



Les modèles pré-cliniques de défauts osseux critiques intra oraux : revue systématique de la littérature

Kévin Rouxel

► **To cite this version:**

Kévin Rouxel. Les modèles pré-cliniques de défauts osseux critiques intra oraux : revue systématique de la littérature. Chirurgie. 2017. dumas-01561791

HAL Id: dumas-01561791

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01561791>

Submitted on 13 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques

Année 2017

N°54

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par Kevin ROUXEL

Né le 3 Octobre 1989 à Bordeaux

Le 12 Juin 2017

**Les modèles pré-cliniques de défauts osseux critiques
intra-oraux : revue systématique de la littérature**

Directeur de thèse

Docteur Sylvain CATROS

Membres du Jury

Président	Mr Jean-Christophe FRICAIN	Professeur des Universités
Directeur	Mr Sylvain CATROS	Maître de conférence des Universités
Rapporteur	Mr Benjamin PIPPENGER	Docteur, Institut Straumann
Assesseur	Mme Mathilde FENELON	Assistante Hospitalo-Universitaire

Remerciements

À notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Jean Christophe FRICAIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Chirurgie Buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail une marque de reconnaissance pour vos enseignements et votre pédagogie.

À notre directeur de thèse

Monsieur le Docteur Sylvain CATROS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous section Chirurgie Buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour la rédaction de ce travail. Merci aussi pour les réponses à mes nombreuses questions et sollicitations, j'espère que ce travail reflétera mon investissement et notre collaboration.

À notre rapporteur de thèse

Monsieur le docteur Benjamin PIPPENGER

Chercheur au sein de l'institut Straumann

Je vous remercie d'avoir accepté de m'aider pour ce travail ainsi que pour votre œil extérieur. Je vous remercie aussi d'avoir fait ce trajet important pour venir juger mon travail.

À notre assesseur

Madame le Docteur Mathilde FENELON

Assistante Hospitalo-Universitaire

Sous-section Chirurgie Buccale – Pathologie et thérapeutique 57-02

Je vous remercie pour les conseils donnés lors des années hospitalières et pour votre participation à ma thèse.

À mes parents,

Merci de votre présence, de m'avoir accompagné dans les bons moments et poussé dans les mauvais. Merci pour tous les conseils, les remarques constructives, la confiance que vous m'avez donnée et les expériences que vous m'avez permis de vivre.

Vous êtes des exemples.

À mes sœurs,

Merci pour tous les moments partagés, pour cette fraternité soudée sur laquelle on a pu et on pourra toujours compter.

À Géraldine,

Merci pour tout ce que tu m'apportes, les joies, les sourires, les souvenirs déjà gravés et les nombreux projets futurs. Merci tout simplement pour ce bonheur qui ne fait que commencer.

Merci aussi à ta famille qui m'accueille si souvent et qui me compte comme l'un des leurs.

À l'ensemble de ma famille,

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis toujours. Votre amour et votre soutien ont forgé la personne que je suis aujourd'hui.

À Paul,

Pour tout ce qu'on partage, depuis les pipelettes, la P1 et les études presque ensemble, pour les étés, les sorties et la passion des virages cartes postales.

J'espère que nous resterons toujours aussi proche.

À Lisa,

Merci pour ces courses bordelaises sur les quais, pour le partage, les conseils et malgré la distance de ces dernières années, je suis heureux de te compter dans mes amies indéfectibles.

À PE et PL,

Merci pour l'accompagnement des épreuves traversées dans ces premières années d'études si dures. L'éloignement présent n'efface rien du vécu.

À mes bros dentistes,

Vous vous reconnaitrez, merci pour les cours, TP, bières, WEI, rallyes et soirées partagées, pour ce lien toujours présent et l'envie de le tisser encore plus fort.

Aux membres du CDBN,

Merci pour le savoir et la bonne humeur de tous les jours, j'ai déjà appris énormément et je continue d'apprendre à vos côtés.

Au groupe de Bordelais,

Merci de m'avoir accueilli, de partager tous ces moments en terrasse, les fous rires, les tennis, les plages et j'en passe.

À tous ceux que je ne cite pas mais à qui je pense aussi dans ma première comme dans ma seconde année.

I. Introduction	8
• La cicatrisation osseuse.....	8
○ La cicatrisation osseuse alvéolaire après extraction dentaire :	8
○ La cicatrisation osseuse alvéolaire en présence de biomatériaux :	9
• Les modèles pré-cliniques	10
• Les défauts osseux de taille critique	11
II. Matériels et méthodes	12
• Critères concernant les sujets	12
• Critères concernant les défauts osseux.....	12
• Critères concernant la cicatrisation	12
III. Résultats	14
• 3.1 Chien	14
• 3.2 Rat.....	18
• 3.3 Cochon	21
• 3.4 Autres sujets.....	23
1. Singe	24
2. Lapin.....	24
3. Mouton	25
IV. Discussion.....	27
• Chien	27
• Rat.....	27
• Cochon	28
• Singe	28
• Lapin.....	28
• Mouton	28
V. Conclusion.....	30
VI. Bibliographie.....	31
VII. Annexes.....	36

I. Introduction

- La cicatrisation osseuse

La cicatrisation suit une série de trois étapes bien définies (inflammation aigüe, néoformation tissulaire et remodelage), et chaque étape est nécessaire à la conclusion du processus (1).

La cicatrisation osseuse fait intervenir des cellules qui proviennent de deux grandes lignées :

- la lignée ostéoblastique dont sont issus les ostéoblastes, les cellules bordantes et les ostéocytes et qui dérivent de cellules souches mésenchymateuses.
- La lignée ostéoclastique qui comprend les ostéoclastes et qui dérive de progéniteurs myéloïdes issus de cellules souches hématopoïétiques.

Après extraction dentaire, la cicatrisation osseuse normale aboutit à une résorption du site d'extraction d'un à plusieurs millimètres.

- La cicatrisation osseuse alvéolaire après extraction dentaire :

Trois étapes se suivent au cours de la cicatrisation : une phase inflammatoire, une phase proliférative et une phase de maturation par modelage et remodelage osseux

La phase inflammatoire aboutit à la formation d'un caillot fibrino-plaquettaire dans l'alvéole dentaire. Ce caillot va par la suite être remplacé par du tissu de granulation composé de cellules inflammatoires, de vaisseaux et d'érythrocytes.

Le tissu de granulation est ensuite remplacé lui-même par une matrice fibro-conjonctive (2,3).

La matrice fibro-conjonctive est un tissu riche en cellules mésenchymateuses disposées dans des fibres de collagène et des vaisseaux.

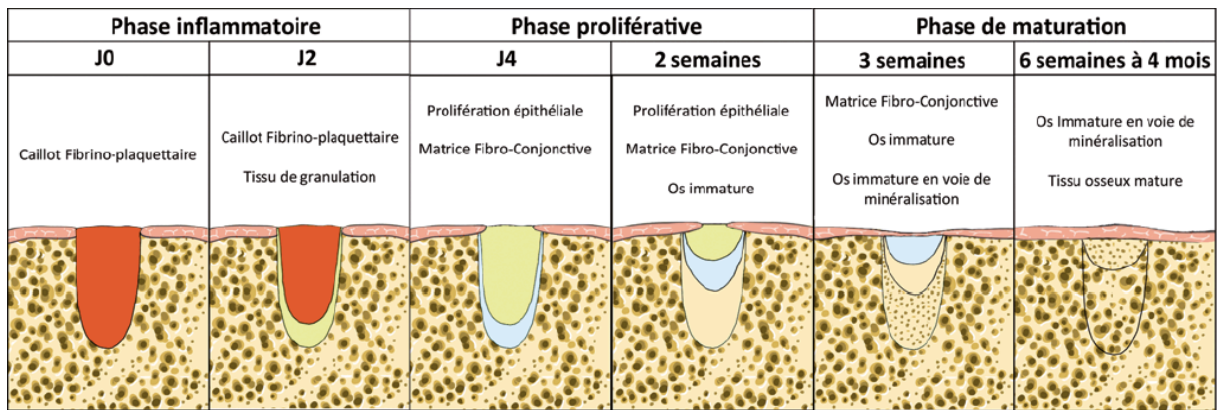


Fig. 1 – Représentation schématique des étapes de cicatrisation osseuse après extraction dentaire (d’après MH Amler (2)).

