille de polymères résorbables qui possèdent deux propriétés particulières : une grande flexibilité de leur configuration et une biodégradation contrôlable. Les plus couramment utilisés sont les polymères acides poly-lactiques et polyglycoliques. [17]

De façon très générale, les avantages des polymères sont les suivants :

- Une bonne stabilité chimique qui explique une excellente résistance à la corrosion, pour de nombreuses applications, que ce soit dans l'environnement biologique, les milieux alimentaires, l'atmosphère... ;
- Une faible densité qui conduit à des produits particulièrement légers ;
- Une mise en forme en règle générale très facile, à relativement basse température, rendant possible la fabrication économique de pièces de formes complexes pouvant intégrer plusieurs fonctions ;
- La facilité et la diversité de conditionnement (fluides plus ou moins visqueux, pâtes, fibres tissées ou non, mousses, solides) ;
- et enfin certaines analogies avec les structures biologiques [12]

6.2.3- Les BIOVERRES :

Les bioverres ont une composition chimique très semblable à celle du tissu osseux dont la composition de base est dans le système : SiO₂-CaO-Na₂O-P₂O₅ ou SiO₂-CaO-P₂O₅. [09] se présentent sous forme de granules et sont utilisés en particulier en orthodontie pour leurs qualités de résorption et de substitution osseuse supérieures aux hydroxyapatites. [Charlotte Lalande] ces verres, dont les propriétés de liaison aux tissus vivants ont été découvertes par Hench et al en 1971, ont une composition pondérale (en %) du type : Na₂O : 24,5 ; CaO : 24,5 ; SiO₂ : 45 ; P₂O₅ [09]-[11]-[25]

Les verres bioactifs les plus étudiés et utilisés sont composés principalement d'oxydes de silicium, de sodium, de calcium et de phosphore. Ces matériaux présentent une importante bioactivité due à des réactions de surface du bioverre et des échanges ioniques avec les fluides biologiques. La cinétique de formation de la couche bioactive a été décrite après immersion du bioverre dans une solution physiologique à 37° (pH de 7,8), ne contenant ni calcium ni

phosphate. [09]. La bioactivité du bioverre lui confère des propriétés d'ostéoconduction, d'ostéostimulation et de résorption [10] et permettant leur liaison aussi bien avec les tissus mous qu'avec les tissus durs. et induisent une formation osseuse rapide et réalisent une barrière retardant la migration épithéliale [19]

L'inconvénient est qu'ils ne peuvent être utilisés dans des conditions impliquant une mise en charge en raison de la faiblesse de leurs propriétés mécaniques [11]

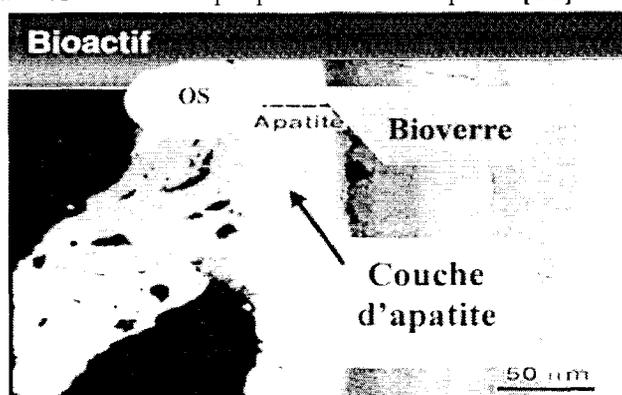


Figure 11: bioverre, matériau bioactif [09]

Les formes commerciales : Perioglass®-Biogran®

Les deux bioverres du marché [13]

	PerioGlas®	Biogran®
Présentation	Boîte de 6 doses en cupules avec granules de 90 à 710µm Seringue	Granules de 300 à 355µm
Fabricant	US Biomaterials	Orthovita
Distributeur	Sunstar - Medicadent	3 i
Indications revendiquées par le fabricant	Défauts osseux parodontaux Augmentation de crêtes Comblement alvéolaire En per-implantaire Comblement de sinus	Défauts osseux parodontaux Augmentation de crêtes Comblement alvéolaire En per-implantaire Comblement de sinus

6.2.4-Les matériaux injectables :

Des substituts osseux injectables ont été proposés afin d'améliorer le comportement biologique et d'élargir la gamme des applications de biomatériaux à base de phosphate de calcium. Des ciments ont été d'abord développés et plusieurs d'entre eux sont déjà disponibles sur le marché ; on les appelle les « ciments hydrauliques phosphocalciques ». En chirurgie orthopédique, les ciments sont utilisés pour combler des défauts osseux. Cependant, les interventions par voies ouvertes sont lourdes. Elles nécessitent l'hospitalisation et une période de convalescence du patient pendant des durées prolongées. C'est pourquoi, lorsque cela est possible, des techniques chirurgicales nouvelles et moins

invasives sont privilégiées [28] .donc Ils sont très intéressants, d'une part par leurs propriétés d'injectabilité et mouillabilité qui facilitent leur utilisation dans les opérations chirurgicales et d'autre part par leur bioactivité qui favorise la reconstitution osseuse. Les ciments phosphocalciques sont capables de prendre rapidement pour conduire à des matériaux relativement durs, biocompatibles et qui, une fois implantés dans le corps humain, sont remplacés graduellement par du tissu osseux néoformé.

