

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



UNIVERSITÉ  
**PARIS**  
**DESCARTES**

MEMBRE DE

**U-S-PC**  
Université Sorbonne  
Paris Cité

## UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N° 080

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 05 octobre 2018

Par

**Sybille DESBROUSSES**

### **La régénération tissulaire : où en est-on en 2018 ?**

Dirigée par Mme le Docteur Aude-Sophie Zlowodzki

JURY

Mme le Professeur Marjolaine Gosset

Président

Mme le Docteur Élisabeth Dursun

Assesseur

M. le Docteur Jean-Claude Tavernier

Assesseur

Mme le Docteur Aude-Sophie Zlowodzki

Assesseur

Mme le Docteur Juliette Fournot

Invité





## Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme VITAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET	Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD M. ROCHEFORT (PU associé)	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN Mme CHERIFI (MCU associée) M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS (MCU associée) Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON (MCU associée) M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE (MCU associée) M. SALMON Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Mise à jour le 18 décembre 2017



# Remerciements

---

**À Mme le Professeur Marjolaine Gosset**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie*

*Habilitée à Diriger des Recherches*

*Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ce jour si important pour la jeune praticienne que j'aspire à devenir grâce à vous.

Je vous remercie également de votre enseignement, enrichissant et bénéfique, tant en pratique théorique que clinique durant ces 5 années menées à l'hôpital d'Ivry.



**À Mme le Docteur Élisabeth Dursun**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Ancien Interne des Hôpitaux*

*Docteur de l'Université Paris 13*

*Habilitée à Diriger des Recherches*

*Maitre de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi ce jury de soutenance.

J'espère que mon travail sera le reflet de l'enseignement rigoureux et de qualité que j'ai reçu par le corps enseignant de cette faculté dont vous faites partie.



**À M. le Docteur Jean-Claude Tavernier**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Docteur de l'Université Paris Descartes*

*Docteur en Sciences odontologiques*

*Maitre des Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

*Chevalier de l'ordre national du mérite*

*Officier de l'ordre des palmes académiques*

Je vous remercie de faire partie de mon jury aujourd'hui, et d'être fidèle à ce poste qui vous incombe si bien que de nous gratifier de vos honneurs et de vos explications sur les coutumes (dentaires ou non) que nous oublions trop vite.

Grâce à vous, j'ai pu apprendre nombre de légendes et de contes, qui finalement se sont avérés utiles, et m'ont donné envie d'assister à vos enseignements.

Un grand merci sincère d'avoir toujours mis un point d'honneur à souhaiter à tous les étudiants du service d'Ivry une bonne soirée ou un bon weekend. Ces simples mots d'égards m'ont remonté plus d'une fois le moral, quand justement tout égard du corps professoral envers moi me semblait perdu. Politesse et amabilité ne devrait jamais être oubliées.

**À Mme le Docteur Aude-Sophie Zlowodzki**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes*

*Praticien attaché au CHRU de Tours*

Je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse, qui fût longue à produire malgré un temps considérable passé à la rendre, je l'espère, digne d'intérêt.

Je tenais également à vous exprimer ici l'admiration que j'ai eue pour vos travaux de thèse et votre enseignement hospitalier, autant de raisons qui ont déterminé ma volonté de travailler avec vous malgré les 769,5 km qui nous ont séparées.

Je vous souhaite sincèrement la réussite professionnelle que vous espérez dans votre nouveau cabinet.

**À Mme le Docteur Juliette Fournot**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Je vous remercie d'être venue assister à cette soutenance. Votre avis est souvent pertinent, c'est pourquoi j'ai souhaité vous inviter, il m'était important de l'avoir à nouveau en ce jour très spécial.

J'ai particulièrement apprécié mon année avec vous, malgré un contexte social fort qui m'a privé de quelques matinées d'apprentissage. Vous m'avez apporté énormément sur plan psychologique et relationnel par les liens bénéfiques que j'ai pu tisser avec vous, plus que ce que je pensais au moment de vous quitter.

J'espère pouvoir un jour vous montrer la beauté des calanques.

Je finis la rédaction de cette thèse par les remerciements, ne sachant par où commencer. Alors j'ai choisi de procéder au plus simple, par ordre chronologique.

A ma **mère** : je pense que tu sais déjà que je te dois tout. Un jour, je te raconterai l'histoire de ma vie.

A mon **père** : malgré les épreuves que j'ai traversées, je suis aujourd'hui dentiste, et c'est grâce à ta confiance. Je serai toujours ton lapin. Merci **Barbara** d'avoir croisé son chemin et de l'adoucir.

A **Samuel** : je n'ai pas les mots pour exprimer tout mon amour pour toi, et tu ne saurais pas les entendre. J'ai de la chance de t'avoir pour frère, je prie pour que jamais nous ne nous perdions.

A mes **grands-parents** : je vous aime.

A **Simone** : ma deuxième maman. Mes souvenirs d'enfance sont avec toi, et ma madeleine de Proust restera ta semoule au chocolat. Tu es une si belle personne, on peut le voir aux filles que tu as élevées.

A **Allain** : membre de ma famille à part entière, tu as la valeur de ceux sur qui l'on peut toujours compter. Je te remercie de m'avoir fait croire à la vie.

A **Minhson** : je n'ai pas besoin de te rappeler ce qui nous lie, alors je dirai juste que Michael Jackson est mort depuis un bon bout de temps maintenant, mais que nous sommes encore là et plus amis que jamais.

A **Hélène** : tu es celle qui m'a vu le plus grandir. A l'époque, je n'aurai pas parié qu'on prendrait ce chemin, on voulait juste faire un mac drive gratuit et monter un groupe... Merci d'avoir rendu mes années lycée vivables. Petites pensées à **Fairouz, Sylvain** et **Antoine**.

A **Imène, Ylan** et **Romane** : j'ai réussi ma P1 grâce à vous, je regrette que la vie nous ait éloigné.

A **Pauline** : je ne suis pas plus douée à l'écrit qu'à l'oral pour te démontrer tout ce que tu m'as apporté. J'espère continuer à te voir à mes côtés, et moi aux tiens, dans tous les moments de nos vies.

A **Léa, Lucile, Sophie, Pauline** (encore) : la bande de copine qui me manque tant au bord de la mer (je vous associe mais chacune à une valeur particulière dans mon cœur). A nos rires, nos galères de révisions BNF, nos coups de gueule à Ivry... ; nos randos, nos soirées, nos coiffures de gala, nos histoires de mec... Le temps a passé, même bébé Léa est devenue adulte. Je vous souhaite toutes d'être heureuses, et qu'on ne s'oublie pas. **Jean-Baptiste**, petite zouz, tu fais partie de cette clique de cœur.

A **Anaïs** : petite sœur, je te souhaite vraiment de trouver la paix et le bonheur dans ta vie. Et je compte bien être là pour voir ça, tranquillement installée dans un transat avec une bière belge un lourdredi au Fizz, mes poches débordantes de swagg.

A **Tyara** : mon lama du Pérou, une de mes meilleures expériences de vie. J'espère avoir la chance d'en partager d'autres avec toi.

A **Marine** : vis ta vis ma belle, de mon côté je suis heureuse que tu aies croisé la mienne.

A **Aveline** : mon super binôme, merci d'avoir supporté le globe-trotteur que j'étais, nos journées pédo, et nos prothèses foireuses.

Aux associations qui m'ont fait confiance (ou pas d'ailleurs) :

*LE CEOPV* ; **Antoine, Arnaud, Clément, Olivier, JérémY D....** Dommage qu'il nous manque encore quelqu'un, mais l'éclate et les copains étaient là, ça ne s'oublie pas. Une pensée pour **Maxime**, nos pauses verdoyantes me manquent, et pour **Valentin** et **Marine J.** qui ont suivi à la Coug.

*LA CEOPV* ; je pourrais te réciter **Pauline** ; **Charles-Henri**, promets de rester toujours aussi (peu) drôle ; **Théo**, tu as ta place spéciale.

La *Six Roses* ; une dédicace spéciale à **Dikris**, la meilleure trésorière qu'un président puisse avoir, j'aurais aimé qu'on se rencontre avant. Je t'attends toujours à Marseille.

*L'UNECD Huma* ; je ne serais jamais allée me perdre en Inde sans vous les garçons.

La *DF49* ; le résumé d'une organisation en béton, de la famille. Je vais faire ma vieille en disant que c'était le meilleur Crit.

Aux nationaux dans le désordre : **Tom** et le congrès de Rennes (et tellement plus), **Sarah** et la revue de Lille, **Pierre M.** et les visages d'enfants, **Pierre P.** et les plaques rouges, **Adrien G.** et le Crit, **Jérémy C.** et... rien, **Alexandre** et les poissons, **Clara** et les nuits sonores, **Amel** et ton style inimitable, **Adel** et les poumpoum shorts, **Doron** et nos folles noirceurs...

J'aurai passé mes plus beaux moments étudiantins avec vous, et je n'ai pas assez de place pour vous dire comme vous avez compté pour moi.

Aux marseillais : **Levana, Ludovic, Audrey, Benoît, David, Marion, Apolline, Nastia, Camille, Laetitia** (tu es marseillaise pour moi), **Cyril, Karine** ... Merci de m'avoir accueillie, je me languis de tous les bons moments que l'on va encore passer ensemble. Vous avez déjà tous ensoleillé ma vie.

A **Rosy** et **Albert** : mes parents adoptifs. J'ai tellement de chance d'être tombée dans votre famille. Vos valeurs sont les plus belles, ne changez jamais. Merci à **Linda** et **Alain** d'avoir toujours une pensée pour moi.

A **Christian**, le meilleur pour la fin : Je t'aime. Et maintenant que c'est écrit noir sur blanc dans cette thèse, tu vas devoir faire avec pour le reste de ma carrière. Merci de m'avoir transformée, la vie est si belle à tes côtés.

Enfin, aux anciens que je ne citerai pas mais que je n'oublie pas ; à ceux qui comptent et pour qui la place d'écrire me manque ; à la SNCF qui m'a pourri la vie ; aux festivals qui m'ont vu grandir...

Un jour, j'irai vivre chez les hippies.

# Table des Matières

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>1 : LA REGENERATION .....</b>	<b>6</b>
1.1 DEFINITIONS.....	6
1.1.1 <i>Parodonte</i> .....	6
1.1.2 <i>Réparation</i> .....	7
1.1.3 <i>Régénération</i> .....	8
1.2 PROCESSUS CICATRICIEL PARODONTAL.....	9
1.2.1 <i>Dynamique tissulaire</i> .....	9
1.2.2 <i>Facteurs Dépendants</i> .....	11
1.3 PRINCIPES BIOLOGIQUES .....	13
1.3.1 <i>Histocompatibilité des surfaces</i> .....	14
1.3.2 <i>Exclusion cellulaire</i> .....	14
1.3.3 <i>Maintien de l'espace cicatriciel</i> .....	14
1.3.4 <i>Stabilité du caillot</i> .....	15
1.3.5 <i>Adhésion du caillot</i> .....	16
1.3.6 <i>Induction cellulaire</i> .....	16
<b>2 : LES BIOMATERIAUX COMMERCIALISES EN FRANCE .....</b>	<b>18</b>
2.1 OBJECTIFS .....	18
2.2 PRODUITS COMMERCIALISEES .....	19
2.2.1 <i>Membranes non résorbables</i> .....	19
2.2.2 <i>Membranes résorbables</i> .....	20
2.2.3 <i>Dérivés de la matrice d'émail</i> .....	23
2.2.4 <i>Applications Cliniques</i> .....	24
2.3 LIMITES .....	25
2.4 BIOMATERIAU IDEAL .....	26
2.4.1 <i>Cahier des Charges</i> .....	26
2.4.2 <i>Proposition</i> .....	30
2.5 MEMBRANE DE TROISIEME GENERATION .....	31

<b>3 : LES NOUVELLES APPROCHES.....</b>	<b>32</b>
3.1  INGENIERIE TISSULAIRE .....	32
3.1.1 <i>Membrane biologique</i> .....	32
3.1.2 <i>Membrane composite</i> .....	33
3.1.3 <i>Matrice conçue par électrofilage</i> .....	35
3.1.4 <i>Hydrogels</i> .....	36
3.2  REGENERATION TISSULAIRE INDUITE.....	37
3.2.1 <i>Thérapie cellulaire</i> .....	38
3.2.2 <i>Thérapie génique</i> .....	40
3.2.3 <i>Concentrés plaquettaires</i> .....	45
3.2.4 <i>Techniques combinées</i> .....	46
3.3  CHIRURGIE MINI-INVASIVE .....	47
<b>4 : DISCUSSION .....</b>	<b>50</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>52</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>54</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>59</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>61</b>

## Liste des abréviations

---

AA : Aggregatibacter Actinomycetemcomitans

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BMP : Bone morphogenetic protein

βTCP : β Tricalcium phosphate

EMD : Enamel matrix derivative (Dérivé de la matrice amélaire)

FGF : Fibroblast growth factor (Facteur de croissance des fibroblastes)

HA : Hydroxyapatite

IGF : Insulin-like growth factor

MIST : Minimally invasive surgery technique

LAD : Ligament avéolo-dentaire

PCL : Polycaprolactone

PDGF : Platelet derived growth factor

PLGA : Acide co-poly(L)actique-glycolique

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

PRP : Plasma riche en plaquettes

PRF : Plasma riche en fibrine

TGFβ : Transforming growth factor β



## Introduction

---

La destruction des tissus de soutien de la dent consécutive aux parodontites, en commençant par l'appareil d'ancrage épithélio-conjonctif, est un problème majeur pour la survie sur le long terme de l'ensemble de la denture d'un patient atteint par de telles maladies.

Il a été démontré que les poches résiduelles profondes après thérapeutique initiale étaient un facteur de risque de progression de la maladie parodontale avec à terme, le risque de perte de la dent par destruction des tissus de soutien.<sup>1</sup>

La régénération est donc un objectif de plus en plus important pour le traitement et le maintien dans le temps d'une bonne santé parodontale.

Or, le cément et le ligament alvéolo-dentaire, n'ayant pas la même dynamique de cicatrisation, ne se restaurent pas complètement à la suite d'un traitement parodontal conventionnel lorsque l'os alvéolaire est perdu.

Dans le but de promouvoir une régénération parodontale des défauts infra-osseux, divers matériaux de greffe et de barrière sont utilisés et, plus récemment, des produits biologiques tels que les facteurs de croissance, ou l'utilisation de la thérapie cellulaire et génique, ont été introduits dans les techniques de régénération parodontale.

Mais la régénération complète des tissus après l'évolution d'une maladie parodontale demeure un défi insatisfait.

Elle implique non seulement l'expérience et les compétences des praticiens, mais aussi leur choix des matériaux et des protocoles appropriés dans l'arsenal thérapeutique dentaire.

Nombres de procédures et de produits chirurgicaux ont été mis au point pour la reconstruction des tissus parodontaux perdus. Ces produits ont été, sont, et seront disponibles sur le marché avec des preuves scientifiques plus ou moins significatives de leur efficacité.

Il incombe alors au clinicien de faire le meilleur choix possible en étant conscient des preuves scientifiques liés à ses produits pour réaliser chacune des modalités de régénération disponibles dans le but d'obtenir des résultats substantiels et reproductibles dans sa pratique clinique quotidienne.

---

<sup>1</sup> Matulienė et al., « Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss : results after 11 years of maintenance ».

Des améliorations cliniques concrètes devraient être mises en évidence par une réduction de la profondeur de sondage, un gain du niveau d'attache clinique et une augmentation du volume osseux ; tandis que les procédures devraient améliorer la prévisibilité de ces résultats, l'ampleur de l'effet du traitement et, peut-être plus important à long terme, élargir les indications de traitement au-delà du besoin de régénération.

Je vous propose de faire le point sur les différentes techniques éprouvées, les biomatériaux associés en vente sur le marché français, et le développement des méthodes futures.

# 1 : La régénération

---

## 1.1 Définitions

### 1.1.1 Parodonte

Le parodonte représente l'ensemble des tissus de soutien de la dent et est classiquement divisé en quatre compartiments fondamentaux : le cément de la surface radiculaire dentaire, la gencive, l'os alvéolaire des maxillaires et le ligament alvéolo-dentaire (LAD).

La gencive est un tissu de recouvrement, dite libre dans sa partie coronaire car non reliée à la dent, fermée à sa base par l'attache épithéliale, ou l'épithélium de jonction ; puis attachée en direction apicale car connectée à l'os sous-jacent par des fibres de collagène.

Le ligament alvéolo-dentaire est un tissu conjonctif assurant l'ancrage et la stabilité de la dent dans l'alvéole grâce à des fibres de collagène insérées dans le cément et l'os maxillaire.

Il est à noter que ces fibres collagéniques ne peuvent s'ancrer que dans un cément acellulaire à fibre extrinsèque, qui recouvre à l'état sain la surface radiculaire dentaire.