La phase de maturation commence à la troisième semaine pendant laquelle la matrice fibro-conjonctive se transforme en tissu osseux immature (ostéoïde) qui est ensuite remodelé pour former un tissu osseux mature minéralisé (tissu osseux lamellaire et moelle osseuse) (4).

Le modelage osseux initial intervient rapidement mais le remodelage osseux est long et peut durer jusqu’à plusieurs mois après l’avulsion de la dent (5).

La cicatrisation muqueuse complète survient habituellement après 3 semaines et l’alvéole est comblée par un tissu minéralisé à partir du troisième mois (6).

- La cicatrisation osseuse alvéolaire en présence de biomatériaux :

Quel que soit le matériau utilisé, la cicatrisation osseuse alvéolaire se fera selon un mode proche de l’ossification des os membrane, sans passer par une matrice conjonctive.

Les matériaux utilisés sont intégrés au processus de cicatrisation et résorbés ou non en fonction de leur composition.

La formation osseuse dans les substituts osseux passe par la formation d’un blastème mésenchymateux qui s’ossifie secondairement de façon partielle. Il est fréquent de retrouver du biomatériau noyé dans un tissu fibro-conjonctif (7).

Il est important de noter que la cicatrisation osseuse en chirurgie orale est le plus souvent efficace sans intervention du chirurgien dentiste.

- Les modèles pré-cliniques

Le développement pré-clinique consiste à évaluer *in vivo* dans des systèmes vivants non humains, l'activité d'un médicament candidat issu de phases de recherche préliminaires (8).

Les modèles pré-cliniques sont mis en œuvre sur des animaux. Le recours aux animaux permet de tester les matériaux qui ont déjà été évalués dans des modèles *in vitro* sur un système vivant avant de mettre en place des études humaines. Dans le cadre de l'étude de la régénération osseuse en présence de biomatériaux, les modèles expérimentaux animaux sont le plus souvent des animaux sains chez lesquels on vient reproduire une affection ou une maladie.

Les qualités idéales d'un modèle pré-clinique sont les suivantes:

- **Modèle isomorphique** : le modèle animal doit présenter des symptômes identiques à ceux de la pathologie humaine, malgré les différences anatomiques ou physiologiques
- **Modèle homologue** : la connaissance des mécanismes du modèle et de la pathologie permet une comparaison qui s'affine avec l'utilisation du modèle
- **Modèle prédictif** : la réponse aux traitements du modèle animal doit être similaire à celle de la pathologie humaine (8).

Cela représente les qualités scientifiques des modèles animaux, mais d'autres qualités semblent nécessaires comme la facilité de prise en charge (alimentation, lieu de vie, taille de l'animal), la facilité d'utilisation pour les anesthésies générales ou encore le coût à l'achat et la disponibilité dans les laboratoires.

Les animaux les plus utilisés pour réaliser des études pré-cliniques dans le contexte de la reconstruction osseuse sont les souris, les rats, les chiens, les singes, les cochons, les lapins et les moutons.

Tous ces animaux ont des mécanismes de cicatrisation qui leur sont propres avec des temps de cicatrisation différents.

- Les défauts osseux de taille critique

La cicatrisation osseuse est un phénomène physiologique qui fait suite à une destruction du tissu osseux qui peut avoir une origine infectieuse, tumorale ou traumatique.

Dans certains cas, la cicatrisation naturelle peut être insuffisante pour régénérer l'intégrité du tissu. L'utilisation de biomatériaux de comblement osseux peut alors permettre de combler un défaut et de favoriser la cicatrisation osseuse en son sein. Afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité des biomatériaux, il est nécessaire d'utiliser des modèles pré-cliniques animaux pour valider leur biocompatibilité et leur efficacité avant de débiter des études cliniques humaines.

Les modèles pré-cliniques utilisés pour ces études sont des animaux de différentes espèces sur lesquels les biomatériaux vont être implantés afin de s'assurer de l'innocuité des nouveaux produits arrivant sur le marché mais aussi de leur efficacité.

Cependant, dans le processus de cicatrisation osseuse en présence d'un biomatériau, il est difficile d'isoler le bénéfice éventuel apporté par le matériau, en regard de la cicatrisation naturelle : il est donc nécessaire de « normaliser » ces modèles de réparation *in vivo*.

Ainsi, Schmitz et Hollinger ont introduit la notion de « défaut osseux de taille critique » (9) qui est définie comme « le plus petit défaut osseux sur un site anatomique particulier et un modèle animal donné qui ne cicatrise pas de façon spontanée et totale sur une durée donnée ». Ainsi chaque espèce animale présente des tailles différentes de défauts osseux critiques, et la taille de ces défauts varie selon le site anatomique.

Actuellement, il n'existe pas de consensus précis sur la taille de ces défauts pour la validation de biomatériaux et de méthodes de régénération osseuse en chirurgie orale et maxillo-faciale.

L'objectif de ce travail est de faire une analyse systématique de la littérature afin de référencer les tailles des défauts osseux critiques intra-oraux sur les modèles animaux utilisés dans le cadre d'études pré-cliniques visant à évaluer la cicatrisation osseuse en présence de biomatériaux.

II. Matériels et méthodes

Les informations utilisées proviennent de plusieurs bases de données, principalement « Pubmed » mais aussi « Google scholar » et « Babord+ ».

L'intervalle des recherches se situe entre 1970 et 2016 : En effet, Schmitz et Hollinger ont publié la première synthèse sur les défauts osseux de taille critique en 1985 ce qui nous permet de remonter aux articles ayant fondé la base de réflexion de Schmitz et Hollinger.

Les mots-clés choisis étaient les suivants :

- intraoral critical size (d) defect(s)
- intra oral critical size (d) defect(s)
- maxillofacial critical size (d) defect(s)
- maxillo facial critical size (d) defect(s)
- dog mandibular critical size (d) defect(s)
- monkey mandibular critical size (d) defect(s)
- pig mandibular critical size (d) defect(s)
- rat mandibular critical size (d) defect(s)

Dans chaque article traité, les critères évalués étaient les suivants :

- Critères concernant les sujets
 - i. Nombre d'animaux présents
 - ii. Age des sujets
 - iii. Sexe
 - iv. Poids
- Critères concernant les défauts osseux
 - v. Taille du défaut osseux
 - vi. Forme du défaut osseux
 - vii. Durée de l'étude
- Critères concernant la cicatrisation
 - viii. Cicatrisation du défaut en présence des biomatériaux utilisés

- ix. Validation du défaut osseux du groupe contrôle comme étant de taille critique c'est-à-dire que le défaut créé et observé dans le groupe contrôle des études n'a pas cicatrisé pendant la durée de l'étude