Les formes commerciales : Vitalos®- ChronOs Inject® (pour l'instant les seuls utilisés en odontologie).

6.2.5-Les matériaux composites :

De très nombreux composites ont été étudiés expérimentalement, mais la plupart n'ont guère dépassé le stade du laboratoire. Leur réalisation a pour but de renforcer :

- soit des céramiques à base de phosphates de calcium .
- soit des verres ou vitrocéramiques . [12]

Ils sont composés de deux parties :

- Inorganique : phase phospho-calcique : hydroxyapatite, β -TCP, phosphate de calcium Ca₃P₂O₈
- Organique : collagène, chondroïtine sulfate, peptides, copolymère polyester lactique – glycérol méthyl-4 hydroxybenzoate...

Biocompatibles, ils possèdent des propriétés biomécaniques intéressantes. Leur potentiel d'ostéoconduction est variable selon les procédés de préparation. Leur indication réside dans les zones soumises à contraintes mais peu étendues. Le risque de contamination est limité .

Ils ont deux origines :

- Origine synthétique : PEPGENR
- Origine bovine et/ou porcine : BIOSTITER, BIO-OSSR COLLAGEN, RTRR, CALCIRESORB-COLLAGEN™, CERAPATITE-COLLAGEN™, COLLAPAT R, COLLAGRAFT R...[19]

-Ces matériaux composites vont regrouper différentes associations de matériaux :

- Association de tissu naturel et de biomatériaux synthétiques : En dehors des mélanges extemporanés de tissus vivants, comme l'os autogène, avec des biomatériaux, le collagène est probablement le tissu le plus employé pour ce genre d'association. Un grand nombre de spécialités commercialisées utilisent le collagène comme par exemple la Biostite® ou les éponges Cérapatite-Collagène®

- Association de différents matériaux synthétiques : Association de phosphates de calcium.

Dans ce type d'association nous retrouvons des matériaux contenant à la fois de l'hydroxyapatite et du phosphate tricalcique comme la Triosite® (60% HA + 40% TCP).

- Association à base de collagène : Une large gamme de produits allie le collagène à l'HA ou au TCP. Nous pouvons citer parmi eux, les Cérapatite-Collagène®, l'Alveoform® et la Biostite® pour ceux qui font appel à l'HA. Le Calcirésorb-Collagène® qui lui contient du TCP.

- Association à base de polymères : Les polymères résorbables servent aussi de support aux phosphates de calcium quand ils sont « chargés » par des particules d'HA ou de TCP.

Parmi les polymères non résorbables, deux types de produits sont proposés : une association à base de PMMA et HEMA avec l'hydroxyde de calcium (HTR®) et des

associations à base de PTFE (Proplast®). Le polymère HTR® dans sa forme de granules se présente sous la forme d'une coque sphérique formée de HEMA poreux enduit de PMMA et de Ca(OH)₂. Il est rendu radioopaque par le sulfate de baryum. La gamme des Proplasts® associe le PTFE au carbone ou à l'oxyde d'aluminium ou à l'hydroxyapatite. Ces composés donnent des blocs préformés pour la chirurgie maxillo-faciale. [09]

7-Le marché actuel des biomatériaux :

7.1 Les biomatériaux du marché : Le marché actuel des biomatériaux, est en perpétuelle évolution avec l'arrivée de nouveaux produits. Ces changements et nouveautés troublent les praticiens.

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

La formation initiale des praticiens ne leur permet pas de choisir avec discernement le bon substitut osseux, ce choix se fera alors par conseil avisé de spécialistes. Quelle est alors la démarche des chirurgiens-dentistes ? --

Les premiers praticiens ont d'abord été se servir des biomatériaux utilisés par les chirurgiens orthopédistes, qui restent les détenteurs du monopole des greffes osseuses. Ils sont les seuls à pouvoir aujourd'hui organiser les plus grands congrès traitant exclusivement de biomatériaux. En France la SOFCOT (SOciété Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique) est très active grâce à son congrès annuel. Une autre source d'informations scientifiques très précieuse et renommée est le catalogue GESTO (association pour l'étude des Greffes Et Substituts Tissulaires Orthopédiques de l'appareil locomoteur). .

Les membres de cette association éditent un catalogue très complet où nous pouvons trouver une classification avec les principaux noms de spécialités de biomatériaux appliqués à l'orthopédie ainsi que leurs formules physicochimiques, leurs caractéristiques, leurs formes commerciales, les études cliniques, et quelques photos. Les experts chargés d'élaborer ce catalogue considèrent qu'il existe quatre grandes catégories de biomatériaux dans la famille des céramiques de phosphate de calcium : les phosphates tricalciques, les hydroxyapatites de synthèse, les hydroxyapatites biologiques et les substituts biphasés. Puis ils mentionnent la famille des xéno greffes et une autre famille regroupant les autres substituts (collagène, corail...). Nous noterons que le BIO-OSS® est classé parmi les xéno greffes, bien que sa structure soit celle d'hydroxyapatite suite à un traitement thermique de céramisation.