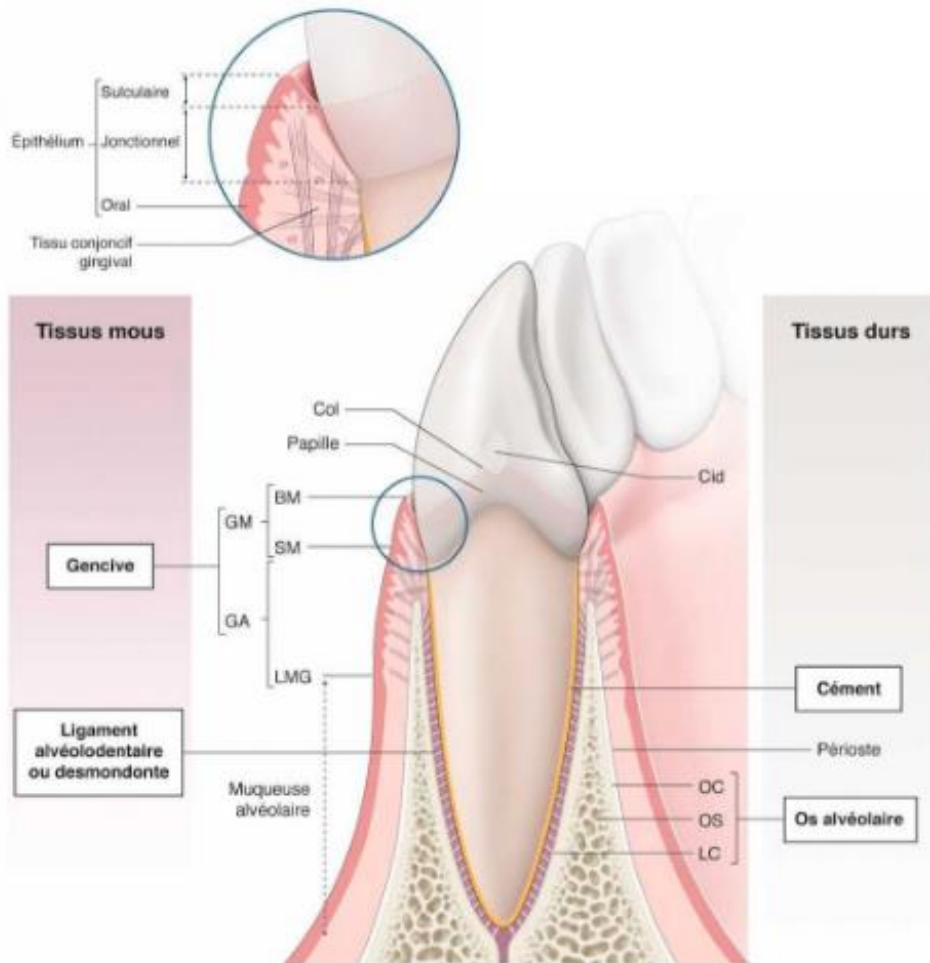
De plus, le ligament est un véritable réservoir biologique de cellules conjonctives, fibroblastes, et cellules multipotentes capables de se différencier sous l'influence de certains facteurs en cémentoblastes, ostéoblastes ou fibroblastes ; avec un taux de turn-over cellulaire des plus élevés du corps humain.

C'est pourquoi le LAD joue un rôle clef dans la cicatrisation.

L'interconnexion de ces composants forme l'appareil d'ancrage dentaire, qui représente une unité biologique et fonctionnelle dont les dynamiques ne sont pas identiques.

Figure 1 : Schéma des quatre composants du parodonte

GM : Gencive marginale ; GA : Gencive attaché ; BM : Bord marginal ; SM : Sillon marginal ; LMG : sillon muco-gingival



Source : Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire Vol.1, Médecine parodontale*, 2014.

### 1.1.2 Réparation

« Fait, pour un organisme, de se rétablir, de revenir à un état normal » *Larousse*.

Déjà en 1986, selon Hurt et coll., la réparation est définie comme le « processus biologique au cours duquel la continuité tissulaire est rétablie par des néoformations tissulaires, qui ne restaure cependant pas de façon complète l'architecture et/ou la fonction des tissus lésés ».

La réparation correspond à une remise en état d'une pièce défailante pour que le système complet retrouve sa fonctionnalité en apportant la correction ou le remède approprié à la cause des dégâts.

Dans le cas du système d'attache parodontal, ce processus peut aboutir à la formation d'un long épithélium de jonction, phénomène ayant pour but de maintenir la continuité tissulaire autour d'une dent.

Cette forme de cicatrisation est le modèle naturel de reformation d'une attache en tissu cicatriciel qui ne restaure pas la fonction initiale ni totalement l'architecture : le potentiel de régénération du parodonte est donc limité.

Du fait qu'elle ne correspond pas aux conditions cliniques préexistantes mais en une ré-attache sans néocément et néoligament, tout l'enjeu va être de reproduire un complexe parodontal similaire à celui détruit en limitant la formation de ce long épithélium de jonction.

### **1.1.3 Régénération**

« Reconstitution des tissus organiques lésés chez les êtres vivants. » *Larousse*.

La régénération est une reconstitution *ad integrum* du complexe.

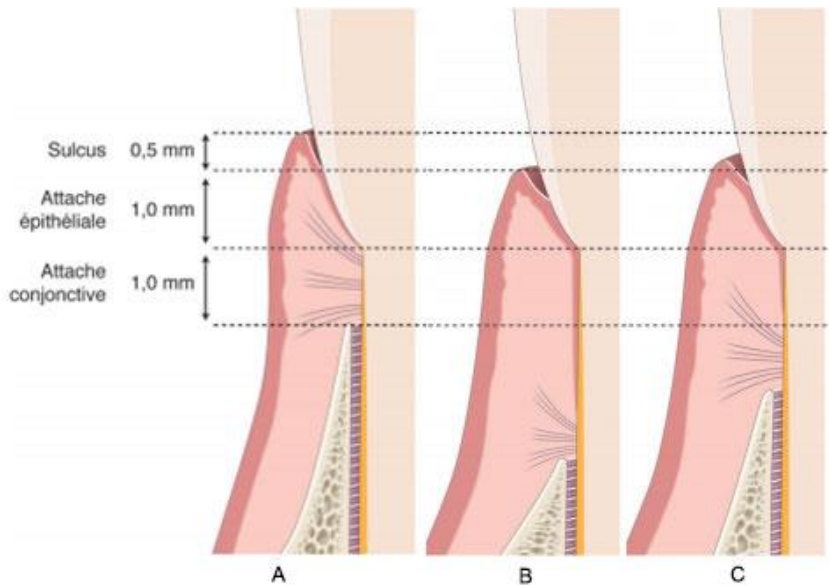
Derrière le terme de régénération tissulaire, il n'existe pas seulement la simple stabilisation de lésions parodontales par formation de long épithélium de jonction, mais bien le retour à une situation physiologique par reconstitution des lésions infra-osseuses et reconstitution du ligament alvéolo-dentaire avec des fibres fonctionnelles orientées perpendiculairement à la surface radiculaire, notamment les fibres de Sharpey, et de leur ancrage cémentaire et osseux. Nous parlons donc d'une nouvelle attache histologiquement complète ancrée sur un ciment nouvellement formé.

Dans ce but, il est essentiel de comprendre les dynamiques, différentes, des quatre composants du parodonte afin de les orienter pour obtenir un gain d'attache tout en respectant la séquence naturelle des événements biologiques qui se produisent pendant la cicatrisation parodontale.

Le potentiel de régénération va dépendre de la présence et de la disponibilité des cellules en jeu et de leurs facteurs de communications concomitants, nécessaires à la stimulation de ces cellules.

Figure 2 : Schéma des différents systèmes d'attache cicatriciels

A : Etat sain ; B : Réparation ; C : Régénération



Source : Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire Vol.2, Thérapeutiques chirurgicales*, 2015

## 1.2 Processus Cicatriciel Parodontal

L'objectif de la régénération ne peut être obtenu que lors d'une cicatrisation de première intention : dans le modèle épithélial, le but recherché est de s'affranchir de la contrainte dépendante du volume du défaut en affrontant directement les berges de la plaie, par des sutures, pour engager le processus inflammatoire classique.

La particularité du modèle parodontal réside entre autres dans le fait que les berges sont faites de tissus histologiquement différents, avec des dynamiques de cicatrisation variant d'un tissu à l'autre.

### 1.2.1 Dynamique tissulaire

Le compartiment parodontal est composé de 4 grands types cellulaires :

- Les cellules de l'épithélium gingival
- Les cellules du LAD
- Les cellules conjonctives
- Les cellules osseuses

### 1.2.1.1 Phase Inflammatoire

Cette première phase non spécifique permet le recrutement des cellules immunitaires et inflammatoires (neutrophiles et macrophages) qui vont s'infiltrer dans le caillot sanguin néoformé, éliminer les tissus lésés et lutter contre l'infection. Elle est moins intense et plus courte en durée (de 0 à 4 jours) que celle observée dans les plaies cutanées.

### 1.2.1.2 Formation du tissu de granulation

Les médiateurs de l'inflammation libérés vont lever l'inhibition de contact des cellules épithéliales et conjonctives, et recruter les fibroblastes quiescents du LAD. Ces cellules sont les clefs du remodelage tissulaire car elles permettent la formation de tous les constituants de la matrice extracellulaire et des fibres de collagènes, associés à de nombreuses enzymes en jeux dans le remodelage.

Ils vont migrer à travers les tissus par modulation enzymatiques et chimiotactisme pour proliférer et s'agglutiner aux portes de la plaie parodontale dans les 6 jours suivant. La synthèse de collagène commence au 6<sup>e</sup> jour.

Les kératinocytes vont quant à eux migrer plus rapidement, en 12 à 24 heures, et se multiplier jusqu'au premier contact avec les cellules de la surface dentaire où des hémidesmosomes vont se former créant ainsi une attache épithéliale (2 à 10 jours). Ce sont donc les premières cellules à arriver sur le site de cicatrisation.

Contrairement au modèle cutané dans lequel est observé une inhibition de la multiplication par contact de cellules compatibles, la différence histologique des berges impliquerait que la surface dentaire soit perçue par les kératinocytes comme un obstacle à contourner plutôt qu'à solidariser.

Il n'y a donc pas d'arrêt de la prolifération et de la migration apicale des cellules, qui se fait en fonction de la surface à recouvrir pour protéger les tissus parodontaux et dentaires sous-jacents en formant naturellement un long épithélium de jonction.

Il semblerait que cette attache s'arrête spontanément à une distance critique de 1mm de la crête alvéolaire. Ce seuil pourrait être dû à la présence de fibres desmodontales résiduelles ou néoformées, ou d'une inhibition cellulaire, guidée par des stimuli d'origine osseuse et/ou desmodontale.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Iglhaut et al., « Apical Migration of Oral Epithelium in Experimental Dehiscence Wounds ».

### 1.2.1.3 Remodelage Tissulaire

Au niveau du tissu desmodontal, la réorganisation des fibroblastes en nombre suffisant, sécréteurs et contractiles, commence au 7<sup>e</sup> jour jusqu'au 14<sup>e</sup> jour.

Les nouvelles fibres d'ancrage collagéniques synthétisées s'orientent parallèlement à la surface dentaire dans la partie coronaire de la lésion et perpendiculairement apicalement, et leur maturation se poursuit sur environ 1 mois.

Cette phase peut s'accompagner d'un remodelage cémentaire et un remodelage osseux par ostéogénèse qui dure plusieurs mois, classiquement divisé en 5 phases : activation, résorption, inversion, apposition et quiescence.

La régénération tissulaire s'intéressant à la formation d'une nouvelle attache par les fibroblastes du LAD, ce cycle de remaniement osseux ne sera pas développé dans ce document.

## 1.2.2 Facteurs Dépendants

Il existe un certain nombre de facteurs à prendre en considération pour améliorer la prédictibilité de la cicatrisation concernant le patient et le site chirurgical. Ils doivent être strictement contrôlés au cours de la période post-opératoire.

### 1.2.2.1 Locaux

#### 1.2.2.1.1 Anatomie de la lésion

L'importance du nombre de parois osseuses résiduelles est communément admise dans la cicatrisation : une lésion infra-osseuse à trois parois impliquera généralement un pronostic favorable tandis qu'une lésion à une paroi aura le pronostic le plus défavorable.

De même, la profondeur et largeur de la lésion ont un rôle à jouer : les lésions étroites et profondes auront le meilleur pronostic que des lésions larges et peu profondes, ce qui s'applique également aux classes de dégradation inter-radiculaire.

Cette configuration du défaut est un élément critique.

#### 1.2.2.1.2 Mobilité dentaire

Le caillot, s'il est protégé, sert de matrice pour la migration des cellules osseuses et desmodontales.

La surface radiculaire constitue une paroi de la lésion, la mobilité de la dent va donc déstabiliser l'architecture de la poche cicatricielle et engendrer une formation du caillot plus difficile.



#### 1.2.2.1.3 Surface radulaire

Comme nous l'avons vu précédemment, la compatibilité des surfaces en affrontement est un critère essentiel de cicatrisation. La surface radulaire doit donc être décontaminée, et au mieux présenter des fibres de collagène saines, résultat obtenu par diverses techniques de détersion.

#### 1.2.2.1.4 Epaisseur de gencive

Les interventions sur biotypes fins induisent souvent des récessions même en l'absence de résorption osseuse. Dans les cas d'utilisation de membrane de régénération, elles conduisent fréquemment à son exposition. Il est également important d'évaluer la hauteur et l'épaisseur de gencive kératinisée, comme dans toute chirurgie parodontale.

### 1.2.2.2 Comportementaux

#### 1.2.2.2.1 Tabac

Le tabagisme empêche la croissance des tissus et retarde la cicatrisation, conjointement à un taux d'infections post-opératoires plus élevé.

Une méta-analyse récente a également souligné l'effet négatif du tabagisme dans la régénération osseuse des défauts infra-osseux.<sup>3</sup>

#### 1.2.2.2.2 Observance

Tout traitement, qu'il soit parodontal ou non, doit s'accompagner d'une bonne hygiène bucco-dentaire, de l'observance des traitements physiques ou chimiques prescrits, et d'un suivi approprié et régulier.

#### 1.2.2.2.3 Individuel

L'avancée en âge, le stress, la génétique, ou certains facteurs systémiques, entraînent une diminution des capacités de régénération cellulaire.

De même, la bactérie *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (AA) a été mise en cause dans les défauts de cicatrisation de furcation de classe II lors de persistance de poches parodontales.<sup>4</sup>

---

<sup>3</sup> Patel, Wilson, et Palmer, « The effect of smoking on periodontal bone regeneration ».

<sup>4</sup> Sculean, *Periodontal regenerative therapy*.

### 1.3 Principes biologiques

Les travaux de Melcher, dès 1969, sont la base du concept de régénération parodontale.<sup>5 6</sup>

Nous avons vu que lors de la cicatrisation, différents types de cellules peuvent coloniser la plaie : les kératinocytes provenant de l'épithélium, les fibroblastes gingivaux du chorion (conjonctifs), les fibroblastes du LAD, et les ostéoblastes de l'os.

Melcher a mis en évidence que le type d'attache sera défini par le type cellulaire arrivé en premier sur le site de cicatrisation.

Chaque type cellulaire a sa propre cinétique de stimulation et de migration, et entraîne une forme différente de cicatrisation. En définitive, les cellules épithéliales sont les plus rapides à atteindre le site de cicatrisation et tendent à restaurer un long épithélium de jonction. De plus, cette colonisation de la surface radiculaire empêche l'expression des autres populations cellulaires, les fibres de collagène néoformée ne pouvant plus s'ancrer sur le ciment.

Nous verrons que le LAD et la gencive sont les seuls tissus contenant les fibroblastes pluripotents, non matures, permettant la régénération conjonctive et osseuse complète. Or leur recrutement et leur migration sont plus lents.

Il en résulte une compétition migratoire entre ces cellules non matures et les cellules épithéliales. Cette compétition est la clef des techniques de régénération tissulaire guidée utilisées actuellement pour obtenir une nouvelle attache.<sup>7</sup>

En résumé, les cellules épithéliales seront à l'origine d'un long épithélium de jonction ; les fibroblastes gingivaux de résorptions radiculaires<sup>8</sup> ; les cellules desmodontales d'une nouvelle attache<sup>9 10</sup> ; et les cellules osseuses de résorption osseuse et d'ankylose<sup>11</sup>.

---

<sup>5</sup> Melcher, « Role of the periosteum in repair of wounds of the parietal bone of the rat ».

<sup>6</sup> Melcher, « On the repair potential of periodontal tissues ».

<sup>7</sup> Melcher.

<sup>8</sup> Nyman et al., « Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue ».

<sup>9</sup> Karring et al., « New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament ».

<sup>10</sup> Isidor et al., « The significance of coronal growth of periodontal ligament tissue for new attachment formation ».

<sup>11</sup> Karring, Nyman, et Lindhe, « Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue ».

### **1.3.1 Histocompatibilité des surfaces**

Prérequis de la cicatrisation, l'assainissement radiculaire est le premier concept à respecter. Il convient donc de préparer la surface radiculaire en éliminant tous dépôts bactériens par un détartrage, associé ou non à des produits de détercion.

### **1.3.2 Exclusion cellulaire**

Ce principe premier des techniques de régénération a pour dessein la sélection des cellules qui vont coloniser le site de cicatrisation.

La compétition se joue donc en fonction de la vélocité entre les cellules épithéliales, migrant de 0,5mm en 25 heures, et les cellules du LAD, migrant de 0,05mm en 24 heures, donc moins rapides.

L'approche, mécanique, consiste à placer une barrière entre les compartiments cellulaires, empêchant l'envahissement de la plaie par les cellules épithéliales et conjonctives, afin de donner la possibilité aux cellules desmodontales d'exprimer leur potentiel biologique de régénération du système d'attache et permettre la cémentogenèse et l'ostéogenèse.

Les études expérimentales montrent qu'une nouvelle attache est susceptible de se former lorsque les fibroblastes du LAD repeuplent la surface radiculaire.<sup>12</sup>

C'est le concept de la régénération tissulaire guidée développé par Nyman en 1982.<sup>13</sup>

### **1.3.3 Maintien de l'espace cicatriciel**

Le caillot seul ne possède pas les propriétés mécaniques suffisantes pour maintenir l'espace du défaut infra-osseux dans les cas de lésions larges. Concrètement, le tissu épithélio-conjonctif s'effondre dans le défaut infra-osseux et limite le potentiel de régénération.