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

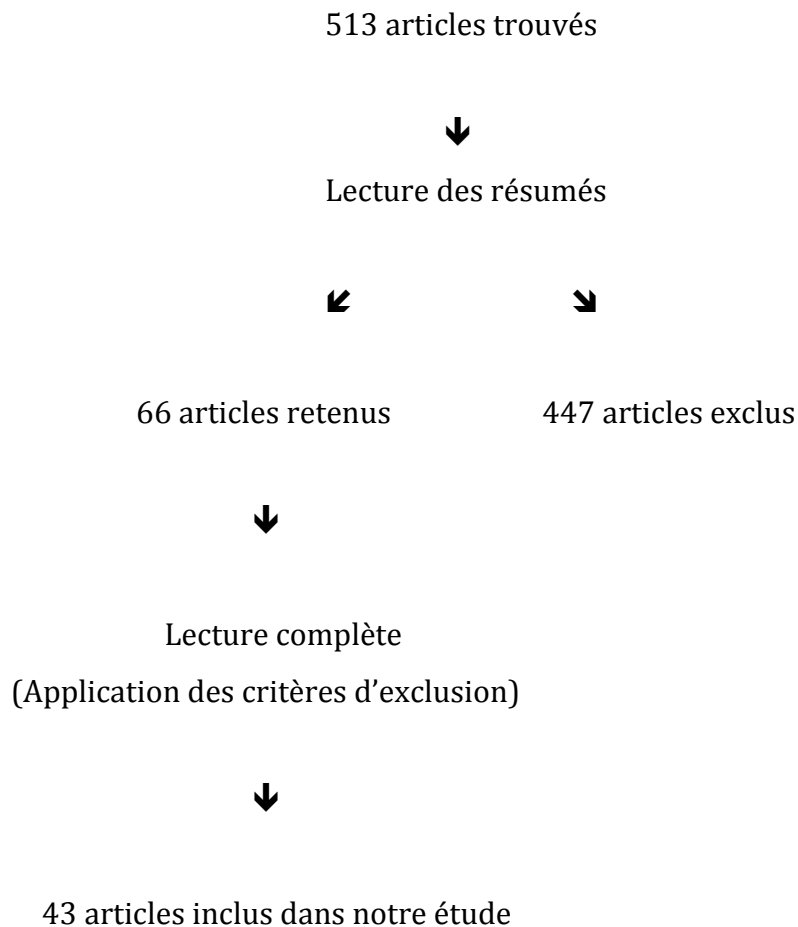
- Utilisation d'un défaut osseux de taille critique
- Présence d'un groupe contrôle
- Modèle de défaut osseux intra-oral
- Langue Française ou Anglaise
- Animaux correspondant à l'étude
- Etude comprise dans la référence temporelle
- Etude provenant de revues scientifiques

Les critères d'exclusions étaient les suivants:

- Sites extra oraux
- Absence de groupe témoin
- Défaut osseux du groupe témoin cicatrisant seul
- Régénération osseuse péri implantaire

Grâce à ces points d'exclusion, la recherche s'est affinée et sur chaque article retenu, les 9 critères étaient relevés et permettaient de former des tableaux récapitulatifs.

III. Résultats



Nous avons donc retenu 43 articles pour les analyses et pour y rechercher les 9 critères d'évaluation cités précédemment.

Les résultats ont été rapportés par espèce.

- 3.1 Chien

Vingt-trois études ont été trouvées concernant les chiens mais 4 ne présentaient pas de groupe contrôle et 3 études utilisaient des implants dentaires. Enfin, dans 4 études, le défaut osseux du groupe contrôle avait cicatrisé.

12 articles étaient donc exploitables.

A. Critères concernant les sujets

- Nombre d'animaux

Un total de 104 chiens étaient compris dans ces études, avec des études présentant 4 chiens jusqu'aux plus importantes ayant 16 chiens.

Les chiens sont des animaux de taille moyenne ce qui implique qu'il faut de l'espace pour les garder. Rares sont les études qui incluent un grand nombre de ces animaux.

- Age

Les âges des animaux variaient, allant de 10 mois jusqu'à 24 mois. Dans les études où l'âge n'était pas précisé, il était indiqué que les animaux étaient adultes. Il était possible d'indiquer un âge moyen qui serait d'approximativement 17 mois ce qui est considéré adulte pour un chien.

- Sexe

8 études sur 12 présentaient des mâles alors qu'une seule étude présentait seulement des femelles. Les 3 études restantes ne précisaient pas le sexe des animaux choisis.

Cela représentait un total de 67 mâles pour 16 femelles et 21 de sexe non précisé.

Certaines études mélangeaient les mâles et femelles alors que leur physiologie n'est pas exactement la même, ce qui a pu influencer sur la cicatrisation.

- Poids

En fonction des races, le poids variait, les plus petits animaux pesaient 9 kilogrammes allant jusqu'à 20 kilogrammes pour quelques études. La grande majorité des animaux se situant aux alentours des 15 kilogrammes.

La race la plus souvent retrouvée dans les études était le Beagle dû à sa taille et à son poids, qualifiés de moyens. Les chiens de taille moyenne étaient utilisés car ils se rapprochaient en taille du modèle humain et il est plus facile au niveau chirurgical d'intervenir sur ces animaux.

B. Critères concernant les défauts osseux

- Taille du défaut

Les tailles des défauts osseux variaient de 4 mm de long sur 5 mm de profondeur jusqu'à des tailles de 60 mm en pleine épaisseur (créant des interruptions complètes dans la mandibule) : une plaque d'ostéosynthèse en titane était alors utilisée.

Certaines études (10–12) avaient pris comme repère d'extraire les deuxième, troisième et quatrième prémolaires puis de créer un défaut de 5 à 6 mm de profondeur pour étalonner leur défaut osseux de taille critique. Pour ces 4 études, que ce soit à 4 ou 8 semaines, les défauts osseux des groupes témoins ne cicatrisaient pas.

Dans les études (13–16), des défauts de 4 millimètres de large sur 5 millimètres de profondeur n'ont pas cicatrisé à 8 semaines ce qui mène à dire que ce type de défaut pourrait être qualifié comme étant critique.

L'étude (17) se concentrait uniquement sur des défauts de résection totale d'une partie de la mandibule en laissant ou non le périoste. Avec persistance du périoste, il fallait des défauts supérieurs à 50 millimètres pour qu'ils ne cicatrisent pas contrairement à des défauts où le périoste était absent, où il fallait des défauts osseux supérieurs à seulement 15 millimètres.

Calhoun et al. (18) fut la première équipe à travailler sur une étude contrôlée chez les chiens en créant des défauts de 15 mm de long mais plus de la moitié des sujets présentaient une union osseuse à 120 jours.

Hjorting-Hansen and Andreasen (19) ont créé des défauts osseux circulaires transcorticaux et ont remarqué que les défauts de 8 mm de diamètres ne cicatrisaient pas mais guérissaient avec du tissu fibreux. Ils ont ainsi déduit que trois facteurs influençaient grandement la cicatrisation osseuse à savoir : la taille du défaut, l'absence d'une ou des deux corticales et enfin l'absence ou non du périoste.

Schmitz et Hollinger n'avaient pas trouvé une taille précise mais considéraient que pour être de taille critique, le défaut osseux devait être plus grand que 20 millimètres.

Le défaut osseux de taille critique n'est pas encore totalement défini chez le chien et on a pu noter l'influence particulière du périoste.

Pour un défaut de type exérèse interruptrice (mandibulectomie partielle), il faudrait un défaut de 60 millimètres de long en présence du périoste et de 15 millimètres de long en l'absence du périoste.

Pour un défaut rectangulaire à 1 mur, il semblerait qu'un défaut validé soit autour des prémolaires et sur une profondeur de 6 millimètres.

- Forme du défaut osseux

La forme de défaut la plus répandue est le rectangle à un mur, laissant des parois osseuses de tous les côtés sauf au niveau supérieur de la mandibule permettant une fermeture muqueuse étanche.