Nous pouvons toutefois signaler que L'EAO (European Association for Osseointegration) a organisé son dernier colloque à Paris, avec le soutien de la société française de parodontologie et d'implantologie orale. Nous pouvons aussi citer l'European Society of Biomechanics qui est une société composée d'environ 500 membres et qui a pour but de promouvoir la recherche des sciences biomécaniques. Il aura fallu attendre 1993 puis 1999, pour que MUSTER et coll. fassent paraître dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale une liste des biomatériaux de comblement implantables recensés pour la chirurgie orale. Les recommandations de certains substituts osseux faites par le ministère de la santé sont aussi récentes, elles datent des années 2000. [25]

Nous proposons le tableau ci-dessous qui a été élaboré par la CNEDIMTS le 06 mars 2012 afin d'avoir une idée générale sur le marché européen.

Substituts osseux d'origine synthétique			
Fabricants / Distributeurs	Références	Composition	Types d'implants
CERAVER	CERAPLAST CMT	Sulfate de calcium	Poudre
BIOMET	CALCIBON	Phosphate de calcium	Poudre
SYNTHES	NORIAN CHRONOS INJECT		
TEKNIMED	CEMENTEK		
FH ORTHOPEDICS	OSTIBONE		Pâte
MEDTRONIC	NANOSTIM		

Tableau represente les substituts osseux d'origine synthétique [29]

Tableau représente les substituts osseux issus de dérivés d'origine animale [29]

Substituts osseux issus de dérivés d'origine animale			
Fabricants / Distributeurs	Références	Origine	Type d'implants
BIOLAND	OXBONE/ISOBONE OXBONE CMF OXBONE NEURO	bovine	Poudre, lamelles ou copeaux - Géométrique - Anatomique - Sur mesure
BIOMET MERK	ENDO BON ENDO BON EVO		
EDWARD GEISTLICH	BIO-OSS ORTHOSS		
STRYKER	PYROST		
DEPUY	HEALOS		
OST DEVELOPPEMENT	LUBBOC ISOBONE 2		
INOTEB	BIOCORAL	corallienne	Obturateurs à ciment centro-médullaire
INTERPORE INTERNATIONAL	PRO OSTEON 200 PRO OSTEON 200 R PRO OSTEON 500 PRO OSTEON 500 R		
SYMATESE	COLLAPAT II	porcine	
BIOLAND	BIOPLUS BIOSTOP G CL STOP IMSET PLUG	porcine	
BIOMET MERCK	COROL R		
BIOTENIC	BIO D		
MEDICALBIOMAT	BIOPLUS		
GROUPE LEPINE	AIR PLUG		
MEDICAL CALCIUM PHOSPHATES	MONOSTOP		
TEKNIMED	MEDULOCK CEMSTOP	bovine	
SCIENCE & MEDECINE	BIOSEM II		
BIOCORAL	BIOCORAL	corallienne	

7.2- Contexte technico-réglementaire en communauté européenne (CE) :

- Marquage CE

Les substituts osseux sont des dispositifs médicaux de classe III.

- Normes

La principale norme homologuée réglementant les substituts osseux concerne les dispositifs utilisés en chirurgie orale et maxillo-faciale

Normes	Date	Titre
NF EN ISO 22794	Décembre 2009	Art dentaire - Matériaux implantables de comblement et de reconstruction osseuse en chirurgie orale et maxillofaciale

En particulier, pour les substituts osseux de dérivés d'origine animale, une série de normes européennes ont permis d'harmoniser les moyens mis en oeuvre par les industriels pour atteindre

l'objectif de sécurité édicté par la directive 93/42/CEE [29]

Substituts osseux issus de dérivés d'origine animale		
Normes	Date	Titre
NF EN ISO 22442-1	Mars 2008	Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 1 : application de la gestion des risques
NF EN ISO 22442-2	Mars 2008	Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 2 : contrôles de l'origine, de la collecte et du traitement
NF EN ISO 22442-3	Mars 2008	Dispositifs médicaux utilisant des tissus animaux et leurs dérivés – Partie 3 : validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus et autres agents responsables d'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST)

- Acte de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM)

Les actes impliquant l'utilisation de substituts osseux sont multiples et varient en fonction de l'indication de comblement.

A titre informatif, la LPPR (version du 14 février 2012) mentionne quelques spécialités chirurgicales concernées par l'utilisation des substituts osseux telles que l'orthopédie, le domaine maxillo-facial, l'ORL et la neurochirurgie.