L'espace doit alors être suffisant pour l'expression des cellules, et préfigure le volume obtenu après régénération.<sup>14</sup>

Il est donc nécessaire de préserver ce volume à l'aide d'une barrière rigide. Ce concept est la deuxième clef des techniques de régénération.

---

<sup>12</sup> Melcher, « On the repair potential of periodontal tissues ».

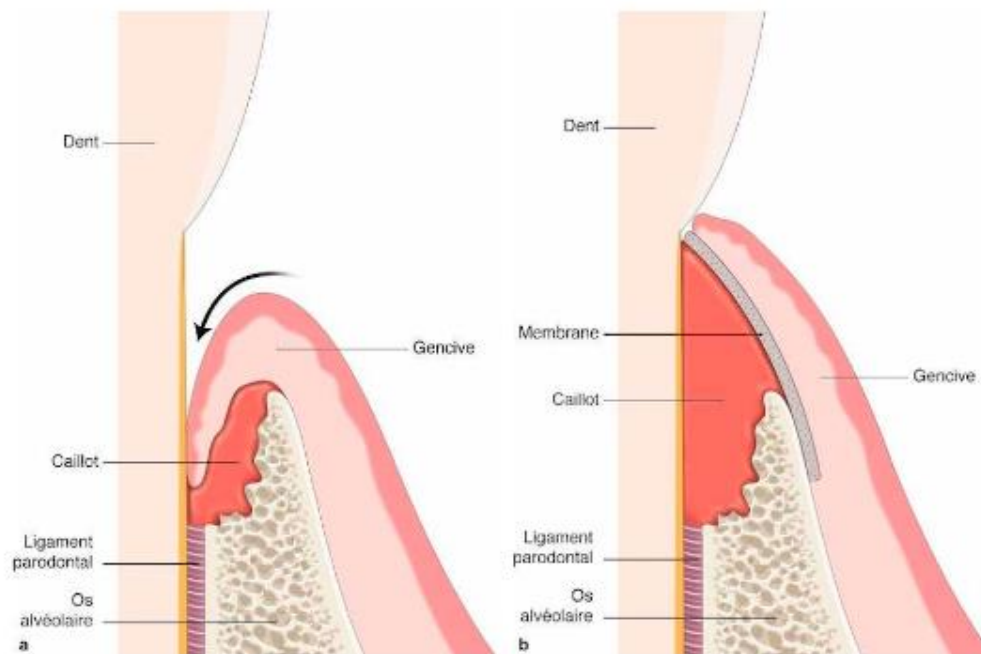
<sup>13</sup> Nyman et al., « New attachment following surgical treatment of human periodontal disease ».

<sup>14</sup> Egelberg, « Regeneration and repair of periodontal tissues ».

D'autre part, les seuls cas de régénération spontanée sont observés lors de lésions infra-osseuses et uniquement de manière très limitée : une formation de ciment et de fibres de Sharpey s'opère à partir du tissu de granulation du ligament alvéolo-dentaire. La persistance d'os alvéolaire résiduel pourrait alors protéger le caillot et former une barrière naturelle à la colonisation épithéliale.

Figure 3 : Schéma du principe de maintien de l'espace cicatriciel

a : Effondrement des tissus mous ; b : Optimisation du volume du caillot



Source : Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire Vol.2, Thérapeutiques chirurgicales*, 2015.

#### 1.3.4 Stabilité du caillot

Le but est d'immobiliser le caillot dans le défaut infra-osseux dans les premières heures de la cicatrisation pour protéger le défaut.

Ce résultat est obtenu généralement en libérant les contraintes appliquées au lambeau d'accès par dissection muqueuse en semi-épaisseur et incision de décharge, permettant ainsi la tractation coronaire du lambeau pour recouvrir la lésion.

### **1.3.5 Adhésion du caillot**

Nous retrouvons ici le concept de cicatrisation de première intention par affrontement des berges. Dans le cas du modèle parodontal, cela consiste en la mise en contact étroit des surfaces radiculaire et épithélio-conjonctive afin de permettre au caillot d'adhérer aux parois du défaut.

### **1.3.6 Induction cellulaire**

Pour augmenter les effets de la sélection cellulaire, il devient intéressant de promouvoir préférentiellement les cellules ayant le potentiel de régénération, donc les cellules desmodontales et osseuses, via des biomatériaux inducteurs, c'est-à-dire des substances capables de déclencher l'expression d'un gène spécifique par un ensemble de mécanismes cellulaires et moléculaires.

A l'heure actuelle, cela concerne principalement les facteurs de croissance cellulaire, les dérivés de la matrice amélaire et le plasma riche en plaquettes ; que nous aborderons plus loin.

Il est à noter que sans ciment, le LAD n'est pas viable, et que l'ostéogenèse se produit seulement si les ostéoblastes produisant la trame osseuse et sa matrice intercellulaire ne sont pas inhibés par contact avec les fibroblastes.

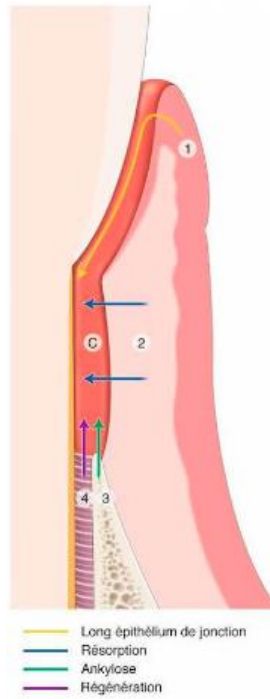
Ces principes permettent d'établir les bases de mise en place des techniques de régénération, techniques avec lesquelles il a été démontré que la qualité des tissus régénérés était similaire à celle des tissus parodontaux natifs <sup>15</sup>.

---

<sup>15</sup> Laurell et al., « The structure of periodontal tissues formed following guided tissue regeneration therapy of intra-bony defects in the monkey ».

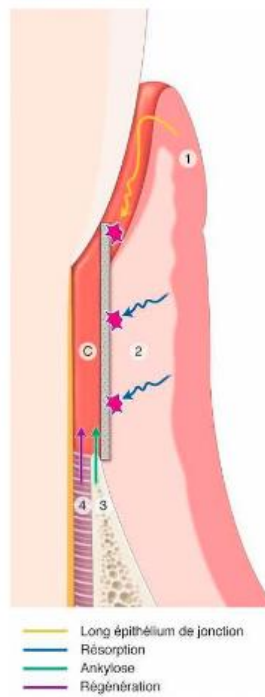
Figure 4 : Compétition cellulaire selon Melcher.

1 : Epithélium ; 2 : Tissu conjonctif ; 3 : Tissu osseux ; 4 : LAD



Source : Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire Vol.1, Médecine parodontale*, 2014.

Figure 5 : Principe de la régénération tissulaire guidée



Source : Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire Vol.1, Médecine parodontale*, 2014.

## 2 : Les biomatériaux commercialisés en France

---

### 2.1 Objectifs

L'approche initiale logique s'est portée sur un cloisonnement mécanique des compartiments parodontaux. C'est dans ce but que sont apparues les membranes barrières.<sup>16171819</sup>

Mais après un fort engouement, leur difficulté de manipulation a mené progressivement à une diminution de leur utilisation.

Néanmoins, elles restent la technique de choix et constituent aujourd'hui une part majoritaire des sujets de développement et du commerce de la régénération, à côté de nouveaux biomatériaux prometteurs.

À la suite de l'exposé des principes de cicatrisation et de réparation parodontales décrits précédemment, il apparaît remarquable que la membrane, dans sa conception initiale, a le potentiel de remplir tous les critères requis à la régénération des tissus parodontaux.

Néanmoins, dans le pool commercial actuel, les caractéristiques mécaniques propres à chaque matériau utilisé à ces fins vont varier et souvent nécessiter l'adjonction de matériau de soutien.

De plus, si la filtration des cellules pénétrant dans la zone lésée est primordiale, il ne faut pas pour autant empêcher les facteurs inflammatoires favorisant la cémentogenèse et l'ostéogenèse d'y parvenir : la structure et la composition chimique de la membrane vont alors jouer un rôle essentiel.

Dans ce marché en constante évolution et richement diversifié, le praticien est en droit de se demander quel matériau choisir.

Le but ultime serait de disposer d'une panacée universelle adaptative à tous cas cliniques, indépendamment de la profondeur, de la largeur, et du type de tissu de la perte ; ou tout du moins de biomatériaux spécifiques de situations cliniques précises et définies par des études et un recul clinique adéquats, permettant d'obtenir des résultats prédictibles pour une régénération effective, stable, identique, reproductible, et opérateur indépendant.

---

<sup>16</sup> Nyman et al., « New attachment following surgical treatment of human periodontal disease ».

<sup>17</sup> Dahlin et al., « Healing of bone defects by guided tissue regeneration ».

<sup>18</sup> Cortellini et Tonetti, « Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects ».

<sup>19</sup> Needleman et al., « Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects ».

## 2.2 Produits Commercialisés

Les membranes et autres produits commercialisés en France sont soumis à l'approbation de mise sur le marché (AMM) par l'ANSM. Ils sont principalement catégorisés dans les dispositifs de classe III, c'est-à-dire les dispositifs implantables actifs.

La liste des biomatériaux ayant obtenus cette autorisation est consultable dans l'annexe. Il est intéressant à noter que certains produits utilisés couramment en pratique clinique en France ou cités dans des sites, articles, ou discussions, ne se retrouvent pas dans cette liste.<sup>20</sup>

### 2.2.1 Membranes non résorbables

Ce type de membrane, historiquement le premier utilisé dans les techniques de régénération guidée, rigide, nécessite d'être fixé par des vis et implique un deuxième temps opératoire de par leur nature non résorbable environ trois à six mois après la mise en place.

Ce retour sur site de cicatrisation génère nécessairement une perte de tissu successive à l'opération et à la réaction inflammatoire générée mais reste généralement inférieure au gain obtenu initialement. De plus, les risques d'exposition de la membrane, de contamination bactérienne ou d'infection sont relativement élevés avec l'utilisation de ces membranes.

C'est pourquoi leur utilisation a progressivement été délaissée à la suite de l'apparition des membranes de type résorbable (sauf dans les techniques de régénération osseuse guidée à visée implantaire).

Néanmoins, elles ont pour avantages d'avoir les meilleures propriétés mécaniques en termes de préservation de l'espace cicatriciel, d'être bio-inertes et d'avoir un grand recul clinique.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des membranes non-résorbables

Avantages	Inconvénients
Recul Clinique	Exposition
Propriétés mécaniques	Deuxième temps chirurgical
Inertie biologique	Fixation
Stabilité chimique	
Microporosité	

Source : auteur, 2018.

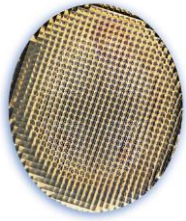
<sup>20</sup> Annexe IX de la directive 93/4



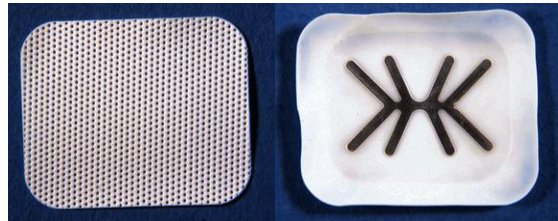
A ce jour, FRIOS® BoneShield et SYMBIOS® OsteoShield sont les seules membranes non résorbables en vente sur le marché français.

Elles sont composées respectivement de titane et de d-PTFE armé, poreux, permettant ainsi la migration des cellules immunitaires.

Figure 6 : FRIOS et SYMBIOS



Source : Dentsply Implants®, Frios BoneShields, 2013.



Source : Dentsply Sirona®, Symbios non-resorbable membranes, 2018.

## 2.2.2 Membranes résorbables

Les membranes résorbables sont devenues le « gold standard » des techniques de régénération guidée grâce à leur temps opératoire unique et leur faible taux d'exposition.

Il en existe donc un panel varié, commercialisé par les fabricants comme spécifique à une utilisation précise en chirurgie parodontale, implantologie, etc.

Leur composition est soit naturelle d'origine animale, en collagène de type I, II ou III ; soit synthétique. Chaque biomatériau commercialisé possède une cinétique de résorption et une architecture propre.

### 2.2.2.1 Biologiques

Du fait de leur composition proche de la composition naturelle des tissus parodontaux, les membranes de collagène sont les plus indiquées.

Comme nous pouvons le constater dans le tableau suivant, le collagène de type I est prédominant, ce qui leur confère une bonne affinité tissulaire et cellulaire permettant d'obtenir de bonnes propriétés biologiques en imitant les tissus natifs parodontaux.

Ce tableau est issu d'une recherche dans la liste des dispositifs médicaux publiées en décembre 2017 par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé, en filtrant les résultats avec les termes « régénération » ou « membrane », puis affiné manuellement pour ne retenir que les produits ayant l'indication thérapeutique de régénération tissulaire guidée.

Tableau 2 : Récapitulatif des membranes biologiques résorbables ayant obtenues l'AMM Française

Origine	Nom Commercial	Composition Majoritaire	Résorption
Equine	Paroguide	Collagène type I + Chondroïtine sulfate	4 à 8 semaines
	Biocollagen	Collagène type I	6 à 8 semaines
Porcine	BioGide	Collagène type I et III bicouche	4 à 6 mois
	CovaMAX	Collagène type I	3 mois
	DynaMatrix	<i>Dérivée de muqueuse d'intestin grêle</i>	8 à 10 semaines
	MembGraft		3 mois
	Collprotect	Collagène type I et III (derme)	8 à 10 semaines
	Jason	Collagène type I et III (péricarde)	3 à 6 mois
	Mucograft	Matrice collagénique bicouche	?
	Creos Xeno.Protect	Collagène + élastine non réticulés	?
	Ossix	Collagène type I	4 à 6 mois
	Conform	Collagène type I	3 à 4 mois
	Drive Cove	Collagène type I	6 semaines
Bovine	OsseoGuard	Collagène type I	6 à 9 mois
	Symbios	Collagène type I	26 à 38 semaines
	Neomem	Collagène type I	26 à 38 semaines
	Hypro-Sorb M	Collagène type I	6 mois

Source : auteur, 2018.

Leurs structures et épaisseurs varient selon la source de collagène, la méthode d'extraction et la méthode utilisée pour fabriquer la membrane. La matrice de collagène ainsi conçue peut être d'agencement homogène ou bicouche.

Leurs principaux défauts sont leurs faibles propriétés mécaniques de soutien de l'épithélium engendrant l'effondrement de l'espace cicatriciel, associé à un temps de résorption souvent imprévisible. De plus, leur résorption est accélérée en cas d'exposition, et la réaction inflammatoire générée est variable.

Il existe d'autre part un risque potentiel d'allergie chez 3% de la population et une toxicité potentielle des agents de réticulation.

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des membranes résorbables

Avantages	Inconvénients
Biodégradation	Propriétés mécaniques
Biocompatibilité	Réaction inflammatoire
Manipulation	Réponse immunologique
	Durée de dégradation

Source : auteur, 2018.

### 2.2.2.2 Synthétiques

Certains matériaux synthétiques génèrent une diminution localisée du pH et des effets inhibiteurs de l'ostéogénèse. En outre, en raison d'un taux de dégradation lent et d'un temps de résorption allongé de ces derniers, il peut persister dans le corps humain des produits de destruction pendant quatre à six ans pouvant stimuler une réaction tardive localisée.

Néanmoins, il n'existe pas de risque de contamination croisée pour ce type de membrane. Autre avantage, la production n'est pas limitée, et l'utilisation d'animaux pour celle-ci n'est pas nécessaire.

In vivo, la conception et l'architecture de ces membranes sont des facteurs importants pour déterminer leur biodégradation et leur effet protecteur. Par exemple, il a été démontré que la résistance à la compression des membranes d'acide lactique peut être ajustée en changeant le poids moléculaire du polymère.

Ces capacités de changement pratiquement infinies donnent à ces membranes un fort potentiel prometteur dans le développement, que nous aborderons ensuite. A l'heure actuelle, seul un faible pourcentage de ces applications est commercialisé.

Tableau 4 : Récapitulatif des membranes résorbables synthétiques ayant obtenus l'AMM Française

Nom Commercial	Composition Majoritaire	Résorption
ACTIVIOSS	PGLA Bicouche (100%)	6 mois
TISSEOS	PGLA bicouche (100%)	6 mois
VICRYL	PGLA	1 à 3 mois
GUIDOR	Poly-D-lactide + Poly-L-lactide	3 à 6 mois
GORE RESOLUT ADAPT	PGA Bicouche	4 à 6 mois

#### 2.2.2.2.1 PLGA

Le polymère de co-acide polylactique-glycolique a trois isomères optiques : L-lactique abrégé en PLGA, D-lactique et DL-lactique.

Ce matériau est ancien et connu, génère peu de réaction inflammatoire et une bonne adaptation grâce à sa souplesse.

#### 2.2.2.2.2 PGA

L'acide polyglycolique est abrégé en PGA.

Ces membranes présentent une bonne intégration tissulaire et de bonnes propriétés mécaniques.

#### 2.2.2.3 Hydrogels

Leur atout majeur est une mise en place largement facilitée, contrebalancée par des propriétés mécaniques très insuffisantes à ce jour, ne permettant pas de les utiliser seuls.

Néanmoins, nous verrons qu'ils s'avèrent être un support idéal pour la libération de molécules ou de cellules à visée régénératrice.