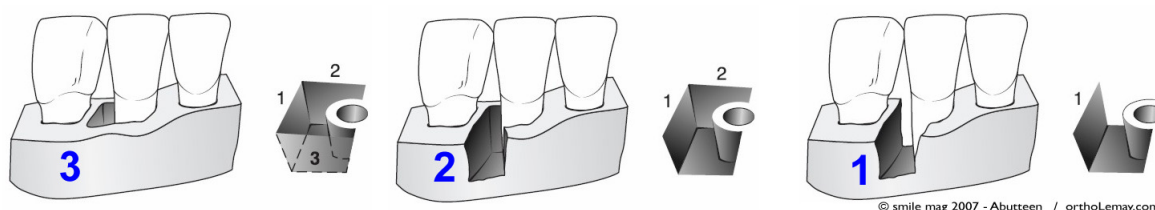


Fig 2 : Schéma explicatif de la forme des défauts osseux (20).

Une seule étude avait créé des mandibulectomies interromptrices obligeant l'utilisation de plaques de titane pour assurer la stabilité des fragments osseux.

Ces défauts pouvant aller jusqu'à 60 millimètres comme dans l'étude (17).

Des études plus anciennes faisaient référence à des défauts circulaires traversant la mandibule de part en part touchant ainsi les deux corticales osseuses.

- Durée de l'étude

Les durées variaient, allant de 4 semaines pour les plus courtes (10) mais jusqu'à 24 semaines pour l'étude la plus longue (17).

7 études sur les 11 incluses s'étaient étalées sur une durée de 8 semaines ce qui semble être la référence du temps de cicatrisation des chiens. Les études plus longues comme l'étude (17) donne plus de chance à la cicatrisation.

Nous pouvons nous poser des questions sur la durée peut-être trop courte des études (10,11) qui n'ont pas laissé assez de temps pour que les défauts puissent cicatriser complètement.

C. Critères concernant la cicatrisation

- Cicatrisation du défaut osseux

La cicatrisation du défaut testé pendant l'étude indiquait si le matériau testé pendant l'étude sur le groupe test s'était montré efficace et avait pu aider à la cicatrisation du défaut créé.

Sur les 12 études, les défauts de 5 études n'ont pas cicatrisé malgré la présence des biomatériaux.

Ces défauts étaient en cours de cicatrisation où ne présentaient qu'une matrice de tissu de granulation.

- Validation de la taille critique du défaut osseux

7 études sur les 23 enregistrées au début avaient décrit que le défaut osseux du groupe témoin avait cicatrisé durant l'étude.

Cela signifiait que la taille du défaut ne pouvait pas être considérée comme critique selon la définition de Schmitz et Hollinger.

Ces études ont de ce fait été exclues des tableaux récapitulatifs.

- 3.2 Rat

22 études avaient été retenues pour les expérimentations menées sur les rats mais plusieurs ont dû être retirées du fait de la présence de critères d'exclusion : 3 études n'avaient pas de groupe contrôle, 5 études présentaient une cicatrisation complète du défaut osseux créé dans le groupe contrôle et enfin une étude avait utilisé des implants.

Une dernière étude (21) avait été enlevée car elle prenait en compte des rats avec de l'hypertension, sujets malades à la physiologie déjà altérée.

Sur les 22 études, 12 ont été validées et les 9 points y ont été recherchés afin de compléter le tableau.

A. Critères concernant les sujets

- Nombre d'animaux

Ces 12 études capitalisaient un total de 741 rats avec une disparité allant de 12 rats pour l'étude (22) mais jusqu'à 344 pour l'étude (23).

Plus l'étude possédait un grand échantillon de sujets, plus on pouvait dire que le défaut osseux était testé et avait donc une grande valeur.

- Age

Les rats utilisés étaient des adultes, allant de 5 semaines (24) à 13 semaines pour les âges connus (25). Seulement 5 études sur les 12 révélaient l'âge de leurs sujets.

- Sexe

8 expérimentations n'avaient travaillé qu'avec des mâles contre seulement 3 études sur les femelles. 2 études n'avaient pas révélé cette information.

- Poids

Le grand nombre de sujets présents dans ces 12 études avait fait varier le poids des rats étudiés mais il semble y avoir une moyenne autour des 300 grammes.

B. Critères concernant les défauts osseux

- Taille du défaut

Certaines études présentaient des défauts « box-type » c'est-à-dire des défauts à 1 mur comme chez les chiens cependant la majorité avait des défauts circulaires.

Sur les 12 études, 10 d'entre elles présentaient des défauts circulaires. 8 études parmi les 10 utilisant des défauts circulaires avaient des défauts de 5 millimètres de diamètre. Ce défaut était alors considéré comme étant de taille critique.

D'après Kaban et Glowacki (26) et Kaban et al (27) repris par Schmitz et Hollinger, le défaut critique chez les rats était de 4 millimètres transcortical (traversant la mandibule) avec absence de cicatrisation à 16 et 24 semaines, ce qui a ensuite été confirmé par l'étude de Saadeh et al (22).

Le défaut osseux de taille critique chez le rat semblerait être accepté avec une valeur de 5 millimètres de diamètre si le défaut traverse la mandibule.

- Forme du défaut osseux

Certaines études présentaient des défauts rectangulaires comme l'étude (24) en créant au niveau des crêtes osseuses des défauts d'une certaine largeur et profondeur.

Cependant, 10 études sur les 12 retenues présentaient des défauts circulaires transcorticaux (traversant l'os de part en part) qui se font dans la grande majorité des cas au niveau de l'angle mandibulaire.

- Durée de l'étude

Les durées variaient de 4 semaines pour les études (28,29) jusqu'à 24 semaines pour l'étude (30).

C. Critères concernant la cicatrisation

- Cicatrisation du défaut osseux

La cicatrisation du défaut malgré l'utilisation des biomatériaux n'était pas toujours effective, ainsi seulement 5 études sur les 12 ont vu le défaut osseux cicatriser complètement durant l'étude.

L'étude (30) qui avait testé des défauts osseux de différentes tailles a vu le défaut de 10 millimètres cubes cicatriser contrairement à celui de 18 millimètres cubes.

Lorsque les défauts ne cicatrisaient pas, les vacuités étaient comblées par du tissu de granulation ainsi que par de l'os spongieux.

Dans les groupes qui cicatrisaient, de l'os lamellaire se développait à partir des bords du défaut osseux.

- Validation de la taille critique du défaut osseux.

Dans les 12 études retenues, le défaut osseux du groupe contrôle devait cicatriser.

(Les 6 études qui ont vu leur défaut osseux du groupe témoin cicatriser n'ont pas été retenues).

Chez les rats, la taille critique des défauts osseux intra oraux semble avoir été trouvée.

Un défaut osseux transcortical de 5 millimètres de diamètre chez des rats adultes semblerait être la référence pour des défauts situés au niveau de l'angle mandibulaire.

La taille des défauts créant des interruptions de la mandibule ou des défauts se situant plus en avant semblent moins étudiée et pas encore établie.

- 3.3 Cochon

11 études ont été trouvées mais 2 d'entre elles ont dû être exclues à cause de l'absence d'un groupe contrôle ou de la présence d'implants dentaires.

A. Critères concernant les sujets

- Nombre d'animaux

Sur les 9 études retenues, 105 cochons ont été inclus dans les études allant de 6 cochons dans les plus petits essais jusqu'à 16 comme dans l'étude (31).

- Age

Les âges variaient allant de 3 mois à 18 mois. Une étude ne précisait pas l'âge des cochons utilisés mais indiquait que ces derniers étaient adultes.

Les études semblaient être divisées en différentes tranches d'âge. Trois études (32-34) avaient pris des cochons de 3 ou 4 mois, deux autres études (31,35) avaient des sujets âgés de 12 mois, enfin la dernière catégorie était représentée par les études (36,37) qui expérimentaient sur des cochons de 18 mois.

Une étude ne donnait pas de précision sur l'âge des sujets.

- Sexe

3 études avaient utilisé des femelles par rapport à une seule utilisant seulement des mâles. L'étude (33) n'avait pas fait de séparation entre les mâles et femelles et avait étudié les deux espèces mélangées. 4 études sur les 8 n'avaient pas donné de précision quant à ce critère.