- Prise en charge actuelle par l'Assurance Maladie

Dans la LPPR, les substituts synthétiques de l'os sont inscrits sous descriptions génériques et noms de marque selon leur composition. La prise en charge de ces implants est assurée dans les cas de comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine

traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux.

Ces indications sont mentionnées dans l'arrêté du 31 octobre 2003, publié au Journal officiel du 18 novembre 2003. Cet arrêté fait suite à l'avis de la Commission en date du 26 mars 2003, fondé sur une analyse de la littérature scientifique et l'avis d'un groupe de travail multidisciplinaire.

Les substituts osseux issus de dérivés d'origine animale sont tous inscrits sur la LPPR sous noms de marque (voir annexe). Aucune spécification technique, ni indication, n'est définie pour la prise en charge des ces implants.

Actuellement, la LPPR distingue les substituts osseux selon leur(s) :

- _ origine (naturelle ou synthétique) ;
- _ composition chimique (carbonate de calcium, phosphate de calcium, sulfate de calcium, polymères, matériaux composites, bioverres...);
- _ caractéristiques techniques (forme poudre, anatomique ou géométrique, pâte, ciment, produit modelable ou injectable...).[29]

8-Perspectives :

Pour avoir une chance d'être largement utilisés en clinique, d'éventuels nouveaux substituts osseux devraient donc répondre, en tout ou en partie, aux lacunes mentionnées :

- _ développer des performances cliniques fiables, au moins aussi bonnes que la greffe d'os autologue (résorbabilité, ostéo-conduction) ;
- _ renforcer la stabilité mécanique du site osseux implanté, en attendant sa reprise par l'os néoformé ;
- _ être simple d'utilisation, si possible sans recours à du matériel complémentaire (membrane...) ;
- _ ne pas grever le prix de l'intervention.

Divers axes de recherche se sont développés pour répondre à ces exigences ; quelques uns sont développés ci-après.[13]

8-1. Matériaux De Comblement Osseux Cimentaires :

Une nouvelle famille de substituts osseux émerge depuis le milieu des années 1980. Ces matériaux consistent en des mélanges de phosphates de calcium avec d'autres sels de calcium peu solubles (sous forme de poudres), qui durcissent après adjonction d'eau. Ces matériaux sont connus sous le nom de « Ciments Hydrauliques Phospho-Calcique » (CHPC).

Plusieurs formulations de tels ciments sont déjà disponibles sur le marché depuis quelques années (Norian SRS®, BoneSource®, Cémentek®, ...) : toutes ces compositions se transforment au durcissement en hydroxyapatite (HAP) raison pour laquelle ils sont appelés « Ciments Hydrauliques Apatitiques » (CHA).

D'autres formulations de CHPC se transforment au durcissement en brushite (DCPD, cf Tableau II), un phosphate de calcium plus soluble que l'HAP dans le plasma sanguin : ce sont les « Ciments Hydrauliques Brushitiques » (CHB) dont la commercialisation est plus récente

Réactions chimiques :

Une fois mélangés à l'eau, les constituants initiaux des CHPC se dissolvent progressivement tandis que précipite un phosphate de calcium moins soluble (HAP ou DCPD, selon les cas). L'envahissement de la pâte de ciment par les microcristaux du précipité lui confère progressivement rigidité et stabilité mécanique.

_ Ciments apatitiques : plusieurs variantes existent pour ces produits. Le ciment Bone-Source® consiste en un mélange de poudre de TTCP et de DCPA ; celles-ci sont mélangées avec une solution tamponnée à pH 7,2 (tampon phosphate) pour former une pâte assez épaisse qui fait prise après environ 20 minutes. La conversion en HAP et le durcissement complet sont obtenus en quelques heures à 37°C.

Le ciment Norian SRS® consiste en un mélange de poudres de α -TCP, de MCPM et de calcite ; ce mélange est malaxé avec une solution aqueuse tamponnée pour former une pâte assez épaisse qui fait prise en 10 à 20 minutes ; le durcissement complet est obtenu en quelques heures à 37°C, suite à la transformation de la pâte en hydroxyapatite carbonatée déficiente en calcium.

Le ciment Cementek® consiste en un mélange de poudres de TTCP, de MCPM et de α -TCP en proportions adéquates pour obtenir de l'HAP à la fin de la transformation du produit. Ces

poudres sont gâchées avec une solution aqueuse tamponnée incorporant un plastifiant (glycérophosphate de sodium). La prise commence environ 10 à 20 minutes après la préparation de la pâte, le durcissement complet étant obtenu après quelques heures à 37°C.