Deux hydrogels répondant au qualificatif de « membrane barrière » ont obtenu une AMM en France, mais ne sont plus commercialisés par le laboratoire exploitant.

- Atrisorb : polymère d'acide lactique et solvant, résorption en 9 à 12 mois
- Atrisorb-D Direct : polymère d'acide lactique et solvant supplémenté en doxycycline à 4%, résorption en 9 à 12 mois

### 2.2.3 Dérivés de la matrice d'émail

Les dérivés de la matrice amélaire (EMD) ont démontré une influence significative sur le comportement de nombreux types de cellules en favorisant la fixation, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire ; une activité angiogénique ; ainsi que l'expression de facteurs de transcription, de facteurs de croissance, de cytokines, de constituants extracellulaires et d'autres molécules impliquées dans la régulation du remodelage osseux et dans la cicatrisation des plaies par régénération des tissus mous.<sup>2122</sup>

---

<sup>21</sup> Sculean et al., « Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration ».

<sup>22</sup> Silvestri et al., « Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane ».

D'origine porcine, L'Emdogain® est le produit correspondant commercialisé sous forme de gel.

Il est composé en majorité d'amélogénine, protéines hydrophobes s'assemblant en une matrice extracellulaire insoluble, contrôlant l'organisation structurale du développement des cristaux d'émail. Bien qu'exprimé en moindre quantité, sont également dénombrés l'énaméline, l'améloblastine, l'amélotine, l'apine et diverses protéinases jouant toutes un rôle important dans divers aspects de la régénération parodontale.

Néanmoins, les mécanismes par lesquels les protéines individuelles retrouvées dans l'EMD sont capables de médier les réponses cellulaires et tissulaires restent flous.<sup>23</sup>

C'est aujourd'hui un des rares biomatériaux qui valide histologiquement une véritable régénération parodontale avec une néoformation de ciment, avec un recouvrement par les insertions des fibres de Sharpey du ligament parodontal dans le ciment et l'os alvéolaire.<sup>24</sup>

De plus, sa simplicité d'utilisation et l'absence de suites opératoires conduisent ce produit à être aujourd'hui très largement utilisé et reconnu pour son efficacité.

Les résultats comparatifs dans l'application clinique avec les membranes résorbables ne montrent pas de différences significatives de gain d'attache ou de réduction de profondeur de poche sauf dans les cas de lésions inter-radicales, qui restent néanmoins pour ces deux techniques supérieurs aux protocoles initiaux (lambeau d'assainissement ou placebo).<sup>25</sup>

Même si les succès cliniques sont plus que prometteurs, les spécificités de son mécanisme d'action continuent d'être un sujet majeur de recherche en parodontologie.

#### **2.2.4 Applications Cliniques**

Les membranes et dérivés de la matrice amélaire sont employés principalement dans les thérapies de régénération tissulaire guidée et osseuse guidée, à visée de reconstruction pré-implantaire, dans les chirurgies parodontales, et pour certains cas rares d'extraction de dents de sagesse.

---

<sup>23</sup> Miron et al., « Twenty years of enamel matrix derivative : the past, the present and the future ».

<sup>24</sup> Miron et al.

<sup>25</sup> Koop, Merheb, et Quirynen, « Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy : a systematic review ».

## 2.3 Limites

Nous avons vu que dans le cas des membranes non résorbables, l'obligation de réaliser un deuxième acte opératoire de dépose de celles-ci et leur fort taux d'exposition pendant la phase de cicatrisation restent rédhibitoires, ajouté au coût de ré-intervention pour le praticien et le patient.

Néanmoins, les résultats obtenus avec ce type de membrane, lorsque celles-ci permettent une fermeture optimum des berges de la plaie, sont meilleurs que ceux obtenus avec les membranes résorbables grâce à des propriétés mécaniques plus performantes.

En effet, la manipulation des membranes résorbables est fortement opératoire dépendant de par leur manque de rigidité. De plus, ce manque effectif d'intégrité structurelle nécessaire pour résister aux forces de compression exercées par les tissus muco-gingivaux sus-jacents entraîne généralement un collapsus dans les cas de cavité étendue ou une compression du caillot dans le défaut infra-osseux en l'absence de matériaux de comblement permettant le soutien de la membrane.

C'est pourquoi, leur utilisation requiert en général l'emploi d'un substitut osseux servant de support de forme à la membrane.

De plus, les membranes de collagène ont un profil de dégradation imprévisible et la cinétique de résorption est parfois trop rapide, ce qui ne permet pas de maintenir l'effet barrière sur le long terme.

Certaines techniques visent à réticuler les membranes résorbables afin d'améliorer leurs caractéristiques, par exemple pour allonger leur temps de résorption, qui peut varier de six à huit semaines à six à huit mois. Des recherches supplémentaires sont toutefois nécessaires pour optimiser leurs propriétés notamment à maintenir l'espace cicatriciel, d'autant plus que la quantité de tissu régénéré après leur utilisation peut être à la fois limitée et imprédictible.<sup>2627</sup>

Plusieurs études rapportent donc un potentiel certes indiscutable de gain d'attache et de cicatrisation via l'utilisation de membrane, mais présentent des résultats hétérogènes, peu reproductibles, peu répétitifs, et peu constants suivant les opérateurs.<sup>28</sup>

---

<sup>26</sup> Tatakis, Promsudthi, et Wikesjö, « Devices for periodontal regeneration ».

<sup>27</sup> Sculean, Nikolidakis, et Schwarz, « Regeneration of periodontal tissues : combinations of barrier membranes and grafting materials - biological foundation and preclinical evidence : a systematic review ».

<sup>28</sup> Jepsen et al., « A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal furcation defects. What is the effect of guided tissue regeneration compared with surgical debridement in the treatment of furcation defects? »

En résumé, les avantages d'absence de chirurgie de retrait de la membrane, de simplification de la procédure chirurgicale, et de diminution des complications post-opératoires sont contrebalancés par des problèmes de contrôle de la durée de fonction barrière, d'interférences entre la résorption, la cicatrisation et la régénération osseuse ; et la nécessité d'un matériau soutenant la membrane.<sup>29</sup>

Les hydrogels quant à eux ont un fort potentiel grâce à leur simplicité de mise en œuvre mais manque cruellement de preuve et de recul clinique.

Il apparaît donc des enjeux autant pratiques qu'économiques, d'autant plus qu'aucune membrane à ce jour ne remplit les critères de satisfaction idéaux, malgré un nombre conséquent de produits proposés comme constaté dans ce chapitre (un total de trente membranes sont inscrites à la liste des dispositifs médicaux commercialisés en France).

## **2.4 Biomatériau Idéal**

### **2.4.1 Cahier des Charges**

Scantlebury a établi en 1993 cinq critères essentiels à la conception des membranes<sup>30</sup> :

- Biocompatibilité
- Fonction occlusive cellulaire
- Facilité de mise en œuvre clinique et maniabilité
- Maintien de l'espace tridimensionnel
- Intégration tissulaire

A l'heure où les technologies permettent de synthétiser des biomatériaux de plus en plus complexes, nous pourrions ajouter que le coût financier de telles procédures tient une place importante dans la conception des membranes, au même titre que leur impact environnemental de production.

De ce même constat et comme nous l'aborderons ensuite, l'innocuité de matériaux que l'on souhaite aujourd'hui être de plus en plus bioactifs doit être maîtrisée.

---

<sup>29</sup> Antoun, Karouni, et Sojod, « La régénération osseuse guidée ».

<sup>30</sup> Scantlebury, « 1982-1992 : a decade of technology development for guided tissue regeneration ».

#### 2.4.1.1 Biocompatibilité

La réponse naturelle du corps humain est de réagir à tout corps étranger introduit dans le système par une réaction inflammatoire rapide et spontanée. La biocompatibilité est alors définie par l'intensité et la durée de cette réaction, que l'on souhaite minimum à nulle, non toxique, et non antigénique.

C'est l'apanage des membranes non résorbables car inertes. Dès lors qu'une biodégradation se produit, elle s'accompagne automatiquement d'une réaction inflammatoire. Elles ne produisent de fait aucune réaction inflammatoire.

La membrane résorbable devrait donc être reconnue par les cellules comme corps natif et se dégrader sans inflammation afin d'éviter les phénomènes associés conduisant invariablement à une perte tissulaire remarquable. La composition et le degré de réticulation des membranes collagéniques sont les facteurs majeurs influençant la résorption.

Dans la gamme des membranes biologiques, le collagène est considéré comme peu inflammatoire<sup>31</sup>, mais la réticulation augmente cet effet.

Tandis que dans la gamme des membranes synthétiques, l'acide poly-DL-lactique génère la réaction la moins intense, mais aucune membrane commercialisée n'en est composée à ce jour.<sup>32</sup>

Au-delà de la biocompatibilité, le matériau idéal devrait être bioactif donc accélérer la régénération par des propriétés biologiques de conduction (adhésion des fibroblastes et ostéoblastes), d'induction (recrutement et différenciation), ou de formation des tissus cibles (production directe).

Actuellement, la majorité des membranes ne revendique qu'un rôle mécanique passif.

#### 2.4.1.2 Occlusion cellulaire

Principe de base vu précédemment, l'imperméabilité cellulaire est caractérisée par un diamètre de pores inférieurs à 2µm empêchant le passage des cellules épithéliales et des fibroblastes gingivaux mais autorisant le passage de fluides, d'oxygène, et la migration des facteurs de croissance nécessaires à la différenciation et à la prolifération des cellules ostéogéniques.

Afin de maximiser la régénération parodontale, les pores doivent supporter l'infiltration des cellules du côté du défaut. De plus, la vascularisation de la zone de pose du biomatériau est une étape essentielle dans la cicatrisation tissulaire, car ce processus fournit les nutriments et l'oxygène nécessaires à la survie des cellules osseuses, tout en facilitant l'élimination des déchets cellulaires.

---

<sup>31</sup> Rothamel et al., « Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes : an experimental study in the rat ».

<sup>32</sup> Yin et al., « Histological evaluation of domestic poly-DL-lactic acid membranes for periodontal guided tissue regeneration ».



L'interconnexion dans la conception des membranes actuelles de plusieurs lames microporeuses de diamètres différents (bi ou tri laminée) semble bien remplir cette exigence.

### 2.4.1.3 Propriétés mécaniques

Stabilité mécanique et maintien de l'espace tridimensionnel sont les propriétés de résistance indispensables d'une membrane.

En effet, le succès de la régénération va dépendre de la capacité du biomatériau à prévenir l'invagination des tissus en résistant pendant plusieurs mois à la pression sus-jacente des tissus mous, avec une résistance suffisante.

L'utilisation de substituts osseux est à l'origine indiquée pour palier à un manque de rigidité de la membrane choisie par l'opérateur, mais les recherches faites sur la composition et la bioactivité de ces composants ne cessent d'augmenter. Néanmoins, il est rapporté que malgré une néoformation osseuse histologiquement assurée, le comblement osseux, quel que soit le matériau, augmente ce temps d'obtention face à une cicatrisation naturelle sans améliorer la dynamique ou la quantité osseuse formée.

En conséquence, une membrane avec des propriétés mécaniques suffisantes affranchit de l'utilisation de substituts.

On pourrait d'autant plus penser qu'un principe de précaution s'applique : diminuer le nombre de matériaux différents employés pour générer le minimum de réactions inflammatoire et immunologique.<sup>33</sup>

Au niveau de la déformation du matériau, la facilité de mise en œuvre clinique et la maniabilité sont de rigueur ainsi qu'une grande adaptabilité à l'anatomie du site, pour que la mise en place ne dépende plus des compétences de l'opérateur. Il est essentiel que la membrane recouvre l'ensemble du défaut.

Au titre de la maniabilité, les membranes liquides ont les meilleurs résultats, mais leurs propriétés mécaniques sont inexistantes ce qui limite fortement leur application.

Du côté des membranes résorbables, l'hydrophilie leur permet d'établir des rapports étroits avec la gencive et l'os, et elle se stabilisent rapidement. Mais il existe un fort risque de déchirures lorsqu'elles s'humidifient dans le milieu, et implique que le clouage de ces membranes pour parfaire leur adaptation est difficile.<sup>34</sup>

---

<sup>33</sup> Sculean, Nikolidakis, et Schwarz, « Regeneration of periodontal tissues : combinations of barrier membranes and grafting materials - biological foundation and preclinical evidence : a systematic review ».

<sup>34</sup> Bottino et al., « Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration—A materials perspective ».

#### 2.4.1.4 Intégration tissulaire

L'intégration tissulaire correspond à la disparition naturelle dans le temps de la totalité de la membrane et de ses produits par biodégradation. Elle inclut également la similarité histologique des tissus formés avec les tissus natifs.

La durée de résorption d'un produit est généralement communiquée par les fabricants. Mais il est difficile de savoir si elle correspond au temps nécessaire à la destruction totale du matériau, à la perte de ses propriétés, ou au temps pendant lequel il remplit pleinement sa fonction de barrière.

Un taux de résorption élevé permet d'éviter les réactions dues aux produits de dégradation, qu'ils soient synthétiques ou naturels ; ajouté à un temps de résorption le plus long possible afin de permettre la lente minéralisation et maturation du site de cicatrisation. Dans cette optique, la réticulation des fibres de collagène, procédé de traitement chimique, thermique ou physique, permet de retarder la dégradation ; mais les produits chimiques employés sont susceptibles d'être toxiques.

Le collagène a pour avantage de ne provoquer des allergies que dans 3% des cas, ce qui en fait un matériau privilégié. De plus, son mécanisme de dégradation stimule des peptides impliqués dans les processus de cicatrisation des tissus mous.<sup>35</sup>

Les polymères des membranes résorbables synthétiques sont dégradés via le cycle de Krebs et produisent massivement et rapidement des monomères d'acide lactique ou glycolique, conduisant à une acidification du milieu nuisible à l'ostéogénèse. Néanmoins, l'adjonction de minéraux tels que le phosphate de calcium aurait un effet tampon atténuant ces variations de pH.<sup>36</sup>

D'autre part, la stérilisation par irradiation de ces membranes augmente la vitesse de dégradation, variant de quelques semaines à plusieurs années. Ce problème majeur reste encore non résolu.

D'un point de vue histologique, les propriétés biologiques et chimiques du matériau devraient empêcher sa colonisation par l'épithélium ou son encapsulation dans un réseau de tissu fibreux.

De même, la colonisation par le biofilm bactérien en cas d'exposition ne devrait pas compromettre le pronostic de régénération ni impliquer obligatoirement le retrait de la membrane. Ce dernier cas est actuellement inévitable pour les membranes non résorbables, tandis que les membranes résorbables semblent mieux résister à l'exposition endobuccale. Mais leur vitesse de résorption est alors largement accélérée, perdant leur fonction de barrière en quelques jours, ce qui est de fait défavorable et conduit à un échec au minimum partiel de la procédure.<sup>37</sup>

---

<sup>35</sup> Locci et al., « Phenotype expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration ».

<sup>36</sup> Taylor et al., « Six bioabsorbable polymers : in vitro acute toxicity of accumulated degradation products ».

<sup>37</sup> Machtei, « The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans ».

#### 2.4.1.5 Coût financier

L'aspect financier ne doit pas être négligé, représentant un des critères de choix principaux dans l'établissement du plan de traitement, tant pour le patient que pour le praticien.

Il est évident que le coût élevé d'une technique réduit le champ possible de son application et restreint le nombre de patients pouvant y avoir accès. La balance bénéfice/coût doit être raisonnable et incluse dans l'élaboration d'un plan de traitement cohérent.

#### 2.4.2 Proposition

L'outil idéal devrait combiner :

- Une parfaite innocuité voire une bioactivité contrôlée ;
- Des propriétés mécaniques comparables aux membranes non résorbables : rigidité pour le maintien de l'espace cicatriciel et étanchéité bactérienne ;
- Des avantages similaires aux membranes de collagène : résorption, affinité cellulaire et propriétés cicatrisantes ;
- Une absence de résidus de résorption ;
- Une grande facilité de manipulation ;
- Un effet barrière et une rigidité d'au moins 8 semaines ;
- Un coût le plus faible possible.

Dans cet esprit, l'outil idéal combinerait la maniabilité des produits liquides, une haute résistance et haute biocompatibilité afin d'obtenir une membrane appliquée sous forme liquide, se durcissant en un temps contrôlé en solide expansé par réticulation, polymérisation, gélification ou solidification ; affranchi des problèmes liés à la biodégradation et possédant les critères requis pour la régénération cités auparavant. Cette membrane une fois formée se comporterait comme un échafaudage conducteur des cellules progénitrices du LAD et posséderait un temps de résorption le plus long possible sans effet inflammatoire ou immunogène. Elle serait évidemment universelle.

Malheureusement, une membrane aboutie de ce type reste à créer, mais de nombreuses recherches vont dans ce sens.

## **2.5 Membrane de Troisième Génération**

On peut considérer que les membranes non résorbables sont la première génération de membrane, et que les membranes résorbables synthétiques ou naturelles constituent la deuxième génération.

On parle alors de troisième génération pour les membranes à potentiel bioactif.

Ce potentiel, né de l'ingénierie tissulaire, domaine interdisciplinaire appliquant les principes de l'ingénierie et des sciences de la vie au développement de substituts biologiques, vise la restauration, le maintien, voire l'amélioration de la fonction tissulaire.

Il s'agit donc de combiner les facultés des membranes existantes, jouant le rôle premier de barrière, avec des produits cellulaires artificiels ou non.