- Poids

Les cochons étaient des animaux de grande taille avec une moyenne aux environs des 30 kilogrammes pouvant même aller jusqu'à 50 kilogrammes dans l'étude (36).

Ce critère pouvait représenter un handicap, une logistique importante devait être mise en place concernant l'espace du lieu de vie, les rations alimentaires et encore la quantité des produits anesthésiants nécessaires.

B. Critères concernant les défauts

- Taille du défaut

Les défauts créés étaient rectangulaires à un mur pour 6 études sur les 9, 2 études avaient opté pour un défaut osseux de pleine épaisseur (mandibulectomie interruptrice) de 60 millimètres alors qu'une dernière (37) avait créé un défaut de 8 millimètres de diamètre sur 8 millimètres de profondeur.

L'étude (36) s'était penchée sur les différences de cicatrisation avec ou sans périoste.

Les 2 études non retenues (l'étude (38) à cause d'absence de groupe contrôle et l'étude (39) à cause de présence d'implants dentaires au cours de la cicatrisation) avaient créé un défaut de 5 centimètres cubes, qui semblait être le défaut qualifié de taille critique.

L'étude de Ruehe et al (39) irait à l'encontre de ce qui avait été trouvé avec un défaut de 5 centimètres cube qui cicatrisait.

Les études (32,35) s'accordaient sur le fait qu'un défaut peut être qualifié de critique à partir de 5 centimètres cube.

L'étude de Ma et al (36) s'est intéressée à la cicatrisation en présence ou non du périoste et prouve l'implication réelle du périoste dans la cicatrisation comme source de cellules ostéogènes en grande quantité.

Schmitz et Hollinger n'ont pas quantifié la taille intra buccale de ces défauts dû au manque de publications à leur époque.

D'après les quelques études dont nous disposons, il semblerait qu'un défaut osseux intra-oral de 5 centimètres cubes puisse être considéré comme étant de taille critique chez le cochon.

Sur les 91 cochons présents 57 ont subi des défauts d'au moins 5 centimètres cubes et aucun de ces défauts n'ont cicatrisé.

Pour les mandibulectomies interruptrices, seule 2 études (36) (34) représentant 26 animaux ont montré qu'un défaut de 60 millimètres sans périoste pourrait être considéré de taille critique.

- Forme du défaut osseux

La forme des défauts variait selon les essais.

Certaines expérimentations ont préféré utiliser des mandibulectomies interromptrices (34) tandis que d'autres ont créé des défauts cubiques de 3, 5 ou 7 centimètres cubes (32,33).

- Durée de l'étude

Les durées d'études changeaient, allant de 5 semaines pour la plus courte (31) mais pouvant se prolonger jusqu'à 8 mois pour l'étude (35).

C. Critères concernant la cicatrisation

- Cicatrisation du défaut osseux

Certaines études ont vu leur défaut ne pas cicatriser. C'était le cas pour l'étude (33) dont les défauts de 5 et 7 centimètres cubes n'avaient pas cicatrisé malgré la présence des biomatériaux testés.

C'est aussi le cas pour l'étude (31) dont les défauts supérieurs à 5 centimètres cubes n'avaient pas non plus cicatrisés.

Enfin l'étude (36) montrait que le périoste avait une influence sur le phénomène de cicatrisation avec une cicatrisation complète pour un défaut de 60 millimètres ayant conservé son périoste, mais seulement une cicatrisation complète pour un défaut de 20 millimètres auquel on avait enlevé le périoste.

Le périoste serait alors une source très importante de cellules ostéogènes et jouerait un grand rôle dans la cicatrisation tout comme le confirme les études sur les chiens et les rats.

- Validation de la taille critique du défaut osseux

Une étude dont le défaut osseux créé était de 5 centimètres cubes a été retirée car le défaut du groupe contrôle avait cicatrisé.

Dans les 8 études retenues, aucun défaut osseux des groupes contrôles n'a cicatrisé.

- 3.4 Autres sujets

1. Singe

L'étude des défauts osseux de taille critique chez le singe présentait 3 publications concernant la zone intra buccale. L'une de ces deux études n'avait pas de groupe contrôle tandis qu'une autre a utilisé des implants dentaires. Ainsi, la seule étude valide comptait 13 singes adultes dont l'âge n'était pas précisé, de sexe masculin sans précision du poids des sujets.

Le défaut osseux lors de cette étude était une exérèse complète d'un fragment d'os (mandibulectomie interruptrice) de 25 millimètres obligeant l'utilisation d'une plaque en titane afin de garder les fonctions de la mandibule.

L'expérimentation s'étendait sur 6 mois au cours desquels les animaux étaient observés, et les défauts osseux n'avaient pas cicatrisé.

Boyne et al (40) furent les premiers à faire des essais de défauts osseux de taille critique chez les singes mais sans prendre de groupe contrôle comme référence ce qui ne permettait pas de confirmer leur propos.

DeVore et al avaient recommandé en 1983 un défaut de taille critique correspondant à l'extraction de 3 dents soit 20 millimètres (41).

Grâce aux apports de biomatériaux, les défauts osseux créés pendant l'étude ont cicatrisé pour les 13 sujets alors que les défauts osseux témoins n'ont pas cicatrisé sur la même période caractérisant alors ces défauts osseux comme étant de taille critique.

Le peu d'études concernant les singes ne permet pas d'objectiver la taille critique d'un défaut osseux intra buccale.

2. Lapin

L'étude des défauts osseux de taille critique chez les lapins représentait 4 publications. Toutes les publications ont été retenues car aucune ne présentait de critères d'exclusion.

Sur les 4 études retenues, on dénombrait 147 lapins où seulement 1 étude précisait l'âge des animaux utilisés. Cette étude compte 72 lapins âgés de 6 mois.

Les 3 autres études ne donnaient pas de précisions concernant l'âge.

2 études sur les 4 incluaient des mâles, les deux autres études n'avaient pas exprimé cette caractéristique.

Les poids des 147 lapins dans les différentes études étaient assez proches allant de 3 à 4 kilogrammes.

Parmi les études citées, deux présentaient des défauts rectangulaires de 10 mm x 15 mm (42) ou de 20 mm x 15 mm (43) et les deux autres expérimentations avaient des défauts circulaires de 9 ou 10 mm de diamètre.

Ces défauts circulaires traversaient de part en part la mandibule atteignant alors les deux corticales.

Les durées des expérimentations variaient de 10 semaines pour la plus courte (44) jusqu'à 24 semaines pour l'étude (42).

Une seule étude (43) n'avait pas vu ses défauts osseux expérimentaux cicatriser. Les trois autres études incluant des biomatériaux avaient cicatrisé sur le temps donné.

De leur côté, les défauts osseux des groupes témoins n'ont pas cicatrisé démontrant alors leur taille critique.

D'après DeVore (45) et Kahnberg (46) repris par Schmitz et Hollinger qui avaient décrit pour les lapins des défauts de 5 mm de long à deux ou trois parois qui cicatrisaient spontanément.

Les défauts créés par DeVore et Kahnberg présentaient l'inconvénient de ne pas être standardisés, induisant un biais de manipulation, diminuant alors considérablement la valeur de leurs études.

Il semblerait possible d'avancer que les défauts de 9 millimètres de diamètre ainsi que des défauts de 10 par 15 millimètres pourraient être considérés comme étant de taille critique. Cependant, le manque de résultats nous permettrait seulement de faire des suppositions.

3. Mouton

Les publications sur les moutons réunissaient 4 articles dont 1 avait dû être exclu à cause de l'absence d'un groupe témoin.

Les trois études restantes regroupaient alors un total de 30 moutons, sans précision d'âge mais pesant de 52 à 83 kilogrammes pour l'étude (47). Les deux autres études n'ont pas précisé les gabarits des animaux.