_ Ciments brushitiques : les quelques produits actuellement sur le marché ont pour base un mélange de α -TCP et de MCPM ; ces réactions à l'état de poudre sont mélangés à une solution aqueuse pouvant contenir divers additifs pour ralentir la prise et améliorer la consistance de la pâte (sulfate de calcium, pyrophosphate de sodium, polysaccharides...). Le délai de prise varie entre quelques minutes et 20 à 30 minutes selon le dosage des ralentisseurs de prise, le durcissement complet survenant après un délai de 20 minutes à quelques heures à 37°C. [13]

Présentation :

Les produits actuellement sur le marché se présentent généralement sous la forme d'une dose de poudre à mélanger avec une dose de liquide de gâchage (solution aqueuse tamponnée, contenant d'éventuels additifs pour contrôler la consistance de la pâte et de la vitesse de prise). ChronOS InjectTM, VitalOs[®]).[13]

La présentation de certains produits est plus élaborée : ainsi, le Norian SRS[®] est présenté dans une poche plastique dans laquelle la poudre est séparée du liquide par un opercule brisé au moment de l'emploi ; la préparation du ciment est faite au moyen d'un appareil spécial vendu par le fabricant. Plus récemment, est apparu sur le marché un ciment brushitique se présentant sous la forme de deux pâtes prêtes à l'emploi, conditionnées dans une double seringue jetable équipée d'un embout mélangeur (VitalOs[®]) : le mélange des pâtes a lieu spontanément dans l'embout mélangeur au moment de l'expulsion du produit et requiert donc un minimum de manipulation.

Mise en oeuvre :

A l'exception des ciments Norian SRS[®] et VitalOs[®], les CHPC actuellement sur le marché sont préparés à la main au moment de l'emploi. Pour obtenir un bon résultat, la mise en oeuvre de ces produits exige le respect scrupuleux d'un protocole très précis. Une fois préparée à la consistance souhaitée, la pâte de ciment peut être directement mise en place à l'aide d'une spatule. En cas de mise en place par injection, tous les produits, sauf VitalOs[®], doivent être chargés au préalable dans une seringue tant que la pâte est encore liquide, ce qui laisse en général peu de temps pour l'opération de mise en place.

Propriétés :

En général, les pâtes de CHPC ne peuvent être travaillées que quelques minutes après leur préparation. Il est important de les laisser reposer jusqu'au durcissement final qui peut prendre entre 20 minutes et quelques heures. Le phénomène de durcissement a lieu pratiquement sans échauffement. Après durcissement, les CHPC présentent une résistance mécanique en compression proche de celle de l'os spongieux (5 à 20 MPa)

Comportement biologique :

Des observations histologiques réalisées sur divers modèles animaux montrent que la résorption des CHPC est un processus cellulaire impliquant l'intervention de macrophages et d'ostéoclastes, suivie de l'apposition de tissu osseux selon un processus très proche du remodelage osseux. Les ciments hydrauliques apatitiques (CHA) étant les moins solubles des

CHPC dans les liquides physiologiques, il n'est pas étonnant que leur délai de résorption soit très long (6 à 18 mois). Par contre, la résorption d'implants en CHB est plus rapide : le remplacement complet de l'os nouveau a été observé en moins de 7 mois après implantation de CHB chez le chien et en moins de 4 mois chez le lapin.

Utilisations Cliniques :

A l'exception du ciment VitalOs®, les CHPC actuellement sur le marché sont dédiés à la reconstruction et l'augmentation osseuse en chirurgie orthopédique, en traumatologie et en chirurgie crânio-faciale, applications pour lesquelles elles ont reçu les approbations réglementaires nécessaires (marquage CE, approbation de la Food and Drug Administration (FDA)). Toutefois, les notices des fabricants mentionnent souvent la possibilité de leur utilisation en chirurgie dentaire, sans fonder cette revendication sur des expérimentations cliniques spécifiques.

Perspectives :

Les caractéristiques d'utilisation et les performances des CHPC en font une nouvelle famille de matériaux très prometteurs pour la reconstruction osseuse. Ces ciments peuvent être préparés sous forme injectable, ce qui permet de les implanter par des techniques mini-invasives. Certaines formulations capables de vectoriser des substances médicamenteuses pourraient trouver une utilisation dans certains traitements. On peut également envisager d'utiliser les CHPC pour la reconstruction de la crête alvéolaire, voire pour le scellement précoce d'implants.[13]

8-2. La Bio-Ingénierie De La Régénération Du Tissu Osseux :

La technique de référence en matière de comblement osseux est l'autogreffe. Les propriétés d'ostéo-induction de l'autogreffe sont liées à la présence de cellule ostéogènes et de facteurs de croissance tels que les *bone morphogenic protein* «BMP». Les substituts osseux utilisés actuellement servent simplement de support passif à la cicatrisation osseuse car ils ne possèdent pas d'élément biologique ostéo-inducteur.

L'absence d'ostéo-induction est une limite majeure dès lors que l'on veut utiliser ces produits pour traiter des défauts de volume important. De nombreuses recherches sont en cours afin de développer des matériaux qui posséderaient les propriétés de l'autogreffe sans en avoir les inconvénients (quantité limitée, morbidité du site donneur). Deux stratégies sont actuellement développées : la première consiste à utiliser des facteurs de croissance (BMP) et la deuxième à « cellulariser » le matériau avec des cellules ostéogéniques.