Nous allons voir qu'il est aujourd'hui envisagé de recouvrir les membranes de divers adjuvants spécifiques comme le phosphate de calcium, les cellules autologues, les antibiotiques, ou les facteurs de croissance et d'adhésion ; ou bien d'optimiser la structure des membranes en gradient de composant pour maintenir des propriétés mécaniques suffisantes avec un taux de dégradation prévisible et des propriétés bioactives.

La question substantielle sera alors de déterminer si ces nouvelles propositions peuvent remplir le cahier des charges du biomatériau idéal.

## 3 : Les nouvelles approches

---

Bien que ces nouveaux procédés soient pour la plupart encore en cours de recherche sur des modèles in-silico ou in-vitro, certaines techniques semblent prometteuses d'amélioration des performances in-vivo.

### 3.1 Ingénierie Tissulaire

Diverses techniques sont à l'étude, notamment la coulée de film, la filtration dynamique et l'électrofilage, associant des matériaux de synthèse et/ou des polymères naturels.

#### 3.1.1 Membrane biologique

##### 3.1.1.1 Origine humaine

Les matrices dermiques acellulaires issues de don de tissu humain Alloderm™ sont transformées en retirant l'épiderme et les cellules du derme, tout en conservant la membrane basale. Elles ne génèrent donc pas de réactions inflammatoires ou allergiques et aucune transmission pathogénique n'a été rapporté à ce jour.

D'autres membranes sont dérivées du péricarde, de la dure-mère ou du placenta.

Les membranes amniotiques humaines sont acellulaires, multicouches, lyophilisées, et ont montré une conservation des propriétés structurales et mécaniques de la matrice extracellulaire amniotique, facilitant leur préparation et leur manipulation par une flexibilité d'ajustement. Ajouté à une épaisseur et des propriétés mécaniques adéquates, elles induiraient la croissance osseuse en évitant l'invasion des tissus fibreux.<sup>38</sup>

---

<sup>38</sup> Li et al., « Investigating the potential of amnion-based scaffolds as a barrier membrane for guided bone regeneration ».

### 3.1.1.2 Origine végétale

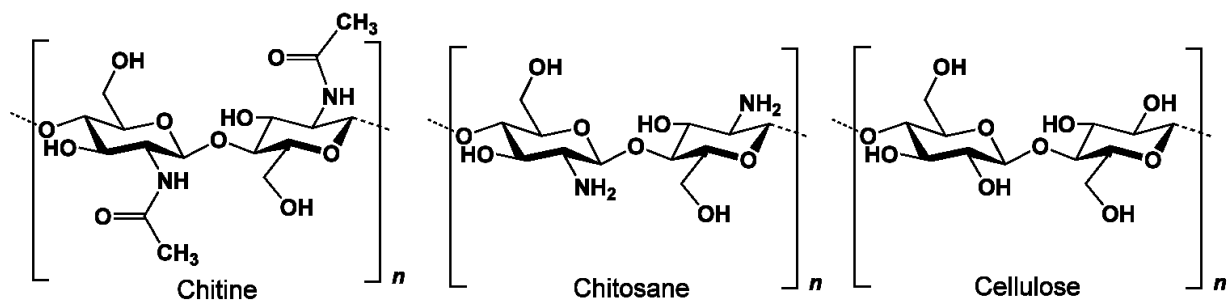
Dérivé de la chitine, le chitosan retient l'attention des chercheurs de par ses propriétés biologiques importantes : biocompatibilité, biodégradabilité, faible immunogénicité et effet bactériostatique.

Il peut être réticulé en utilisant du glutaraldéhyde, mais en raison de la toxicité de ce produit, il est aujourd'hui suggéré d'utiliser une réticulation ionique à base de tripolyphosphate de sodium.

Le taux de dégradation des membranes de chitosan dépend de leur poids moléculaire ainsi que des méthodes de préparation. Expérimentalement, ces membranes favoriseraient la régénération mais aucun résultat clinique n'est rapporté dans la littérature.

Une autre caractéristique prometteuse du chitosan est sa capacité d'organisation en gel. Il est facilement transformable en différentes formes par la méthode de séparation des phases induite thermiquement.

Figure 7 : Schéma moléculaire de la chitine, du chitosan, et de la cellulose



Source : Société chimique de France, *Chitine et chitosan*, 2017.

## 3.1.2 Membrane composite

Ce concept repose sur la fabrication d'une membrane en gradient de structure et de composition de plusieurs couches successives de matériau afin d'exploiter les propriétés et atouts de chacun.

Ainsi, on peut jouer sur la porosité, par exemple avec une face de la membrane poreuse en regard du défaut, favorisant la croissance cellulaire ; et une surface opposée lisse en regard du tissu épithélio-conjonctif, inhibant de l'adhésion cellulaire. C'est le cas des membranes bicouches BioGuide™ et Resolut™.

### 3.1.2.1 Incorporation d'alginate

L'alginate est un polymère anionique biocompatible élaboré à partir d'algues brunes et qui présente une structure similaire à celle des matrices extracellulaires lorsqu'il est réticulé aux hydrogels.

La couche d'alginate ainsi adjointe est destinée à véhiculer les facteurs de croissance tels que le TGF  $\beta$  afin de promouvoir l'ostéogenèse. De plus, la membrane agit comme une barrière au passage de *Streptococcus mutans* et l'adhérence bactérienne observée est moindre par rapport aux membranes classiques.

Une membrane d'acide poly(L)lactique/alginate à l'étude dans un modèle in vitro a démontré une conservation de son activité biologique, de ses propriétés mécaniques et structurales pendant plus de 100 jours, et une stabilité pendant 6 mois.<sup>39</sup>

### 3.1.2.2 Incorporation de phosphate de calcium

L'hydroxyapatite (HA) est le matériau à base de phosphate de calcium le plus largement utilisé en raison de sa similitude avec l'os, accordant une bonne biocompatibilité et ostéoconductivité.

De plus, il est moins résorbable que beaucoup d'autres matériaux de phosphate de calcium.

Considéré comme relativement fragile, il démontre néanmoins des propriétés mécaniques suffisantes, permettant à la membrane de résister à la pression statique des tissus mous et de préserver ainsi l'espace de régénération. Son apport a donc pour but d'augmenter les propriétés mécaniques des membranes résorbables.

- Membrane hydroxyapatite nano-carbonée/collagène/PLGA à trois couches

Les auteurs proposent une membrane composée d'une couche d'hydroxyapatite sur la face interne, une couche de collagène recouvert d'une fine couche de PLGA non poreux sur la face externe contre l'épithélium.

Sa structure lisse non poreuse entraîne une biodégradation différente, augmentant et améliorant la maîtrise du temps de résorption, fonctionnant comme une barrière ; et sa structure poreuse permet l'adhésion des cellules ostéoblastiques, leur prolifération et leur maintien dans le temps. L'ajout d'hydroxyapatite nano-carbonatée augmenterait la compatibilité tissulaire.

D'autre part, le tissage des composants lui accorde une résistance suffisante pour une utilisation pratique. En effet, la résistance à la traction est de 9,7 MPa en rupture nette (sans apparition de scissure), et le module élastique est de 1,2 GPa ; mesures supérieures aux propriétés de traction de l'os spongieux.<sup>40</sup>

D'autres auteurs rapportent des résultats similaires pour une membrane à 2 couches PLGA/nanoHA.

---

<sup>39</sup> Milella et al., « Poly(L-lactide)acid/alginate composite membranes for guided tissue regeneration ».

<sup>40</sup> Liao et al., « A three-layered nano-carbonated hydroxyapatite/collagen/PLGA composite membrane for guided tissue regeneration ».

- Membrane collagène/HA/chitosan

Cette membrane à trois couches comprend deux couches, supérieure et inférieure, de collagène contenant de l'hydroxyapatite pour une meilleure flexibilité et une bioactivité, et une couche intermédiaire composée de chitosan pour assurer une haute résistance à la traction et améliorer le module d'élasticité de la membrane.

En effet, l'étude montre que l'incorporation de chitosan augmente de deux à trois fois la résistance à la traction et le module d'élasticité, obtenant des mesures respectivement de 9,7 MPa et 515,8 MPa ; tandis que le collagène apporte la flexibilité nécessaire à la mise en place de la membrane.<sup>41</sup>

- Membrane PCL/PLGA/  $\beta$ -TCP

L'incorporation de  $\beta$ -TriCalciumPhosphate dans une membrane polymère faite de polycaprolactone (PCL) et de PLGA améliore la stabilité mécanique et la régénération osseuse in vivo par rapport à une membrane synthétique simple.

On peut également citer d'autre membrane à l'étude comme par exemple la membrane de collagène/alcool polyvinylique/ $\beta$ -TCP, ou celle de nanoHA/polyamide66 possédant une structure poreuse asymétrique.

### 3.1.3 Matrice conçue par électrofilage

Cette technologie permet la fabrication de membrane non tissée à partir d'une solution de polymère exposée à un champ électrique, permettant de contrôler l'assemblage de la structure et l'organisation, donc la porosité et la composition chimique finale.

Une structure tridimensionnelle bien conçue améliore la surface hydrophile et la mouillabilité de ces membranes, et en font un support pour les cellules induisant une nouvelle formation osseuse dans le défaut. Des fibroblastes, des cellules cartilagineuses ainsi que des cellules souches mésenchymateuses ont été trouvées expérimentalement sur l'échafaudage de PLGA et PCL nano-fibreux, ce qui démontre la capacité de la structure de nano-fibres de soutenir l'attachement et la prolifération cellulaire.

Les membranes multicouches peuvent être également obtenues après un filage séquentiel de différents polymères, synthétiques seuls ou en combinaison avec des protéines. Cela améliorerait l'intégrité mécanique et la stabilité dimensionnelle des mailles.<sup>42</sup>

---

<sup>41</sup> Teng et al., « Three-layered membranes of collagen/hydroxyapatite and chitosan for guided bone regeneration ».

<sup>42</sup> Bottino et al., « Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration—A materials perspective ».



L'étude du développement d'une membrane de soie par électrofilage est particulièrement remarquable.

La soie concède un coût de production faible et s'avère être un bon vecteur d'adjuvants médicamenteux. De plus, il semblerait que les nano-fibres de soie permettent la fixation, la prolifération et le dépôt de cellules souches mésenchymateuses.

L'étude d'une membrane ainsi conçue montre une stabilité mécanique satisfaisante, une bonne biocompatibilité, une dégradation lente et une régénération osseuse améliorée sans réactions inflammatoires indésirables.<sup>43</sup>

Malheureusement, une partie de ces méthodes aboutissent à des membranes à potentiel clinique très faible en raison de leur densité élevée (difficulté de manipulation) et d'une hétérogénéité du taux de dégradation.

### **3.1.4 Hydrogels**

La maniabilité et la facilité de mise en place sont des points essentiels dans la reproductibilité des résultats.

Nous avons vu que les membranes commercialisées actuellement ne sont pas optimisées pour une adaptation parfaite à tous les types de défauts. Or la présentation sous forme de gel en seringue permet une utilisation en microchirurgie et un accès à toutes formes de zone lésée.

C'est pourquoi les recherches se sont penchées sur les moyens de contrôler et d'améliorer les propriétés mécaniques des hydrogels, d'utilisation élémentaire, tout en contrôlant la résistance mécanique au cours de la dégradation initiale.

Il a été avancé que la génération de réseaux d'hydrogels interpénétrés ou nanocomposites permettrait d'améliorer la résistance mécanique mais influencerait la vitesse et les mécanismes de dégradation. De plus, ces réseaux vont modifier le gonflement ou le rétrécissement de la structure suivant les conditions physiologiques changeantes, structure qu'il est essentiel de contrôler pour maintenir les propriétés mécaniques dans le temps.

Ce problème peut être minimisé en adaptant les procédures de synthèse ou en formulant les hydrogels avec des biomolécules, du sel ou des nanoparticules.

La combinaison de différents mécanismes de réticulation augmente suffisamment les caractéristiques de résistance mécanique, de résilience et d'auto-cicatrisation, et permet alors une utilisation en tant que membrane de régénération parodontale.

---

<sup>43</sup> Lu et al., « A novel silk fibroin nanofibrous membrane for guided bone regeneration ».

Le maintien de la biocompatibilité pendant la dégradation est également important pour la conception d'hydrogels fonctionnels. Le profil de dégradation des hydrogels et de leurs sous-produits de dégradation doit être adapté aux spécificités du modèle parodontal.

Généralement, des agents de réticulation dégradés par hydrolyse ou processus enzymatique sont insérés dans le squelette du polymère par électrofilage. Mais en raison du conditionnement dense de nanofibres filées en continu pendant le procédé d'électrofilage, la matrice présente souvent des pores de taille trop petite pour permettre le passage de cellules, ce qui limite la croissance et la vascularisation des tissus in vivo.

Autre avantage, les biomolécules telles que les facteurs de croissance peuvent être solubilisées ou immobilisées au sein d'un hydrogel, par des interactions physiques qui offrent la possibilité de contrôler spatialement la migration cellulaire.

Par exemple, une membrane d'alginate auto-durcissante a été conçue pour jouer le rôle de barrière. Cette membrane sous forme de solution aqueuse d'alginate de sodium est placée sur le défaut osseux, puis une solution de chlorure de calcium est déposée sur sa surface, réticulant à son contact la partie extérieure de la solution en une couche épaisse et résistante aux forces d'invagination des tissus mous.<sup>44</sup>

Autre exemple, l'hydroxypropylméthylcellulose, dérivé de la cellulose, se présente sous forme de matrice injectable contenant des céramiques de phosphate de calcium en suspension. Elle se réticule en conditions physiologiques et se comporte comme un échafaudage biocompatible pour les cellules environnantes.<sup>45</sup>

### **3.2 Régénération Tissulaire Induite**

Ce concept fait appel aux biomatériaux actifs, grâce aux découvertes récentes sur les champs d'application des potentiels moléculaires et cellulaires présents dans les tissus.

Il se fonde sur l'induction biologique d'un processus de cicatrisation par régénération, avec ou sans isolation mécanique des compartiments cellulaires, à l'aide de matériaux générés par des techniques d'ingénierie tissulaire.

---

<sup>44</sup> Ishikawa et al., « Self-setting barrier membrane for guided tissue regeneration method ».

<sup>45</sup> Boix et al., « Alveolar bone regeneration for immediate implant placement using an injectable bone substitute ».

### 3.2.1 Thérapie cellulaire

Il existe dans le corps humains deux grandes lignées cellulaires non différenciées : les cellules souches pluripotentes, capables de se différencier en tous types cellulaires, et les cellules souches multipotentes, au potentiel de différenciation plus limité.

La thérapie cellulaire consiste à délivrer de nouvelles cellules obtenues à partir de ces cellules souches, provenant du patient ou non, sur le site lésé afin de stimuler les phénomènes naturels de régénération.

Les cellules les plus couramment utilisées sont les cellules souches multipotentes mésenchymateuses, dotées d'un potentiel de prolifération élevé. Elles sont présentes partout dans l'organisme au sein par exemple de la moelle osseuse, des tissus adipeux, ou gingivaux, et peuvent être différenciées avant d'être transplantées, ce qui leur confère un intérêt particulier dans la régénération des tissus.

Les cellules souches pluripotentes sont soit d'origine embryonnaires, soit induites.

L'identification précise des cellules capables de renouveler le parodonte est précieuse car aucune procédure de régénération prévisible n'a encore été décrite.

#### 3.2.1.1 Cellules souches mésenchymateuses de la gencive

La gencive possède une capacité de régénération prometteuse de par sa rapidité et son intégralité, presque aucune cicatrice ne subsistant après la cicatrisation.

En effet, la présence de cellules souches mésenchymateuses dans le tissu conjonctif gingival humain a été mise en évidence, et ces cellules ont démontré des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles en termes de marqueurs hématopoïétiques et d'immunomodulation compatibles avec les procédures de régénération basées sur l'ingénierie tissulaire. De plus, elles sont disponibles en grande quantité et faciles à acquérir.<sup>46</sup>

#### 3.2.1.2 Cellules souches du ligament alvéolo-dentaire

Ces cellules sont multipotentes, permettant la maintenance, la formation, la réparation, le remodelage et la régénération du ciment grâce à un potentiel prolifératif élevé.

---

<sup>46</sup> Mitrano et al., « Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue ».

Sur un support approprié à base d'hydroxyapatite ou de phosphate tricalcique, elles peuvent se différencier en cellules mésenchymateuses, donc en ostéoblastes, cémentoblastes, ou en cellules desmodontales, induisant la formation de ciment, d'os et de dentine. Elles permettraient donc une régénération parodontale totale.

Sur le plan histologique, l'épithélium sulculaire retrouve des caractéristiques histologiques très proches de celui de parodonte sain et la formation de fibre de Sharpey s'insérant sur du ciment néoformé est observée.<sup>47</sup>

Grâce à une technique d'ingénierie consistant à réduire la température du prélèvement de cellules (autologues ou allogéniques) à 20° après les avoir cultivées à 37°, une fine couche cellulaire est formée, puis utilisée comme une membrane. Mais l'absence de rigidité mécanique de celle-ci oblige à l'emploi d'un matériau de soutien.

D'une autre manière, une stratégie propose de manipuler génétiquement les cellules ex vivo pour augmenter leur durée de vie et leur capacité de prolifération, atteignant le taux des cellules souches embryonnaires, pratiquement impérissables. Cependant, la multiplication anarchique des cellules pouvant se transformer en lésions tumorales, une précaution particulière doit être prise.<sup>48</sup>

### 3.2.1.3 Cellules souches adipeuses

Ces cellules, très accessibles, peuvent se différencier en ostéoblastes, chondroblastes et adipocytes ; et auraient le potentiel de régénérer les défauts parodontaux avec un taux de prolifération supérieur aux cellules stromales de la moelle osseuse. Leur deuxième apport est de favoriser le recrutement des cellules progénitrices in situ.<sup>49</sup>

De plus, elles sont les plus abondantes chez le mammifère et sont généralement prélevées en sous-cutané par liposuction, ce qui les rend particulièrement intéressantes par leur disponibilité.