Une étude comprenait uniquement des femelles (48), une autre faisait côtoyer mâles et femelles sans distinctions (47) tandis que la dernière étude ne précisait pas le sexe des sujets choisis.

Les formes des défauts osseux étaient différentes : l'un était rectangulaire monocorticale (un seul côté de la mandibule) de taille 23 mm x 11 mm (47) alors que les deux autres défauts étaient des mandibulectomies interromptrices de 18 mm ou 35 mm de longueur nécessitant alors des plaques en métal ou titane pour maintenir la continuité physique de la mandibule et donc ses fonctions.

Concernant la cicatrisation des défauts, seule l'étude (47) voyait ses défauts osseux ne pas cicatriser en présence des biomatériaux ajoutés. Les défauts des deux autres études avaient cicatrisé.

La taille critique des défauts osseux témoins avait été validée. Une seule étude (48) n'exprime pas clairement ce fait mais il semblait que le défaut osseux soit non cicatrisé à la fin de l'étude.

IV. Discussion

Schmitz et Hollinger ont été les premiers à définir un défaut osseux de taille critique et ont essayé de réunir les données de littérature présentes à leur époque pour caractériser la taille de ces défauts osseux.

Ils avaient remarqué que les animaux utilisés pour expérimenter les nouveaux matériaux de greffe étaient des espèces de basse lignée phylogénétique et souvent des espèces immatures avec un fort potentiel d'ostéogénèse (49). Ainsi beaucoup de défauts osseux cicatrisaient de façon spontanée.

- Chien

Les chiens restent des espèces animales d'assez grande taille et il a été difficile pour les chercheurs de valider un défaut osseux de taille critique.

Les résultats sont assez disparates et ne laissent pas ressortir une valeur type sur laquelle s'appuyer pour caractériser le défaut.

Les études voulant créer des défauts osseux de taille critique réalisaient dans un premier temps l'extraction des troisième et quatrième prémolaires puis approfondissaient le défaut de 5 à 6 millimètres de profondeur comme dans les études (10,11,50).

Beaucoup d'études sur les chiens ont été réalisées mais peu sont arrivées à déterminer la taille critique du défaut osseux intra oral.

Dans de nombreuses études, les défauts osseux autour des prémolaires, transcortical dans le sens vestibulo-lingual et de 5 à 6 millimètres de profondeur, sont tous présentés comme étant de taille critique.

- Rat

Dans certaines études (51,52), les défauts se sont révélés trop petits.

Ainsi, 8 études sur les 12 validées et ayant un groupe contrôle se sont accordées sur le fait qu'un défaut osseux de 5 mm de diamètre transcortical au niveau de l'angle mandibulaire semblait être le défaut minimum qui ne cicatrisait pas au cours de la vie du rongeur et pouvait être qualifié de taille critique.

Le fait d'altérer les deux corticales joue en faveur de la non cicatrisation du défaut osseux. Cependant, le site opératoire se situe sur une zone non dentée subissant peut-être moins de stress masticatoire ou des tensions musculaires.

- Cochon

Les cochons sont des animaux moins étudiés du fait de leur grande taille et poids ou de leur très bonne capacité à cicatriser au fil du temps.

Il est communément admis que la taille critique des défauts osseux chez les cochons est de 5 cm³, c'est une valeur qui est souvent utilisée dans les études scientifiques récentes.

- Singe

Comme dit précédemment, les études sur les singes ont été peu nombreuses et il est donc difficile de dégager une valeur sûre concernant la taille critique du défaut osseux.

La seule étude valable que nous avons pu trouver correspond en donnant un défaut de taille critique de 25 millimètres.

Cependant, d'autres valeurs seraient nécessaires afin de connaître la taille critique réelle.

- Lapin

Le plus petit défaut osseux mandibulaire validé dans les études retenues mesurait 9 millimètres de diamètre d'après Thomaidis et al (44) avec ouverture de part et d'autre c'est-à-dire transcortical.

A cette époque, seulement deux études avaient été citées d'où l'écart important entre les chiffres énoncés de nos jours.

Les lapins restent encore des animaux peu étudiés pour ces expérimentations car seulement 4 études ont été retrouvées.

- Mouton

Les études sur les moutons sont peu nombreuses, ce sont des animaux qu'on ne dresse pas, dont la taille et le poids (au moins 50 kg) sont assez importants.

De ce fait les 4 études ont testé des tailles de défaut osseux critiques différentes et seulement une étude d'après Ekholm et al (47) a confirmé un défaut critique pour une taille de 23 mm de long et 11 mm de large.

Le mouton reste un animal pré clinique peu utilisé chez lequel on ne peut pas encore définir de taille critique de défaut osseux.

En 1985, Schmitz et Hollinger n'avait étudié les défauts osseux sur les moutons.

Le peu d'études à notre disposition ne permet pas de déterminer un défaut qui pourrait être classé comme étant de taille critique.

Malgré une recherche approfondie de la littérature, il est difficile d'établir objectivement la taille critique du défaut osseux intra buccale quelle que soit l'espèce animale.

Beaucoup de caractères entrent en jeu et il faudrait tous les tester et les contrôler afin de pouvoir affirmer la taille critique du défaut osseux.

Parmi ces caractères, on peut citer l'âge des sujets, leur sexe, la présence ou non du périoste après avoir créé le défaut et bien sur la durée de l'étude.

Dans un premier temps, il faut que les animaux soient sains à moins que l'étude ne porte sur une maladie en particulier.

Un animal atteint d'une quelconque maladie altère sa physiologie basale et va donc empêcher une cicatrisation physiologique.

Beaucoup d'études ne différenciaient pas les sujets mâles des sujets femelles, partant du principe que la physiologie et la durée de cicatrisation sont les mêmes, mais cela serait à vérifier au cours d'une étude.

Quelques études se sont tournées vers la différence qu'engendrait le périoste dans la cicatrisation osseuse. Il est alors apparu que le périoste est une vraie source de cellules mésenchymateuses et de ce fait aide beaucoup à la régénération (53).

En conséquence, les défauts de taille critique sont de taille plus importante lorsque le périoste est préservé.

Certaines tailles de défaut peuvent être agrandies par simple précaution pour être certain que le périoste ne joue pas un rôle dans la cicatrisation et fausse alors l'étude.

L'âge des sujets (54) tient aussi son importance : des modèles animaux en phase de croissance ont un métabolisme plus productif et enclin à la formation osseuse donc cela pourrait fausser les tests, il faut dès lors prendre des sujets adultes afin que la physiologie de la croissance ne rentre pas en ligne de compte.

La durée de l'étude un caractère très important. La définition du défaut osseux de taille critique est la taille du plus petit défaut osseux qui ne cicatrise pas de façon physiologique pendant la durée de vie de l'animal. Il n'est donc pas possible de juger des défauts osseux qu'on a laissé cicatriser sur quelques jours ou semaines sans laisser vraiment le temps de la cicatrisation complète.

Un défaut que l'on observe pendant seulement 24 jours comme dans l'étude de Hedner et Linde (55) présente de ce fait un biais à lui seul. Dans ces études de courte durée, il est tout de même intéressant de se pencher sur la différence de vitesse de cicatrisation entre des défauts comblés par un biomatériau test par rapport à des défauts identiques laissés vides (échantillons contrôles).

Chaque possibilité de biais doit être observée et maîtrisée afin de caractériser une taille critique de défaut osseux. Il serait alors possible de donner la taille critique d'un défaut osseux si, et seulement si, on a préalablement déterminé tous les critères : âge, taille, sexe, présence ou absence du périoste, temps d'étude assez long, modèle animal sain.

V. Conclusion

Le concept de défaut osseux de taille critique comme une unité standardisée afin de contrôler l'efficacité des biomatériaux est maintenant acquise.