Utilisation de facteurs ostéo-inducteurs (BMP) :

Les BMP sont des cytokines qui induisent la transformation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes. Le problème majeur de l'utilisation de ces facteurs est lié au choix du vecteur.

L'ensemble des matériaux de substitution osseuse a été proposé comme support de facteurs de croissance mais aucun ne s'est révélé optimal. En effet, de nombreux problèmes ne sont pas

résolus : élimination, libération continue à dose thérapeutique des facteurs pendant une période suffisante. Pour s'affranchir de ces difficultés, des expérimentations de thérapie génique sont en cours. Elles consistent à incorporer un transgène ex vivo ou directement in situ. Les cellules transgéniques produisent alors des BMP, sans que l'on puisse pour autant contrôler la quantité de facteur délivré. Même si des études cliniques multicentriques sont encore nécessaires pour préciser les indications et les modalités d'utilisation de ces facteurs, récemment, la FDA a donné son accord pour l'utilisation de BMP-2 dans les fusions intersomatiques lombaires ; aux Etats- Unis et en Europe une AMM a été accordé à la BMP-7 pour le traitement des fractures non consolidées du tibia en cas d'échec de l'autogreffe. Il semble que, outre le manque de recul clinique, le principal élément limitant l'utilisation de ces facteurs soit leur coût financier.

Utilisation de cellules ostéogéniques :

L'objectif de cette stratégie est de développer des substituts osseux bio-artificiels associant des cellules souches mésenchymateuses autologues plus ou moins différenciées à un matériau. Les cellules mésenchymateuses sont cultivées in vitro sur une matrice en carbonate ou phosphate de calcium, puis le substitut est placé dans le défaut. Les études chez l'animal ont démontré les propriétés ostéo-inductrices de ces substituts et leur capacité à rétablir la continuité osseuse au niveau de défaut osseux de 25 mm sur le métastase de mouton. Actuellement, la pertinence clinique et la sécurité de tels substituts restent à démontrer.

8-3. Les Proteines Derivees De La Matrice Amelaire :

Elles sont disponibles sous le nom commercial d'Emdogain® et fabriquées par la firme suédoise Biora. Les protéines dérivées de la matrice amélaire sont conditionnées de manière à pouvoir être injectées in situ à l'aide d'une seringue et constituer ensuite un gel visqueux sur la zone opératoire. Ce gel va se résorber naturellement pendant la phase de cicatrisation, laissant un résidu de protéines sur la surface radiculaire débridée. Au contact de cette surface cimentaire dentinaire, les dérivés de la matrice amélaire sont adsorbés et forment une couche superficielles insoluble qui se maintient en place environ deux semaines pendant lesquelles ils vont stimuler le recrutement de cellules indifférenciées à potentiel cimentoblastique.

Ces dérivés vont également jouer un rôle d'obstacle empêchant la migration épithéliale le long de la racine avant de disparaître par dégradation enzymatique.

A la différence du concept de régénération tissulaire guidée où les membranes parodontales vont permettre de moduler la cinétique de cicatrisation des différents tissus parodontaux, la régénération induite par les protéines dérivées de la matrice amélaire résulte d'interactions matrice-cellules.

Les études cliniques existantes semblent démontrer une efficacité supérieure de l'Emdogain® en terme de gain d'attache par rapport au simple débridement chirurgical. Toutefois ces études sont limitées par le faible nombre de sites traités. D'autres études sont encore nécessaire, tant pour la compréhension des mécanismes précis de cicatrisation que pour l'évaluation clinique à moyen et long terme.

8-4. Conception Assistee Par Ordinateur

La réhabilitation des pertes osseuses maxillo-faciale et buccale de grande étendue est un problème difficile à résoudre. En particulier la greffe osseuse autogène ou les substituts osseux sont difficiles à ajuster parfaitement à la forme du défaut pendant l'intervention et une contamination bactérienne provenant des cavités buccale et nasale est toujours possible. Ces deux facteurs d'échec sont étroitement liés à la mauvaise adaptation mécanique du greffon qui, par ces mouvements, favorise la pénétration bactérienne et induit une formation osseuse incomplète ou inadaptée.

Des industriels commercialisent des blocs de comblements osseux préformés par ordinateur. D'après les données morphologiques du défaut osseux, une pièce est taillée par ordinateur à la forme exacte du défaut suivant les instructions du chirurgien. Cette pièce osseuse est usinée dans un bloc de céramique de type hydroxyapatite de grande porosité. La forme du défaut à combler est obtenue par tomographie numérisée. Actuellement ce système est uniquement utilisé en chirurgie maxillo-faciale et en ORL en raison de son coût important [13]

9-Les risques liés à l'usage des biomatériaux :

9-1 Les risques biologiques :

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

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

Depuis 1996, les dispositifs médicaux, qui comportent des produits d'origine bovine, ne peuvent être importés, mis sur le marché, mis en service ou utilisés dans le cadre d'investigations cliniques, que s'ils figurent sur une liste établie par le Ministre chargé de la Santé. Cette liste est périodiquement actualisée.