### 3.2.1.4 Cellules souches pluripotentes induites

À la suite de la découverte de Shinya Yamanaka et John Grudon qui leur a valu le prix de Nobel en 2012, il est désormais possible de reprogrammer des cellules somatiques différenciées en cellules pluripotentes.

---

<sup>47</sup> Seo et al., « Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament ».

<sup>48</sup> Bartold, Shi, et Gronthos, « Stem cells and periodontal regeneration ».

<sup>49</sup> Hung et al., « A comparison between adipose tissue and dental pulp as sources of MSCs for tooth regeneration ».

Ces cellules induites ouvrent le champ des possibilités et des applications, notamment en régénération. En effet, elles se comportent presque comme des cellules souches embryonnaires avec un taux élevé de prolifération et de capacité de différenciation.

Les cellules d'origine bucco-dentaire, facilement accessibles, semblent idéales grâce à leur grande efficacité de reprogrammation, supérieure aux fibroblastes dermiques utilisés classiquement.

Dans un modèle in-vitro, les cellules induites associées à une matrice amélaire ont permis de régénérer efficacement le parodonte en favorisant la formation de ciment, d'os alvéolaire et de LAD.<sup>50</sup>

A ce jour, les thérapies cellulaires sont vecteurs d'espoir pour la régénération, mais les mécanismes moléculaires à la base de l'auto-renouvellement et de la différenciation des cellules souches sont largement inconnus. Des recherches approfondies doivent donc être engagées sur la sélection des cellules recrutées, et particulièrement dans la maîtrise du risque tumoral, dû au phénotype très proche des cellules cancéreuses et des cellules souches.

De plus, la possibilité de guider les cellules sur le tissu cible doit être recherché pour ne pas induire la formation de tissus ectopiques.

### **3.2.2 Thérapie génique**

Cette biothérapie est basée sur l'expression de gènes déterminés directement sur le site cible via leur incorporation au sein de l'ADN de vecteurs.

Après la mise en lumière de l'expression de plusieurs médiateurs biologiques et de la compréhension de leur mécanisme d'action lors des phénomènes de cicatrisation, il a été proposé d'utiliser ces messagers comme candidats pour la régénération des plaies parodontales.

Il est regrettable qu'en dépit des résultats très prometteurs de ces facteurs cellulaires, peu d'étude ai franchis le cap de l'investigation in vivo et à terme le développement de procédé permettant leur utilisation concrète.

#### **3.2.2.1 Facteurs de croissance recombinants des fibroblastes**

Ces protéines sont des médiateurs des premières phases de cicatrisation : ils initient une néo-angiogenèse et contrôlent la stimulation cellulaire par chimiotaxisme, prolifération, différenciation et synthèse de la matrice via leur récepteur spécifique tyrosine-kinase à la surface de ces cellules.

---

<sup>50</sup> Duan et al., « Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration ».

Leur mécanisme vise la migration et la multiplication de cellules cibles ; et régulent également l'organisation et la différenciation des cellules des tissus environnants comme nous l'avons vu.

Les facteurs recombinants des fibroblastes forment une superfamille dont 23 polypeptides ont été identifiés.

Parmi ceux-ci, les facteurs dont l'utilisation seuls peut aboutir à une régénération sont PDGF, BMP, FGF, TGF et IGF.<sup>51</sup>

#### 3.2.2.1.1 PDGF

Les *Platelet Derived Growth Factor* assure la prolifération des fibroblastes et des ostéoblastes, la synthèse de protéines collagéniques et non collagéniques, et la formation de la matrice osseuse.

Dans cette famille, deux facteurs sont particulièrement impliqués : PDGF-A, intervenant dans les phases initiales de la cicatrisation parodontale ; et PDGF-B, doté d'un potentiel régénératif du ligament parodontal.

Néanmoins les résultats sont contrastés puisqu'il existe une chance sur deux de trouver des plages de régénération parodontale sur la surface radiculaire.<sup>52</sup>

#### 3.2.2.1.2 BMP

Impliqué dans le développement de l'os et du cartilage, cette branche de la super famille des TGF induit la différenciation des ostéoblastes grâce à sa propriété ostéoinductrice.

Ils sont exprimés pendant le recrutement précoce des cellules souches mésenchymateuses et maintenus tout au long de la différenciation ostéogénique et chondrogénique jusqu'à la formation de l'os.

Plus de 20 protéines ont été décrites, mais toutes n'ont pas de potentiel ostéogénique.

BMP-2 et BMP-7 sont les acteurs les plus importants du remodelage tissulaire et induirait la formation d'une matrice collagénique, d'un néocément, et d'un néoligament ; et une régénération osseuse, mais il apparaît qu'autant BMP-2 que BMP-7 entraînent un risque de résorption radiculaire, d'ankylose, avec une régénération parodontale très limitée par plage.<sup>53</sup>

---

<sup>51</sup> Stavropoulos et Wikesjö, « Growth and differentiation factors for periodontal regeneration : a review on factors with clinical testing ».

<sup>52</sup> Bouchard, Frémont, et Tulasne, *Parodontologie & dentisterie implantaire volume 2 Thérapeutiques chirurgicales*.

<sup>53</sup> Rao, Ugale, et Warad, « Bone morphogenetic proteins : periodontal regeneration ».

Néanmoins, la stimulation de BMP-2 entraîne une augmentation de la formation osseuse, de structure identique à l'os existant et en fusion parfaite avec celui-ci. De plus, son expression établie à des instants spatio-temporels précis cadre la taille et la forme des os.<sup>54</sup>

Elle est de ce fait la seule protéine recombinante humaine introduite en tant que substitut de greffe osseuse aux Etats-Unis dans l'indication de régénération osseuse guidée. Il peut être intéressant de noter que malgré son autorisation de mise sur le marché américain, cette protéine fait l'objet aujourd'hui de nombreux échecs thérapeutiques et de remarques quant aux biais des études faites sur sujet humain par les laboratoires.

BMP-3 (aussi dénommée ostéogénine), antagoniste de BMP-2 et inhibiteur de la réplication des cellules ostéoblastiques, stimulerait la différenciation et permettrait une néoformation d'un ligament fonctionnel.<sup>55</sup>

#### 3.2.2.1.3 TGF $\beta$

S'il intervient dans la cicatrisation tissulaire et la formation osseuse, il ne l'accélère pas pour autant et montre des effets variables sur les cellules osseuses. Néanmoins, il inhibe la prolifération épithéliale, a une action chimiotactique et proliférative sur les fibroblastes, et induit la production de matrice extracellulaire et de collagène.

De plus, il peut moduler l'expression des autres facteurs de croissance du milieu, comme PDGF ou FGF. A l'heure actuelle, son utilisation en comparaison avec une technique de régénération guidée classique n'apporte pas de différences positives significatives.<sup>56</sup>

#### 3.2.2.1.4 IGF

IGF-1 est l'objet principal des études menées : cette protéine est capable de faire migrer et proliférer les cellules du ligament et les fibroblastes du tissu conjonctif, générant une néoformation osseuse par prolifération des ostéoblastes et stimulation du phénotype ostéoblastique.

En dépit du potentiel de ce facteur de croissance *insuline-like*, les résultats des études sont contrastés et il est admis à ce jour que son effet clinique est limité lorsqu'il est utilisé seul. Néanmoins, IGF-1 présente un effet synergique en combinaison au PDGF et cette association semble être la plus performante en stimulant significativement la régénération de lésions parodontales.<sup>57</sup>

---

<sup>54</sup> Wang et al., « Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation ».

<sup>55</sup> Rao, Ugale, et Warad, « Bone morphogenetic proteins : periodontal regeneration ».

<sup>56</sup> Wikesjö et al., « Periodontal repair in dogs : effect of recombinant human transforming growth factor- $\beta$ 1 on guided tissue regeneration ».

<sup>57</sup> Stavropoulos et Wikesjö, « Growth and differentiation factors for periodontal regeneration : a review on factors with clinical testing ».

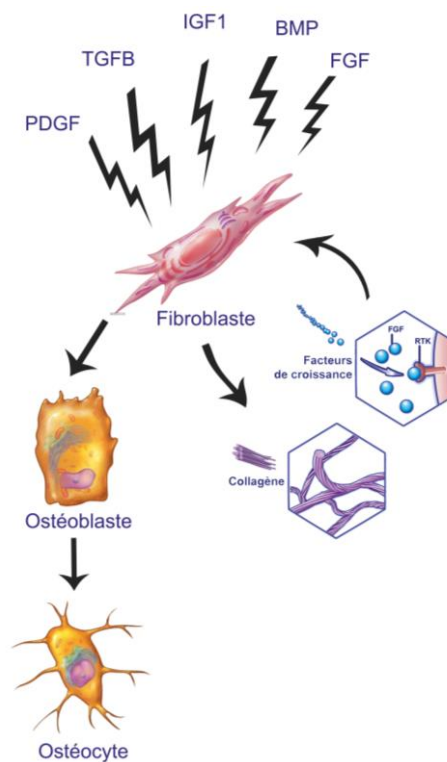
### 3.2.2.1.5 FGF

Ce groupe de molécules est spécifique de la croissance des fibroblastes en étant capable de recevoir des signaux de l'extérieur et de les transmettre à l'intérieur de la cellule, et donc d'induire de nombreux messages cellulaires secondaires.

Ils régulent l'angiogenèse, sont mitogènes et chimiotactiques pour les fibroblastes, les chondrocytes, les ostéoblastes, les cellules du ligament parodontal et les cellules épithéliales.<sup>58</sup>

Une étude a mis en place une membrane de collagène imprégnée de FGF2. Il s'est avéré que cette dernière hébergeait différents phénotypes cellulaires au cours de la cicatrisation et que ces cellules exprimaient et sécrétaient progressivement dans la membrane les principaux facteurs de cicatrisation. Il en a été conclu que la membrane favorisait le processus de cicatrisation en activant les cellules hôtes du défaut sous-jacent qui sont recrutées et deviennent adhérentes à la membrane, permettant à leurs signaux d'être communiqués aux différentes populations cellulaires.<sup>59</sup>

Figure 8 : Schéma de l'interaction des facteurs de croissance sur le fibroblaste



Source : auteur, 2018.

<sup>58</sup> Bouchard, Frémont, et Tulasne, *Parodontologie & dentisterie implantaire volume 2 thérapeutiques chirurgicales*.

<sup>59</sup> Turri et al., « Guided bone regeneration is promoted by the molecular events in the membrane compartment ».



### 3.2.2.2 Vecteurs de libération

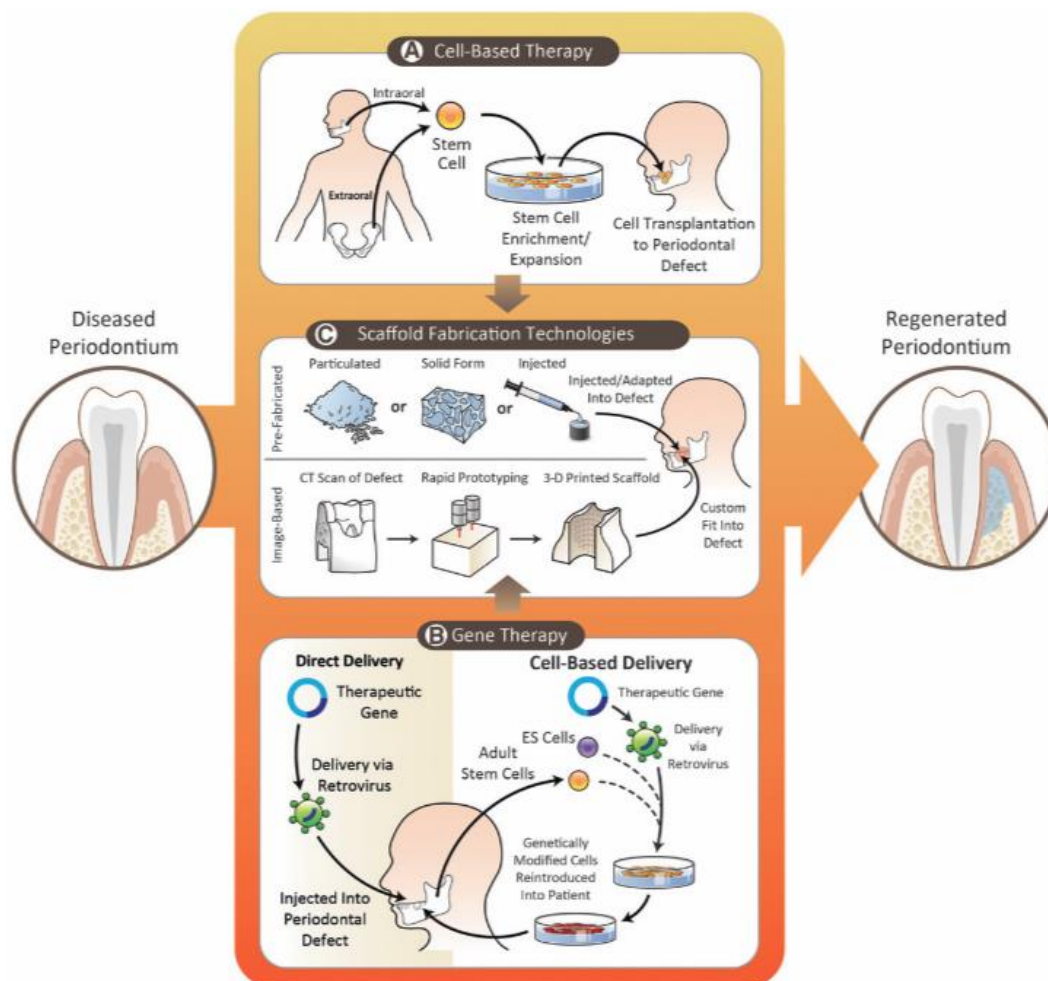
Lors d'expérimentation, ces facteurs de croissance sont très instables en solution, ce qui entraîne leur dissolution rapide dans la lésion. Ajouté à une demi-vie réduite, leur utilisation implique leur relargage via des vecteurs.

Il existe deux manières de transférer ces gènes aux cellules cibles : par des vecteurs viraux tels que le rétrovirus injectable, ou par des vecteurs non viraux tels que les plasmides.

La technique consiste ensuite en l'élaboration d'un échafaudage tridimensionnel préfabriqué, en chitosan ou en PLGA par exemple, servant de support aux vecteurs ayant encapsulé l'ADN, puis en leur délivrance en bloc solide, en particules ou forme injectable.

Cela permet une expression des gènes pendant plusieurs semaines voire plusieurs années, et donc une plus grande durabilité de la procédure en imitant la réponse de guérison biologique.

Figure 9 : Schéma récapitulatif des vecteurs de thérapie cellulaire et génique



Source : Rios et al., *Cell- and gene-based therapeutic strategies for periodontal regenerative Medicine*, 2011.

### 3.2.3 Concentrés plaquettaires

L'utilisation de ces concentrés est récente et leur efficacité variable d'un produit à l'autre, chaque produit ayant une composition cellulaire différente, un potentiel d'efficacité distinct, et des techniques d'obtention particulières.

#### 3.2.3.1 Plasma riche en plaquettes

Il s'agit d'un concentré de plaquettes autologues obtenu à partir d'un prélèvement sanguin après centrifugation dans un tube contenant un anticoagulant.

Ce plasma riche en plaquettes (PRP) est ensuite déposé sur le site de cicatrisation en association avec de la thrombine et du chlorure de calcium déclenchant l'activation des plaquettes.

Il existe autant de PRP que de protocoles de préparation, plus ou moins riches en leucocytes, plus ou moins purs ou concentrés.

Les facteurs de croissance contenus dans les plaquettes en suspension de cet échantillon liquide permettent de stimuler favorablement la régénération, et la nature autologue de l'échantillon affranchit des problèmes liés à la réaction inflammatoire ou au risque de contamination, mais leur concentration en solution semi-purifiée n'est pas suffisante pour induire une réelle régénération.

Malgré les multiples études des effets du PRP et une large utilisation clinique, les résultats sont à l'heure actuelle trop hétérogènes pour garantir leur réel intérêt, ce qui a entraîné une controverse quant à leur utilité clinique finale.

De plus, les procédures, complexes, ne sont pas ergonomiques, ni reproductibles avec fiabilité, et sont généralement coûteuses, ce qui limite leur utilisation quotidienne et a finalement mené à l'abandon de ces techniques.<sup>60</sup>

#### 3.2.3.2 Plasma riche en fibrine

Ce plasma (PRF) s'obtient également après centrifugation d'un prélèvement sanguin du patient, sans facteur coagulant, impliquant la formation d'un caillot de fibrine accompagné d'une fraction basse de globule rouge et d'une fraction haute de plasma pauvre en plaquettes.

Le fibrinogène est donc polymérisé naturellement par la trombine autologue présente dans le prélèvement. Cet aspect permettrait de modifier l'organisation tridimensionnelle du réseau de fibrine et favoriserait la fixation des facteurs de croissance.

---

<sup>60</sup> Kotsovilis et al., « The adjunctive use of platelet-rich plasma in the therapy of periodontal intraosseous defects : a systematic review ».

Le caillot de fibrine en gel solide ainsi obtenu est la forme moléculaire naturelle de la fibrine, concentrant leucocytes, plaquettes et molécules de l'immunité et de la cicatrisation ; à l'inverse du PRP.