Il est admis que la taille critique des défauts des rats est d'environ 5 mm³ mais c'est la seule espèce pour laquelle une idée précise semble exister.

Les chiens présentent un défaut autour des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} prémolaires qui semble aussi être considéré comme étant de taille critique.

Pour les autres animaux étudiés ici, il est encore difficile d'affirmer quelle est la taille critique des défauts osseux et d'autres études seront nécessaires.

VI. Bibliographie

1. Bioso Duplan M. La cicatrisation : acteurs cellulaires et moléculaires. *Réal Clin.* 2016 Mar;27(1):5–12.
2. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1969 Mar;27(3):309–18.
3. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol.* 2008 Jul;35(7):630–9.
4. Cardaropoli G, Araújo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 2003 Sep;30(9):809–18.
5. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol 2000.* 2015 Jun;68(1):122–34.
6. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003 Aug;23(4):313–23.
7. Fenelon M, Masson-Regnault E, Catros S. La cicatrisation osseuse en chirurgie orale. *Réal Clin.* 2016 Mar;27(1):37–43.
8. Desfontis J-C. modèles animaux en expérimentation. Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes;
9. Schmitz JP, Hollinger JO. the critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions. US Army Institute of dental research. 1985 Mar 19;
10. Trombelli L, Lee MB, Promsudthi A, Guglielmoni PG, Wikesjö UM. Periodontal repair in dogs: histologic observations of guided tissue regeneration with a prostaglandin E1 analog/methacrylate composite. *J Clin Periodontol.* 1999;26(6):381–387.
11. Wikesjö UM, Razi SS, Sigurdsson TJ, Tatakis DN, Lee MB, Ongpipattanakul B, et al. Periodontal repair in dogs: effect of recombinant human transforming growth factor- β 1 on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1998;25(6):475–481.
12. Kim C-K, Cho K-S, Choi S-H, Prewett A, Wikesjö UM. Periodontal repair in dogs: effect of allogenic freeze-dried demineralized bone matrix implants on alveolar bone and cementum regeneration. *J Periodontol.* 1998;69(1):26–33.
13. Min C-K, Wikesjö UME, Park J-C, Chae G-J, Pippig SD, Bastone P, et al. Wound healing/regeneration using recombinant human growth/differentiation factor-5 in an injectable poly-lactide-co-glycolide-acid composite carrier and a one-wall intra-bony

- defect model in dogs: rhGDF-5 and periodontal regeneration. *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38(3):261–8.
14. Lee J-S, Wikesjö UME, Jung U-W, Choi S-H, Pippig S, Siedler M, et al. Periodontal wound healing/regeneration following implantation of recombinant human growth/differentiation factor-5 in a β -tricalcium phosphate carrier into one-wall intrabony defects in dogs. *J Clin Periodontol*. 2010 Apr;37(4):382–9.
 15. Kim T-G, Wikesjö UME, Cho K-S, Chai J-K, Pippig SD, Siedler M, et al. Periodontal wound healing/regeneration following implantation of recombinant human growth/differentiation factor-5 (rhGDF-5) in an absorbable collagen sponge carrier into one-wall intrabony defects in dogs: a dose-range study. *J Clin Periodontol*. 2009 Jul;36(7):589–97.
 16. Kwon H-R, Wikesjö UME, Park J-C, Kim Y-T, Bastone P, Pippig SD, et al. Growth/differentiation factor-5 significantly enhances periodontal wound healing/regeneration compared with platelet-derived growth factor-BB in dogs: rhGDF-5 and periodontal regeneration. *J Clin Periodontol*. 2010 Jul 1;no-no.
 17. Huh J-Y, Choi B-H, Kim B-Y, Lee S-H, Zhu S-J, Jung J-H. Critical size defect in the canine mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2005 Sep;100(3):296–301.
 18. Calhoun NR, Greene GW, Blackledge GT. Plaster: a bone substitute in the mandible of dogs. *J Dent Res*. 1965 Oct;44(5):940–6.
 19. Hjorting-Hansen E, Andreasen JO. Incomplete bone healing of experimental cavities in dog mandibles. *Br J Oral Surg*. 1971 Jul;9(1):33–40.
 20. Les maladies parodontales et l'orthodontie [Internet]. [cited 2017 May 14]. Available from: <https://www.orthodontisteenligne.com/ortho-101/les-maladies-parodontales/>
 21. Chin VKL, Shinagawa A, Naclério-Homem M da G. Bone healing of mandibular critical-size defects in spontaneously hypertensive rats. *Braz Oral Res*. 2013 Oct;27(5):423–30.
 22. Saadeh PB, Khosla RK, Mehrara BJ, Steinbrech DS, McCormick SA, DeVore DP, et al. Repair of a critical size defect in the rat mandible using allogenic type I collagen. *J Craniofac Surg*. 2001 Nov;12(6):573–9.
 23. Zhao J, Hu J, Wang S, Sun X, Xia L, Zhang X, et al. Combination of \hat{I}^2 -TCP and BMP-2 gene-modified bMSCs to heal critical size mandibular defects in rats: Mandibular repair by TCP & BMP2 gene-modified bMSCs. *Oral Dis*. 2010 Jan;16(1):46–54.

24. Schliephake H, Zghoul N, Jäger V, van Griensven M, Zeichen J, Gelinsky M, et al. Bone formation in trabecular bone cell seeded scaffolds used for reconstruction of the rat mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Feb;38(2):166–72.
25. Matsumoto G, Omi Y, Kubota E, Ozono S, Tsuzuki H, Kinoshita Y, et al. Enhanced Regeneration of Critical Bone Defects Using a Biodegradable Gelatin Sponge and β -Tricalcium Phosphate with Bone Morphogenetic Protein-2. *J Biomater Appl.* 2009 Nov;24(4):327–42.
26. Kaban LB, Glowacki J. Induced osteogenesis in the repair of experimental mandibular defects in rats. *J Dent Res.* 1981 Jul;60(7):1356–64.
27. Kaban LB, Glowacki J, Murray JE. Repair of experimental mandibular bony defects in rats. *Surg Forum.* 1979;30:519–21.
28. Suliman S, Xing Z, Wu X, Xue Y, Pedersen TO, Sun Y, et al. Release and bioactivity of bone morphogenetic protein-2 are affected by scaffold binding techniques in vitro and in vivo. *J Controlled Release.* 2015 Jan;197:148–57.
29. Zaccaro Scelza MF, Pierro VS da S, Chagas MA, da Silva LE, Scelza P. Evaluation of Inflammatory Response of EDTA, EDTA-T, and Citric Acid in Animal Model. *J Endod.* 2010 Mar;36(3):515–9.
30. Ebina H, Hatakeyama J, Onodera M, Honma T, Kamakura S, Shimauchi H, et al. Micro-CT analysis of alveolar bone healing using a rat experimental model of critical-size defects. *Oral Dis.* 2009 May;15(4):273–80.
31. Henkel K-O, Gerber T, Dörfling P, Gundlach KKH, Bienengraber V. Repair of bone defects by applying biomatrices with and without autologous osteoblasts. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2005 Feb;33(1):45–9.
32. Tee BC, Desai KGH, Kennedy KS, Sonnichsen B, Kim D-G, Fields HW, et al. Reconstructing jaw defects with MSCs and PLGA-encapsulated growth factors. *Am J Transl Res.* 2016;8(6):2693.
33. Sun Z, Kennedy KS, Tee BC, Damron JB, Allen MJ. Establishing a Critical-Size Mandibular Defect Model in Growing Pigs: Characterization of Spontaneous Healing. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Sep;72(9):1852–68.
34. Dorafshar AH, Mundinger GS, Mohan R, Brown EN, Kelamis JA, Bojovic B, et al. Comparison of free fibular flaps with reamer-irrigator-aspirator bone grafts for the reconstruction of critical-sized mandibular defects. *J Craniofac Surg.* 2014 Nov;25(6):1953–8.
35. Henkel K-O, Gerber T, Lenz S, Gundlach KKH, Bienengraber V. Macroscopical,