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

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

Une directive européenne classe les différents tissus selon leur infectivité potentielle. L'os appartient à la catégorie 4, c'est-à-dire à celle présentant le plus faible risque d'infectivité. Les prélèvements qui doivent faire l'objet d'une parfaite traçabilité se font sur des animaux provenant de régions d'élevage indemnes d'E.S.B. Les animaux subissent un contrôle vétérinaire rigoureux car ils sont également destinés à la consommation.

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

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

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

9-1-1 -Risques immunologiques :

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

9-1-2 -Risques infectieux :

Deux approches sont possibles pour l'évaluation du risque infectieux des **allogreffes** dans le cadre de leur utilisation de comblements des pertes osseuses. Dans le premier cas, il s'agit d'analyser les séries de cas publiés dans la littérature ou des cas déclarés par les organismes de la matériovigilance. Dans le deuxième cas, il s'agit d'évaluer le potentiel infectieux des greffons[25]

10-Conclusion :

Malgré de nombreuses années d'utilisation des matériaux de substitution osseuse et une multiplicité de produits, le matériau idéal n'existe toujours pas.

De nos jours une résorption osseuse trop importante peut exclure totalement une solution implantaire. Recréer l'os perdu ou résorbé est un souci qui habite les chirurgiens dentistes depuis très longtemps et cette volonté s'est accentuée avec l'implantologie.

L'utilisation de ces matériaux devrait être examinée afin d'évaluer le bénéfice de ces interventions par rapport à leur coût, celui-ci intégrant le prix de ces matériaux, le temps nécessaire à leur mise en place, et les éventuelles complications postopératoires.

Les fabricants développent aujourd'hui des produits synthétiques concurrençant les greffes autogènes et apportent des améliorations de sécurité sanitaire. Les utilisateurs gagnent du temps et simplifient leur pratique en évitant le 2^{ème} site opératoire. Ce dernier élément est très apprécié par le patient qui ne nécessite plus d'hospitalisation contraignante. Les scientifiques veulent quant à eux relever le défi de fabriquer un « os naturel » capable d'ostéo-induction et résistant à toute infection.

Néanmoins nous avons pu noter une certaine disparité dans les résultats, et il était difficile d'en faire une synthèse objective pour une indication donnée, les résultats obtenus n'étant malheureusement pas toujours concordants.

Les chirurgiens dentistes disposent actuellement d'un choix important de substituts osseux de nature et d'origine très variées qui possèdent des propriétés différentes. Cependant, pour mieux guider ce choix, il est impératif que ces différents substituts fassent l'objet d'études cliniques les comparant à la greffe autogène, encore considérée aujourd'hui comme la greffe de référence.

Référence bibliographique

1-Anne Gomez-Brouchet- [*Remodelage Osseux : Aspects Biologiques Et Moleculaires*]-
Service D'anatomie Et Cytologie Pathologiques. Chu Rangueil, Toulouse

2-Anto'Nio J. Salgado- Olga P. Coutinho, - Rui L. Reis-[*Bone Tissue Engineering:
State Of The Art And Future Trends*]-Macromoleculaire. Bioscience. 2004, 4, 743-765

3- Bernard Guillaume-[*Simplification De La Greffe Sinusienne : Apport Des β tcp*]-Article

4- Biocoral-[*Questions – Reponses- Substitut Osseux - Carbonate De Calcium*]-

Www.Biocoral.Com-Doc048

5-*Biomateriaux Et Substances Specifiques De La Reconstruction Parodontale*- Université
De Rennes-lien(<http://www.univ-rennes1.fr>)

6-C. Schwartz-[*Bilan De 15 Ans D'utilisation Des Substituts Osseux De Synthèse En
Chirurgie Morthopedique Et En Traumatologie*]-E-Mémoires De l'Académie Nationale De
Chirurgie, 2010, 9 (2) : 76-86

7-Céline Chollet-[*Intérêt De La Maitrise De La Microtopochimie Superficielle Pour
Contrôler Les Interaction Matériaux-Tissus*] -L.'université Bordeaux 1-Ecole Doctorale Des
Sciences Chimiques_Thèse2007-

8-Charles Micheau - Stéphane Kerner - Sébastien Jakmakjian -[*Intérêt Du Phosphate
Tricalcique β En Parodontologie Et En Implantologie*]- Parodontologie Implantologie
Formation Continue-Le Chirurgien-Dentiste De France N° 1308 Du 14 Juin 2007

9-Charline Picaut-[*Apport Des Materiaux De Substitution Osseuse D'origine Synthetique
Dans L'aménagement Des Sites Pre-Implantaires*]- These Pour Le Diplome D'etat De
Docteur En Chirurgie Dentaire -Universite Henri Poincare Nancy I Faculte De Chirurgie
Dentaire Année 2009 N°3148