Ce caillot peut ensuite être placé dans un dispositif de compression permettant l'élimination d'un exsudat de plasma et l'obtention d'une membrane. Cette membrane est considérée par son auteur comme une barrière cellulaire, rôle assuré pendant un temps réduit (entre 7 et 15 jours), avec d'excellentes propriétés biologiques et de biocompatibilité grâce à cette matrice contenant tous les éléments moléculaires et cellulaires permettant une cicatrisation optimale ; mais ne possède pas les qualités mécaniques de résistance nécessaire. Son utilisation doit donc être accompagnée d'un biomatériau de comblement dans la majorité des cas.<sup>61</sup>

Il est intéressant de souligner que la Société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale statuait en 2011 sur le fait de ne pouvoir recommander l'utilisation de PRF dû « à l'absence de publications cliniques objectives et donc de preuves scientifiques avérées, conjuguée à la faiblesse méthodologique des rares études fondamentales [...] pour pouvoir justifier l'utilisation pratique d'un tel protocole ».<sup>62</sup>

### **3.2.4 Techniques combinées**

Associer les procédures pour augmenter les performances globales des techniques est la poursuite d'une suite logique dans l'optimisation des traitements.

Il faut alors se poser la question de l'interactivité des biomatériaux entre eux : quelle est l'influence de l'adjonction d'un biomatériau ostéoconducteur ou ostéoinducteur sur le potentiel régénératif des membranes de troisième génération ? Existe-t-il un choix du type de biomatériau support en fonction du facteur de croissance ?

L'absence de documentation, de données scientifiques suffisantes et probantes permettant de répondre à ces questions de bioactivité croisée nous oblige à l'heure actuelle à émettre des réserves et à agir de manière circonspecte lors de la prise de décision.

---

<sup>61</sup> Choukroun et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) ».

<sup>62</sup> Société française de parodontologie et d'implantologie orale, « Position de la SFPIO sur le PRF ».

### **3.3 Chirurgie mini-invasive**

Les techniques de régénération abordées restent toutes des techniques chirurgicales, il est donc nécessaire de revenir sur le premier facteur de réussite : la fermeture berge à berge de la plaie afin de promouvoir une cicatrisation de première intention du défaut.

La littérature rapporte des retards de guérison, des expositions et des dégradations prématurées des membranes mises en place, voire des infections, même dans des cas soigneusement choisis au préalable. Par conséquent, la technique d'ouverture du lambeau devient essentielle.<sup>63</sup>

Le lambeau de préservation papillaire est devenu le standard en chirurgie parodontale régénératrice en comparaison au lambeau d'accès classique car il optimise la protection du biomatériau dans l'espace de cicatrisation. L'intérêt de ce lambeau réside dans le maintien des papilles inter-dentaires et dans la protection du caillot sanguin. Il se différencie du lambeau d'accès classique dans le tracé d'incision et le décollement des tissus proximaux.

Sa réalisation sans ajout de biomatériau montre des résultats supérieurs en termes de gain d'attache comparé au lambeau d'accès classique.<sup>64</sup>

On peut donc se poser la question du rôle de la chirurgie elle-même dans le processus.

C'est de cette idée que sont nées de nouvelles pratiques chirurgicales.

La technique de préservation papillaire à abord vestibulaire incise seulement la papille en regard de la lésion en évitant les incisions de décharge verticales. Puis des sutures en point matelassier interne croisé sont réalisées au niveau de la papille. Ce savoir-faire est très opérateur dépendant.

La chirurgie mini-invasive est une microchirurgie qui permet de réduire la profondeur de poche et d'obtenir un gain d'attache significatif tout en limitant les récessions tissulaires.

Elle est indiquée dans les lésions infra-osseuses isolées dans le cadre de la régénération parodontale. L'utilisation d'une instrumentation de microchirurgie et d'aides optiques par un opérateur entraîné est essentielle. Elle permet une amélioration de la stabilité du lambeau, une diminution de la morbidité, une réduction du traumatisme chirurgical par une cicatrisation de première intention, et une réduction du temps opératoire et des suites opératoires.<sup>65</sup>

---

<sup>63</sup> Park, S.-H. et Wang, H.-L., « Clinical significance of incision location on guided bone regeneration: human study ».

<sup>64</sup> Bouchard, Frémont, et Tulasne, *Parodontologie & dentisterie implantaire volume 2, Thérapeutiques chirurgicales*.

<sup>65</sup> Cortellini, « Minimally invasive surgical techniques in periodontal regeneration ».

Ses principes reposent sur l'application de la technique de préservation papillaire modifiée, le lambeau de préservation papillaire simplifié, et la réalisation de sutures matelassées passives. En découle le technique de chirurgie M-MIST (*Modified Minimally Invasive Surgical Technique*) : dans cette technique avancée, la papille est maintenue en place.

Figure 10 : Lambeau d'accès classique



Source : Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire Vol.2, Thérapeutiques chirurgicales*, 2015.

Figure 11 : Lambeau d'accès à préservation papillaire



Source : Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire Vol.2, Thérapeutiques chirurgicales*, 2015

Figure 12 : Technique de chirurgie mini-invasive



Source : Bouchard, *Parodontologie & dentisterie implantaire Vol.2, Thérapeutiques chirurgicales*, 2015.

## 4 : Discussion

---

Malgré des résultats encourageant tant en termes de réduction de profondeur de poche qu'en gain d'attache, il existe des biais aux études cliniques présentées pour corroborer ces résultats.

Les études animales posent le problème du choix des modèles choisis (chien, rat, lapin...) qui rendent difficile la comparaison et la transposition à l'homme. De plus, il existe des différences dans les périodes de sacrifice des animaux, ce qui ne permet pas d'apprécier les cinétiques de régénération pour des résultats finaux parfois identiques.

En outre, la perte de substance à régénérer est variable ainsi que le site d'application.

La taille des échantillons n'est souvent pas justifiée, insuffisant et sans groupe témoin, associée à une absence de recul, ce qui implique généralement un niveau de preuve de ces études faible. Beaucoup de ces études veulent tester un trop grand nombre d'hypothèses.

La comparaison est donc impossible en raison de la diversité des protocoles (type de membranes, association ou non avec des substituts osseux eux-mêmes variables...) et des critères d'évaluation (type de mesures, chronologie des mesures...).

En termes de propriétés mécanique, l'équilibre entre rigidité et plasticité est rarement trouvé. De même, des résultats contradictoires existent quant au rôle des porosités membranaires, allant d'une taille inférieure au micron à l'échelle macro, malgré un grand nombre d'études consacrées au rôle de la perméabilité membranaire et de la porosité. La porosité membranaire optimale n'a probablement pas encore été définie.

Collectivement, les données publiées apportent la preuve d'un rôle actif de la membrane dans la promotion des processus de régénération du défaut sous-jacent au cours des techniques de régénération tissulaire guidée, au lieu d'être purement une barrière passive.

Il reste néanmoins à élucider le potentiel des différentes membranes pour héberger et activer les cellules recrutées, et les différents degrés de cicatrisation en résultant.

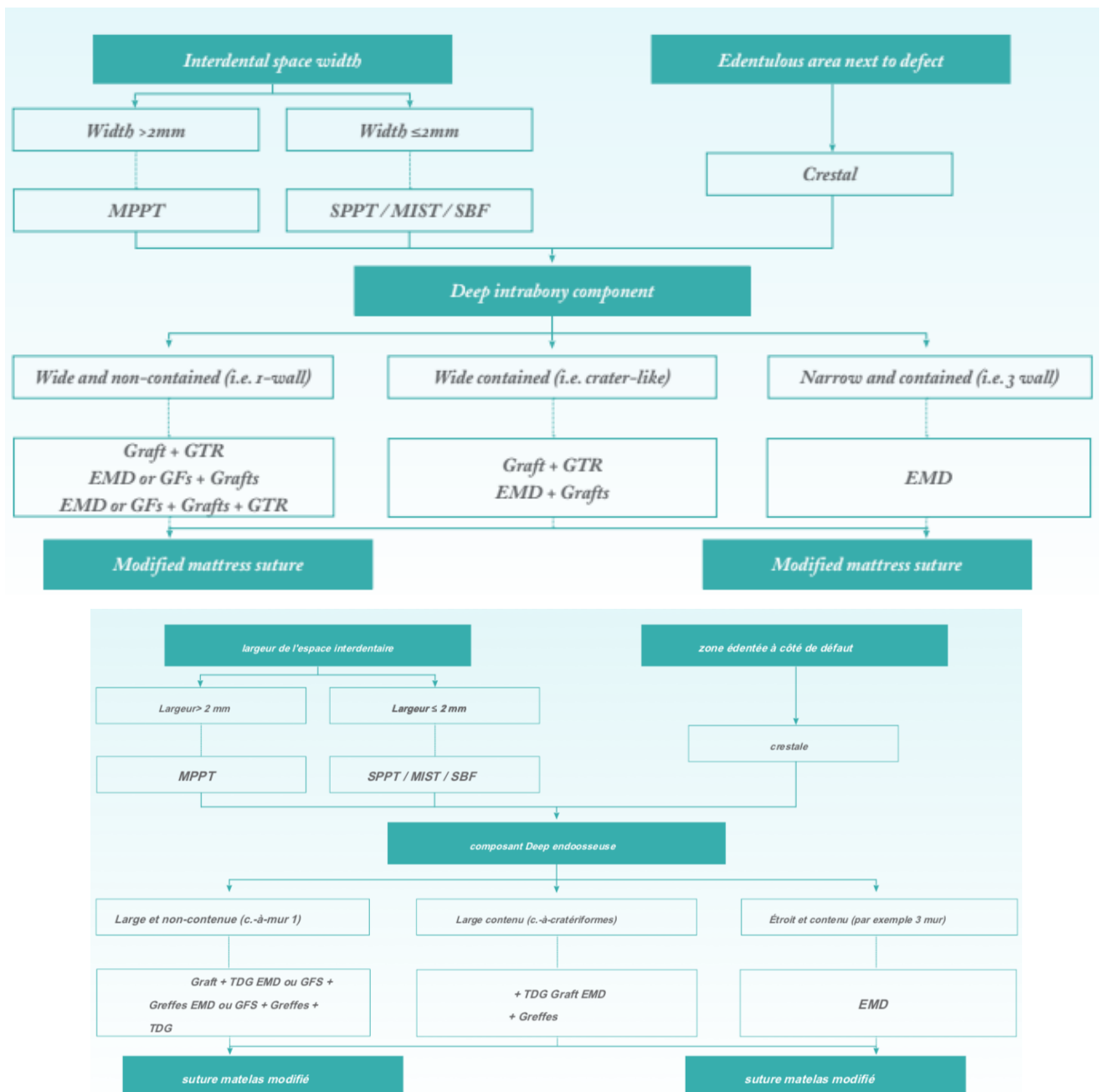
Il est extrêmement important d'obtenir de telles informations avant le développement de la prochaine génération de membranes régénératives.

Actuellement, il n'existe donc aucune méthode de régénération qui puisse s'adapter à toutes les situations cliniques, d'où l'intérêt d'étudier la combinaison des différentes techniques existantes.

Face à l'indécision qui peut survenir lors du choix d'une membrane, et sur le constat précédent qu'aucune membrane ne remplit les critères idéaux, certains auteurs proposent un arbre décisionnel en fonction du site à traiter.

Dans ce cas, le paramètre primordial de choix est la configuration du défaut osseux

Figure 13 : Arbre de décision pour la thérapie de régénération des défauts infra-osseux, version originale et traduite



Source : Sculean, *Current clinical concepts in regenerative periodontal therapy*, 2017.



## Conclusion

---

Les thérapies de régénération sont désormais des techniques sûres, reconnues, ayant fait leurs preuves. Mais l'arsenal thérapeutique auquel le clinicien peut recourir évolue très rapidement.

Des membranes non résorbables aux facteurs recombinants, il doit faire preuve de recul et de jugement sur les matériaux qu'il emploie, notamment lorsqu'il s'agit de biothérapeutique où les recherches ne sont qu'à leur début et le nombre d'études faible.

En termes de régénération, même si les membranes collagéniques restent le « gold standard », leur potentiel apparaît aujourd'hui limité, dû principalement à un manque de résistance mécanique. De nouvelles conceptions sont en cours, permettant par exemple de multiplier les couches entrelacées à l'aide de matériaux prometteurs, comme le chitosan, pour palier à ce problème.

D'un point de vue strictement physique, des recherches sur la fonction barrière de cloisonnement du défaut mènent au développement de membrane liquide réticulable auto-durcissant, synthétiques, enrichies en phosphate de calcium, en alginate ou en hydroxyapatite.

En résumé, cette voie cherche au niveau cellulaire, à guider le processus naturel de cicatrisation en générant de l'espace pour l'expression d'une certaine population de cellules.

Parallèlement, les thérapies cellulaires et géniques ont vu le jour et trouvent désormais leur application en chirurgie parodontale. Ces nouvelles approches offrent une alternative soutenable. L'axe est tourné dans ce cas vers une induction de la cascade de signalisation de la cicatrisation. L'objectif est donc différent, il devient biologique et modulateur de l'expression de différents facteurs, notamment les BMP, qui sont les plus documentés, et particulièrement BMP-2.

En résumé, cette autre voie cherche au niveau moléculaire, à libérer des signaux médiateurs de stimulation des cellules cibles de la cicatrisation.

Enfin, les dérivés de la matrice de l'émail, à l'efficacité admise, restent également une voie de progression par leur potentiel non complètement dévoilé.

Il est possible que, dans l'avenir, ces orientations se combinent, permettant ainsi d'obtenir une solution unique à tous les défauts rencontrés, tout en garantissant un usage fiable et biocompatible, associée à des résultats réitératifs, opérateur indépendant, prédictibles, et accessibles à moindre coût.

Il faut toutefois garder à l'esprit que cette membrane universelle n'affranchirait pas tout traitement d'être conduit du début à la fin en suivant les règles de bonnes pratiques, avec une thérapeutique initiale bien menée et un suivi régulier du patient dans le temps.

La maintenance des soins est certainement la phase la plus importante et délicate du traitement, particulièrement lorsque nous parlons de dispositifs injectables à libération sur plusieurs semaines, mois, voire années.

## Bibliographie

---

- Antoun, H., M. Karouni, et B. Sojod. « La régénération osseuse guidée : résultats, limites et perspectives ». *Actualités odonto-stomatologiques*, n° 261 (2013): 11- 21. <https://doi.org/10.1051/aos/2013103>.
- Bartold, P. M., S. Shi, et S. Gronthos. « Stem cells and periodontal regeneration ». *Periodontology 2000* 40 (2006): 164- 72. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00139.x>.
- Boix, D., O. Gauthier, J. Guicheux, P. Pilet, P. Weiss, G. Grimandi, et G. Daculsi. « Alveolar bone regeneration for immediate implant placement using an injectable bone substitute : an experimental study in dogs ». *Journal of periodontology* 75, n° 5 (2004): 663- 71. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.5.663>.
- Bottino, M. C., Vinoy T., G. Schmidt, Y. K. Vohra, T.-M. G. Chu, M. J. Kowolik, et G. M. Janowski. « Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration—A materials perspective ». *Dental materials* 28, n° 7 (2012): 703- 21. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2012.04.022>.
- Bouchard, P., M. Frémont, et J.-F. Tulasne. *Parodontologie & dentisterie implantaire. Volume 2, Thérapeutiques chirurgicales*. Paris : Lavoisier Médecine Sciences, 2015.
- Choukroun, J., A. Diss, A. Simonpieri, M.-O. Girard, C. Schoeffler, S. L. Dohan, A.J. J. Dohan, J. et al. « Platelet-rich fibrin (prf) : a second-generation platelet concentrate. Part IV : clinical effects on tissue healing ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology* 101, n° 3 (2006): e56- 60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>.
- Cortellini, P. « Minimally invasive surgical techniques in periodontal regeneration ». *The journal of evidence-based dental practice* 12, n° 3 Suppl (2012): 89- 100. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70021-0](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70021-0).
- Cortellini, P., et M.-S. Tonetti. « Long-term tooth survival following regenerative treatment of intrabony defects ». *Journal of periodontology* 75, n° 5 (2004): 672- 78. <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.5.672>.
- Dahlin, C., A. Linde, J. Gottlow, et S. Nyman. « Healing of bone defects by guided tissue regeneration ». *Plastic and reconstructive surgery* 81, n° 5 (1988): 672- 76.
- Duan, X., Q. Tu, J. Zhang, J. Ye, C. Sommer, G. Mostoslavsky, D. Kaplan, et al. « Application of induced pluripotent stem (iPS) cells in periodontal tissue regeneration ». *Journal of cellular physiology* 226, n° 1 (2011): 150- 57. <https://doi.org/10.1002/jcp.22316>.
- Egelberg, J. « Regeneration and repair of periodontal tissues ». *Journal of periodontal research* 22, n° 3 (1987): 233- 42.
- Hung, C.-N., K. Mar, H.-C. Chang, Y.-L. Chiang, H.-Y. Hu, C.-C. Lai, R.-M. Chu, et C. M. Ma. « A comparison between adipose tissue and dental pulp as sources of MSCs for tooth regeneration ». *Biomaterials* 32, n° 29 (2011): 6995- 7005. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.086>.

Ishikawa, K., Y. Ueyama, T. Mano, T. Koyama, K. Suzuki, et T. Matsumura. « Self-setting barrier membrane for guided tissue regeneration method : initial evaluation of alginate membrane made with sodium alginate and calcium chloride aqueous solutions ». *Journal of biomedical materials research* 47, n° 2 (1999): 111- 15.