- histological, and morphometric studies of porous bone-replacement materials in minipigs 8 months after implantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006 Nov;102(5):606–13.
36. Ma J-L, Pan J-L, Tan B-S, Cui F-Z. Determination of critical size defect of minipig mandible. *J Tissue Eng Regen Med*. 2009 Dec;3(8):615–22.
37. Catros S, Molenberg A, Freilich M, Dard M. Evaluation of a Polyethylene Glycol-Osteogenic Protein-1 System on Alveolar Bone Regeneration in the Mini-Pig. *J Oral Implantol*. 2015 Aug;41(4):e96–101.
38. Dau M, Kämmerer PW, Henkel K-O, Gerber T, Frerich B, Gundlach KKH. Bone formation in mono cortical mandibular critical size defects after augmentation with two synthetic nanostructured and one xenogenous hydroxyapatite bone substitute - *in vivo* animal study. *Clin Oral Implants Res*. 2016 May;27(5):597–603.
39. Ruehe B, Niehues S, Heberer S, Nelson K. Miniature pigs as an animal model for implant research: bone regeneration in critical-size defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009 Nov;108(5):699–706.
40. Boyne PJ. Restoration of osseous defects in maxillofacial casualties. *J Am Dent Assoc* 1939. 1969 Apr;78(4):767–76.
41. DeVore DT. Personal Communication. 1983.
42. Zhang JC, Lu HY, Lv GY, Mo AC, Yan YG, Huang C. The repair of critical-size defects with porous hydroxyapatite/polyamide nanocomposite: an experimental study in rabbit mandibles. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May;39(5):469–77.
43. Al-Fotawei R, Ayoub AF, Heath N, Naudi KB, Tanner KE, Dalby MJ, et al. Radiological Assessment of Bioengineered Bone in a Muscle Flap for the Reconstruction of Critical-Size Mandibular Defect. Reilly G, editor. *PLoS ONE*. 2014 Sep 16;9(9):e107403.
44. Thomaidis V, Kazakos K, Lyras DN, Dimitrakopoulos I, Lazaridis N, Karakasis D, et al. Comparative study of 5 different membranes for guided bone regeneration of rabbit mandibular defects beyond critical size. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2008 Apr;14(4):BR67-73.
45. DeVore DT. Collagen xenografts for bone replacement: the effects of aldehyde-induced cross-linking on degradation rate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977 May;43(5):677–86.
46. Kahnberg KE. Restoration of mandibular jaw defects in the rabbit by subperiosteally implanted Teflon mantle leaf. *Int J Oral Surg*. 1979 Dec;8(6):449–56.

47. Ekholm M, Hietanen J, Tulamo R-M, Muhonen J, Lindqvist C, Kellomäki M, et al. The copolymer of ϵ -caprolactone-lactide and tricalcium phosphate does not enhance bone growth in mandibular defect of sheep. *J Mater Sci Mater Med*. 2006;17(2):139–145.
48. Schouman T, Schmitt M, Adam C, Dubois G, Rouch P. Influence of the overall stiffness of a load-bearing porous titanium implant on bone ingrowth in critical-size mandibular bone defects in sheep. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016 Jun;59:484–96.
49. Bays RA, Irby WB, Shelton DW. Current concept in bone grafting. *Curr Adv Oral Maxillofac Surg*. 1983;vol 4:p 109.
50. Wikesjö UM, Kean CJ, Zimmerman GJ. Periodontal repair in dogs: supraalveolar defect models for evaluation of safety and efficacy of periodontal reconstructive therapy. *J Periodontol*. 1994;65(12):1151–1157.
51. Li J, Wang X, Zhou C, Liu L, Wu Y, Wang D, et al. Perioperative glucocorticosteroid treatment delays early healing of a mandible wound by inhibiting osteogenic differentiation. *Injury*. 2012 Aug;43(8):1284–9.
52. Luz JGC, Santiago J, Jorge RS, de Araújo VC. Effect of Freeze-dried Bone and a Dextran Agglutinant on the Healing of Defects in the Rat Mandible. *J Oral Implantol*. 1999;25(3):203–206.
53. Heiple KG, Herndon CH. The pathologic physiology of nonunion. *Clin Orthop*. 1965 Dec;43:11–21.
54. Prolo DJ, Pedrotti PW, Burres KP, Oklund S. Superior osteogenesis in transplanted allogeneic canine skull following chemical sterilization. *Clin Orthop*. 1982 Aug;(168):230–42.
55. Hedner E, Linde A. Efficacy of bone morphogenetic protein (BMP) with osteopromotive membranes—an experimental study in rat mandibular defects. *Eur J Oral Sci*. 1995;103(4):236–241.

VII. Annexes

Le courriel suivant a été envoyé aux Maisons d'édition dont les schémas ont été reproduits dans cet ouvrage.

Objet : Demande de reproduction d'illustrations

Madame, Monsieur,

Je me nomme Kevin ROUXEL, je termine mes études de chirurgie dentaire à l'université de Bordeaux.

Actuellement je travaille sur ma thèse d'exercice en chirurgie dentaire concernant les modèles pré cliniques et les défauts osseux de taille critique les concernant.

Au cours de mes recherches bibliographiques, j'ai rassemblé un grand nombre d'articles et de documents dont certains de votre édition. Je me permets de vous demander la l'autorisation de reproduction de certains documents afin d'illustrer mon travail.

Ma thèse se restreint à une impression strictement universitaire dans le cadre de l'obtention de mon diplôme de chirurgien dentiste et je vous assure qu'aucune publication de ces photographies n'est envisagée.

Dans l'attente de votre réponse, je vous pris de croire, Madame, Monsieur, en mes salutations les plus respectueuses.

Kevin ROUXEL

Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Discipline : chirurgie orale**Les modèles pré-cliniques de défauts osseux critiques
intra-oraux : revue systématique de la littérature.****Résumé**

Le défaut osseux de taille critique est une notion introduite par Schmitz et Hollinger en 1985 pouvant être définie comme le plus petit défaut osseux sur un site anatomique particulier et un modèle animal donné qui ne cicatrise pas de façon spontanée et totale sur une durée donnée.

Il est intéressant dans les études pré-cliniques de connaître les tailles critiques des défauts osseux des animaux utilisés afin d'observer objectivement l'action des biomatériaux testés.

Chaque animal possédant sa propre taille critique de défaut osseux pour un site donné, l'objectif de ce travail était de faire une revue systématique de littérature afin de trouver une valeur référence.

Nous nous sommes intéressés aux défauts intra oraux qui concernent la pratique dentaire sur les animaux utilisés communément qui sont les chien, rat, cochon, singe, lapin et mouton.

Mots-clés

Défaut osseux de taille critique ; périoste ; régénération osseuse ; matériaux de comblement ; cicatrisation osseuse.

**Intra-oral critical size defects on pre-clinical models :
systematic littérature review.****Summary**

In 1985, Schmitz and Hollinger introduced the notion of the critical size defect which could be defined as the smallest bone defect in a given site and on one specific animal that could not heal entirely and spontaneously during a certain amount of time.

In pre-clinical trial, it is interesting to know the critical size defect of the animal whom is tested in order to observe properly the action of the tested biomaterials.

By doing a full bibliography, our objective was to find a value of reference for the intra oral critical size bone defect for the main animals used in pre clinical trial which are dogs, rats, pigs, monkeys, rabbits and sheeps.

Key-words

Critical size defect ; periosteum ; bone regeneration ; biomaterial ; bone healing

Université de Bordeaux – Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques
16-20 Cours de la Marne
33082 BORDEAUX CEDEX