10- Charlotte Lalande- [*Developpement D'un Nouveau Produit D'ingenierie Tissulaire
Osseuse A Base De Polymeres Et De Cellules Souches Du Tissu Adipeux*]-These 2011-
Biologie Cellulaire Et Physiopathologie- Université Bordeaux Segalen

11- D Muster (I) . JL Vouillot. JH Dubruille-[*Biomatériaux, Biomateriels Et Bio-Ingénierie En Chirurgie Orale Et Maxillofaciale(I)*]- Encyclopédie Médico-Chirurgicale 22-014-F-10

12- D Muster(II) . JL Vouillot. JH Dubruille-[*Biomatériaux, Biomateriels Et Bio-Ingénierie En Chirurgie Orale Et Maxillofaciale (II)*]- Encyclopédie Médico-Chirurgicale-22-014-F-15

13- Ghania Nouraoui- [*Intérêts Des Matériaux De Substitutions Osseuses En Chirurgie Implantaire*]- Thème 2009- Societe Française Des Biomateriaux Et Systemes Implantables

14- G. Guillemain- Dea 1995-[*Biomateriaux Orthopediques*] Recherche Et Reglementations
- Réflexions Bioéthiques

15-Georges Khoury- [*Reconstitution Maxillaire Par Blocs Osseux Allogéniques Et Implants Transitoires*]- Clinic Focus

16- Herbert Fruh-[*Le systeme de régénération-straumann*] -Starget-le magazine pour clients et partenaires de straumann 2- 1- 2011 for dental proffessional.

17-Hervé Oscar NYANGOGA-[*Biomatériaux Et Angiogenèse : Utilisation Dansles Métastases Et La Reconstruction Osseuses*]-Ecole Doctorale Biologie-Sante Nantes-Angers- Spécialité : Physiologie Et Physiopathologie Humaine-Thèse2009-P-38

18-Hrvoje Jambrec Et Giorgio Cimasoni-[*Les Matériaux De Comblement En Parodontie*]- Une Revue De La Littérature-Division De Physiopathologie Buccale Et Parodontie, Section De Médecine Dentaire, Faculté De Médecine, Université De Genève- Tirage A Part De: Acta Med Dent Helv, Vol. 2: 249, 1997

19- J. COLAT-PARROS, F. JORDANA[*Les Substituts Osseux*] - © Université Médicale Virtuelle Francophone

20-J.-F.Tulsane-J.-F.Andreani-[*Réussir Les Greffes Osseuse En Implantologie*]-Livre Quintessence International ; 2005.

- 21- L. Ben Slama- [*Greffes Osseuses Autologues, Allogreffes Et Biomatériaux*]- Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 2005; 106. 3. 133-135 © Masson, Paris, 2005
- 22-L. Obadia à- F. Triaud à- C. Dupas à- P. Pilet à B. Lamy B- J.M. Bouler à, G. Grimandi à -[*Étude Comparative Des Caractéristiques Physicochimiques De Substituts Osseux Phosphocalciques*]- Revue Générale-Itbm-Rbm 26 (2005) 312–318.-Article
- 23- Ludivine Clement-[*L'aménagement Des Defauts Osseux Des Sites Implantaires A L'aide De « Puros® » :Interets Et Indications*]- These Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Chirurgie Dentaire- Année 2011- Université Henri Poincare – Nancy 1 Faculte D'odontologie
- 24- M. Danan. S. Zenou. B. Guez- [*Implantologie Dans Le Plan De Traitement Parodontal*]- 23-330-C-10-Emc
- 25- Roinet Olivier-[*Les Biomatériaux De Substitution Osseuse En Chirurgie Orale*] : Connaissances Actuelles- Unité De Formation Et De Recherche D'odontologie- Université De Nantes- Thèse 2005-]
- 26-Sender Cyril-[*Elaboration Et Etude Des Propriétés Physiques De Nanocomposites Hybrides A Finalité Orthopédique*]-Thèse De Science Et Génie Des Matériaux Anné2008- L'université De Toulouse
- 27- Serge Nataf, Université de Lyon/Hospices Civils de Lyon-[*Histologie*]-cours-<http://histoblog-viabloga.com>
- 28- Solène Tadier-[*Étude Des Propriétés Physico-Chimiques Et Biologiques De Ciments Biomédicaux A Base De Carbonate De Calcium*] :Apport Du Procédé De Co-Broyage-thèse-2009- l'Institut National Polytechnique de Toulouse(Sciences et Génie des Matériaux)
- 29-*Substituts osseux*-revision des categorie homogene de dispositifs medicaux-Note de Cadrage-Adoption par la CNEDiMITS le 06 mars 2012

30- T.Franco Et M.C Jaillard- [*Mécanismes de fonctionnement des matériaux de greffes*]-
article-<http://www.c2i-asso.com> - Collège International d'Implantologie Powered by Mambo
Open Source Generated: 20 March, 2012, 11:55

31-William R. Moore,- Stephen E. Graves- And Gregory I. Bain[‡]-[*Synthetic Bone Graft
Substitutes*]- Review Article-Anz J. Surg. (2001) 71, 354–361