Isidor, F., T. Karring, S. Nyman, et J. Lindhe. « The significance of coronal growth of periodontal ligament tissue for new attachment formation ». *Journal of clinical periodontology* 13, n° 2 (1986): 145- 50.

Jepsen, S., J. Eberhard, D. Herrera, et I. Needleman. « A systematic review of guided tissue regeneration for periodontal furcation defects. What is the effect of guided tissue regeneration compared with surgical debridement in the treatment of furcation defects ? » *Journal of clinical periodontology* 29 Suppl 3 (2002): 103- 16; discussion 160-162.

Karring, T., F. Isidor, S. Nyman, et J. Lindhe. « New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament ». *Journal of clinical periodontology* 12, n° 1 (1985): 51- 60.

Karring, T., S. Nyman, et J. Lindhe. « Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue ». *Journal of clinical periodontology* 7, n° 2 (1980): 96- 105.

Koop, R., J. Merheb, et M. Quirynen. « Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in reconstructive periodontal therapy : a systematic review ». *Journal of periodontology* 83, n° 6 (2012): 707- 20. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110266>.

Kotsovilis, S., N. Markou, E. Pepelassi, et D. Nikolidakis. « The adjunctive use of platelet-rich plasma in the therapy of periodontal intraosseous defects : a systematic review ». *Journal of periodontal research* 45, n° 3 (2010): 428- 43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2009.01236.x>.

Laurell, L., M. Bose, F. Graziani, M. Tonetti, et T. Berglundh. « The structure of periodontal tissues formed following guided tissue regeneration therapy of intra-bony defects in the monkey ». *Journal of clinical periodontology* 33, n° 8 (2006): 596- 603. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00951.x>.

Li, W., G. Ma, B. Brazile, N. Li, W. Dai, J. R. Butler, A. A. Claude, et al. « Investigating the potential of amnion-based scaffolds as a barrier membrane for guided Bone regeneration ». *The ACS journal of surfaces and colloids* 31, n° 31 (2015): 8642- 53. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.5b02362>.

Liao, S., W. Wang, M. Uo, S. Ohkawa, T. Akasaka, K. Tamura, F. Cui, et F. Watari. « A three-layered nano-carbonated hydroxyapatite/collagen/PLGA composite membrane for guided tissue regeneration ». *Biomaterials* 26, n° 36 (2005): 7564- 71. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.05.050>.

Locci, P., M. Calvitti, S. Belcastro, M. Pugliese, M. Guerra, L. Marinucci, N. Staffolani, et E. Becchetti. « Phenotype expression of gingival fibroblasts cultured on membranes used in guided tissue regeneration ». *Journal of periodontology* 68, n° 9 (1997): 857- 63. <https://doi.org/10.1902/jop.1997.68.9.857>.

Lu, S., P. Wang, F. Zhang, X. Zhou, B. Zuo, X. You, Y. Gao, et al. « A novel silk fibroin nanofibrous membrane for guided bone regeneration : a study in rat calvarial defects ». *American journal of translational research* 7, n° 11 (2015): 2244- 53.

Machtei, E. E. « The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans : a meta-analysis ». *Journal of periodontology* 72, n° 4 (2001): 512- 16. <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.4.512>.

Matuliene, G., B.-E. Pjetursson, G.-E. Salvi, K. Schmidlin, U. Brägger, M. Zwahlen, et N.-P. Lang. « Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss : results after 11 years of maintenance ». *Journal of clinical periodontology* 35, n° 8 (2008): 685- 95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x>.

Melcher, A. H. « On the repair potential of periodontal tissues ». *Journal of periodontology* 47, n° 5 (1976): 256- 60. <https://doi.org/10.1902/jop.1976.47.5.256>.

———. « Role of the periosteum in repair of wounds of the parietal bone of the rat ». *Archives of oral biology* 14, n° 9 (1969): 1101- 9.

Milella, E., G. Barra, P. A. Ramires, G. Leo, P. Aversa, et A. Romito. « Poly(L-Lactide)acid/Alginate composite membranes for guided tissue regeneration ». *Journal of biomedical materials research* 57, n° 2 (2001): 248- 57.

Miron, R. J., A. Sculean, D. L. Cochran, S. Froum, G. Zucchelli, C. Nemcovsky, N. Donos, et al. « Twenty years of enamel matrix derivative : the past, the present and the future ». *Journal of clinical periodontology* 43, n° 8 (2016): 668- 83. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12546>.

Mitrano, T. I., M. S. Grob, F. Carrión, E. Nova-Lamperti, P. A. Luz, F. S. Fierro, A. Quintero, et al. « Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue ». *Journal of periodontology* 81, n° 6 (2010): 917- 25. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090566>.

Needleman, I., H.-V. Worthington, E. Giedrys-Leeper, et R. Tucker. « Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects ». In *Cochrane database of systematic reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001724.pub2>.

Nyman, S., T. Karring, J. Lindhe, et S. Plantén. « Healing following implantation of periodontitis-affected roots into gingival connective tissue ». *Journal of clinical periodontology* 7, n° 5 (1980): 394- 401.

Nyman, S., J. Lindhe, T. Karring, et H. Rylander. « New attachment following surgical treatment of human periodontal disease ». *Journal of clinical periodontology* 9, n° 4 (1982): 290- 96.

Park, S.-H., et Wang, H.-L. « Clinical significance of incision location on guided bone regeneration : human study ». *Journal of periodontology* 78, n° 1 (2007): 47- 51. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060125>.

Patel, R., R. Wilson, et R. Palmer. « The effect of smoking on periodontal bone regeneration : a systematic review and meta-analysis ». *Journal of periodontology* 83, n° 2 (2012): 143- 55. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110130>.

Rao, S., G. Ugale, et S. Warad. « Bone morphogenetic proteins : periodontal regeneration ». *North american journal of medical sciences* 5, n° 3 (2013): 161- 68. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.109175>.

Rothamel, D., F. Schwarz, M. Sager, M. Herten, A. Sculean, et J. Becker. « Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes : an experimental study in the rat ». *Clinical oral implants research* 16, n° 3 (2005): 369- 78. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01108.x>.

Scantlebury, T. V. « 1982-1992 : a decade of technology development for guided tissue regeneration ». *Journal of periodontology* 64, n° 11 Suppl (1993): 1129- 37. <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.11s.1129>.

Sculean, A. *Periodontal regenerative therapy*. London : Quintessence Publishing, 2010.

Sculean, A., A. Kiss, A. Miliauskaite, F. Schwarz, N. Arweiler, et M. Hannig. « Ten-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration ». *Journal of clinical periodontology* 35, n° 9 (2008): 817- 24. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01295.x>.

Sculean, A., D. Nikolidakis, et F. Schwarz. « Regeneration of periodontal tissues : combinations of barrier membranes and grafting materials - biological foundation and preclinical evidence : a systematic review ». *Journal of clinical periodontology* 35, n° 8 Suppl (2008): 106- 16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01263.x>.

Seo, B.-M., M. Miura, S. Gronthos, P. M. Bartold, S. Batouli, J. Brahim, M. Young, et al. « Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament ». *Lancet* 364, n° 9429 (2004): 149- 55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16627-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16627-0).

Silvestri, M., S. Sartori, G. Rasperini, G. Ricci, C. Rota, et V. Cattaneo. « Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane ». *Journal of clinical periodontology* 30, n° 5 (2003): 386- 93.

Société française de parodontologie et d'implantologie orale. « Position de la SFPIO sur le PRF ». Les recommandations de le SFPIO, 2011. <https://www.sfparo.org/informations-praticiens/les-recommandations-de-la-sfpio/45-position-de-la-sfpio-sur-le-prf.html>.

Stavropoulos, A., et U. M. E. Wikesjö. « Growth and differentiation factors for periodontal regeneration : a review on factors with clinical testing ». *Journal of periodontal research* 47, n° 5 (2012): 545- 53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01478.x>.

Tatakis, D. N., A. Promsudthi, et U. M. Wikesjö. « Devices for periodontal regeneration ». *Periodontology 2000* 19 (1999): 59- 73.

Taylor, M. S., A. U. Daniels, K. P. Andriano, et J. Heller. « Six bioabsorbable polymers : in vitro acute toxicity of accumulated degradation products ». *Journal of applied biomaterials* 5, n° 2 (1994): 151- 57. <https://doi.org/10.1002/jab.770050208>.

Teng, S.-H., E.-J. Lee, P. Wang, D.-S. Shin, et H.-E. Kim. « Three-layered membranes of collagen/hydroxyapatite and chitosan for guided bone regeneration ». *Journal of biomedical materials research. Part b, applied biomaterials* 87, n° 1 (2008): 132- 38. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31082>.

Turri, A., I. Elgali, F. Vazirisani, A. Johansson, L. Emanuelsson, C. Dahlin, P. Thomsen, et O. Omar. « Guided bone regeneration is promoted by the molecular events in the membrane compartment ». *Biomaterials* 84 (2016): 167- 83. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.034>.

Wang, E. A., V. Rosen, J. S. D'Alessandro, M. Bauduy, P. Cordes, T. Harada, D. I. Israel, et al. « Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation ». *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* 87, n° 6 (1990): 2220- 24.

Wikesjö, U. M. E., S. S. Razi, T. J. Sigurdsson, D. N. Tatakis, M. B. Lee, B. Ongpipattanakul, T. Nguyen, et R. Hardwick. « Periodontal repair in dogs : effect of recombinant human transforming growth factor- $\beta$ 1 on guided tissue regeneration ». *Journal of clinical periodontology* 25, n° 6 (1998): 475- 81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02476.x>.

Yin, Y.-Z., R. Shu, X.-F. Liu, et Z. Liu. « Histological evaluation of domestic poly-DL-lactic acid membranes for periodontal guided tissue regeneration ». *Shanghai journal of stomatology* 11, n° 2 (2002): 125- 28.

## Table des figures

---

Figure 1 : Schéma des quatre composants du parodonte .....	7
Figure 2 : Schéma des différents systèmes d'attache cicatriciels .....	9
Figure 3 : Schéma du principe de maintien de l'espace cicatriciel.....	15
Figure 4 : Compétition cellulaire selon Melcher. ....	17
Figure 5 : Principe de la régénération tissulaire guidée.....	17
Figure 6 : FRIOS et SYMBIOS.....	20
Figure 7 : Schéma moléculaire de la chitine, du chitosan, et de la cellulose .....	33
Figure 8 : Schéma de l'interaction des facteurs de croissance sur le fibroblaste .....	43
Figure 9 : Schéma récapitulatif des vecteurs de thérapie cellulaire et génique .....	44
Figure 10 : Lambeau d'accès classique.....	48
Figure 11 : Lambeau d'accès à préservation papillaire .....	48
Figure 12 : Technique de chirurgie mini-invasive.....	49
Figure 13 : Arbre de décision pour la thérapie de régénération des défauts infra-osseux, version originale et traduite.....	51



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des membranes non-résorbables.....	19
Tableau 2 : Récapitulatif des membranes biologiques résorbables ayant obtenues l'AMM Française	21
Tableau 3 : Avantages et inconvénients des membranes résorbables .....	22
Tableau 4 : Récapitulatif des membranes résorbables synthétiques ayant obtenus l'AMM Française	22

## Annexes

---

Annexe IX de la directive 93/4

DATE AMM	FABRICANT	NOM COMMERCIAL	DESCRIPTION	COMPOSITION ANIMALE
18/11/2002	VEBAS srl	PAROGUIDE	Membrane pour régénération tissulaire guidée à base de collagène et de chondroïtine sulfate.	EQUINE, PISCICOLE
04/07/2003	W.L. GORE & Associates, Inc	GORE RESOLUT ADAPT LT	Membrane de régénération.	Non
22/07/2004	ATRIX Laboraties GmbH	Atrisorb	Barrière de régénération tissulaire guidée (RTG) biosorbable pour application directe	Non
22/07/2004	ATRIX Laboraties GmbH	Atrisorb-D Direct	barrière biorésorbable pour la régénération tissulaire guidée avec 4% de doxycycline	Non
18/03/2005	BIOTECK Srl	BIO-COLLAGEN	Collagène équin lyophilisé	EQUINE
13/06/2007	TECNOSS	OSTEOBIOL® Spécial	Matrice osseuse et collagénique (membrane)	PORCINE
10/06/2008	GEISTLICH PHARMA AG	Bio-Gide®	Membrane résorbable bi-couche pour la régénération tissulaire	PORCINE
10/06/2008	GEISTLICH PHARMA AG	Bio-Gide® Perio	Membrane résorbable bi-couche pour la régénération tissulaire	PORCINE
18/12/2008	BIOM'UP	Cova™ MAX	Membrane de cicatrisation guidée	PORCINE
27/03/2009	COOK Biotech, Inc.	DynaMatrix™	Membrane extracellulaire	PORCINE
13/05/2009	BIOMATLANTE	4BONE-RCM™	Membrane de collagène résorbable	PORCINE
29/09/2011	Medical Group	MembGraft™	Membrane résorbable pour la régénération tissulaire guidée	PORCINE
14/11/2011	Friadent GmbH	FRIOS® BoneShield	Implant dentaire	Non
15/04/2012	Medical Biomaterial Products GmbH	Collprotect® Membrane	Membrane dermique	PORCINE
15/04/2012	Medical Biomaterial Products GmbH	Jason® Membrane	Membrane collagène	PORCINE
18/06/2013	GEISTLICH PHARMA AG	Geistlich Mucograft®	Régénération des tissus mous	PORCINE
07/02/2014	COOK Biotech, Inc.	DynaMatrix Plus Extracellular Membrane	Membrane extracellulaire	PORCINE
28/02/2014	Matricel GmbH	Creos™ xeno.protect	Membrane collagen porcine	PORCINE
07/07/2014	Datum Dental Ltd	OSSIX Plus	Membrane de collagène résorbable	PORCINE
15/07/2014	Collagen Matrix, Inc.	OsseoGuard	Membrane collagène résorbable	BOVINE
15/07/2014	Collagen Matrix, Inc.	OsseoGuard Flex	Membrane collagène résorbable	BOVINE
29/08/2014	HYPRO SRO	HYPRO-SORB M	Membrane biphase, biorésorbable, poreuse et souple pour la régénération osseuse et tissulaire	BOVINE
24/09/2014	BIOMEDICAL TISSUES	Tisseos®	Membrane dentaire pour la RTG	Non
06/10/2014	BIOMATLANTE	BoneGuard	Membrane de collagène résorbable	Non
16/03/2015	Collagen Matrix, Inc.	SYMBIOS® Collagen Membrane SR	Collagène implantable	BOVINE
07/04/2015	Sunstar Americas, Inc.	GUIDOR® Bioresorbable Matrix Barrier (RTG)	Barrière matricielle bio résorbable	Non
15/10/2015	REGEDENT AG	SMARTBRANE	Membrane résorbable de péricarde	PORCINE
17/02/2016	JOHNSON & JOHNSON International	Vicryl™	Fil de suture	Non
23/02/2016	BIOMEDICAL TISSUES	ACTIVIOSS™	Membrane dentaire synthétique résorbable pour la RTG	Non
03/03/2016	Collagen Matrix, Inc.	Membrane Neomem	Membrane de collagène résorbable	BOVINE
10/10/2016	Datum Dental Ltd	OSSIX VOLUMAX	Membrane de collagène résorbable	PORCINE
25/10/2016	GEISTLICH PHARMA AG	Geistlich Bio-Gide® Compressed	Membrane résorbable bi-couche pour la régénération tissulaire	PORCINE
25/10/2016	GEISTLICH PHARMA AG	Geistlich Bio-Gide® Shape	Membrane résorbable bi-couche préformée pour la régénération tissulaire	PORCINE
14/11/2016	BIOMATLANTE	BoneGuard	Membrane de collagène résorbable	Non
?	ACE surgical supply co	RCM / Conform		PORCINE
?	DRIVE	DRIVE COVE		PORCINE

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire  
de l'Université Paris Descartes

Docteur Aude-Sophie ZLOWODZKI

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes

Professeur Frédéric DARDEL

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN



# **Technique de régénération tissulaire : où en est-on en 2018 ?**

## **Résumé :**

Dans les années 70, Melcher a initié le développement de techniques de chirurgies parodontales cherchant la promotion du processus biologique par lequel l'architecture et la fonction des tissus lésés sont entièrement restaurées.

De ces travaux sont nés les techniques de régénération tissulaire guidée, utilisant des biomatériaux sans cesse en évolution, ayant comme objectif : permettre la reconstitution ad integrum de l'appareil d'attache, du cément, du ligament et de l'os alvéolaire.

Après plus de 60 ans de recherche sur le sujet, et plus de 40 ans de pratique, où en est-on en 2018 ?

A-t-on trouvé le biomatériau idéal tant sur le plan de la biocompatibilité, du maintien de l'espace cicatriciel, de l'induction cellulaire que de la maniabilité et de la reproductibilité, permettant ainsi de s'affranchir des problèmes de destruction parodontale ?

Je vous propose un premier lieu de revoir les principes et mises en application de ces techniques, puis de faire un tour d'horizon des protocoles à notre disposition actuellement, pour enfin se tourner vers les possibilités et matériaux futurs idéaux.

## **Discipline :**

Parodontologie

## **Mots clés Mesh et Rameau :**

Parodontologie --Thèses et écrits académiques ; Matériaux dentaires -- Thèses et écrits académiques ; Régénération tissulaire guidée parodontale -- Dissertations universitaires ; Membrane artificielle -- Dissertations universitaires

Université Paris Descartes  
Faculté de Chirurgie dentaire  
1, rue Maurice Arnoux  
92120 Montrouge