



**HAL**  
open science

# Apport des biomatériaux collagénés dans la cicatrisation osseuse pré implantaire : quelles nouveautés l'osteoBiol GTO® apporte-t-il ?

Théo Goletti

## ► To cite this version:

Théo Goletti. Apport des biomatériaux collagénés dans la cicatrisation osseuse pré implantaire : quelles nouveautés l'osteoBiol GTO® apporte-t-il ?. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-04084552

HAL Id: dumas-04084552

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04084552v1>

Submitted on 28 Apr 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**THESE**

**POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et publiquement soutenue devant

Aix-Marseille Université  
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales  
(Doyen : Monsieur le Professeur Georges LEONETTI)

**Ecole de Médecine Dentaire**  
(Directeur : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

*Apport des biomatériaux collagénés dans la cicatrisation  
osseuse pré implantaire : quelles nouveautés l'OsteoBiol GTO®  
apporte-t-il ?*

Présentée par

**GOLETTI Théo**

23/01/1997

A La Ciotat

Thèse soutenue le **Judi 13/10/2022**

Devant le jury composé de

Président : Professeur RUQUET Michel

Assesseurs : Docteur TAVITIAN Patrick

Docteur MENSE Chloé

Docteur SILVESTRI Frédéric



**THESE**

**POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et publiquement soutenue devant

Aix-Marseille Université  
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales  
(Doyen : Monsieur le Professeur Georges LEONETTI)

**Ecole de Médecine Dentaire**  
(Directeur : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

*Apport des biomatériaux collagénés dans la cicatrisation  
osseuse pré implantaire : quelles nouveautés l'OsteoBiol GTO<sup>®</sup>  
apporte-t-il ?*

Présentée par

**GOLETTI Théo**

23/01/1997

A La Ciotat

Thèse soutenue le **Judi 13/10/2022**

Devant le jury composé de

**Président : Professeur RUQUET Michel**

**Assesseurs : Docteur TAVITIAN Patrick**

**Docteur MENSE Chloé**

**Docteur SILVESTRI Frédéric**

## ADMINISTRATION

### **Doyens Honoraires**

Professeur	Raymond SANGIUOLO†
Professeur	Henry ZATTARA
Professeur	André SALVADORI
Professeur	Jacques DEJOU

### **Directeur**

Professeur	Bruno FOTI
------------	------------

### **Directeurs adjoints**

Professeur	Michel RUQUET
Professeur	Anne RASKIN

### **Chargés de missions**

Formation Initiale	Professeur	Michel RUQUET
Recherche	Professeur	Anne RASKIN
Formation Continue	Professeur	Frédéric BUKIET

Relations Internationales  
Internat et Diplômes d'études spécialisées  
Affaires générales

Professeur	Hervé TASSERY
Professeur	Virginie MONNET-CORTI
Docteur	Patrick TAVITIAN

### **Responsable Administrative**

Madame	Katia LEONI
--------	-------------

### **PROMOTIONS :**

2019 Raymond SANGIUOLO  
2020 Gaston BERGER  
2021 Joseph MIGOZZI  
2022 Jérôme GALLION

## LISTE DES ENSEIGNANTS

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD**

BUKIET Frédéric (58-01)  
FOTI Bruno (58-02)  
LE GALL Michel (56-01)  
MONNET-CORTI Virginie (57-01)  
RASKIN Anne (58-01)  
RUQUET Michel (58-01)  
TARDIEU Corinne (56-01)  
TARDIVO Delphine (56-02)  
TASSERY Hervé (58-01)  
TERRER Elodie (58-01)

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

ABOUT Imad (65)

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

DEJOU Jacques (58-01)  
HUE Olivier (58-01)

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD**

ABOUDHARAM Gérard (58-01)	LAN Romain (56-02)
ANTEZACK Angeline (57-01)	LAURENT Michel (58-01)
BELLONI Didier (57-01)	MAILLE Gérald (58-01)
BOHAR Jacques (56-01)	MENSE Chloé (58-01)
CAMOIN Ariane (56-01)	PHILIP-ALLIEZ Camille (56-01)
CAMPANA Fabrice (57-01)	POMMEL Ludovic (58-01)
CATHERINE Jean-Hugues (57-01)	PRECKEL Bernard-Éric (58-01)
GAUBERT Jacques (56-01)	RÉ Jean-Philippe (58-01)
GIRAUD Thomas (58-01)	ROCHE-POGGI Philippe (57-01)
GIRAUDEAU Anne (58-01)	SILVESTRI Frédéric (58-01)
GUIVARC'H Maud (58-01)	STEPHAN Grégory (58-01)
JACQUOT Bruno (58-01)	TAVITIAN Patrick (58-01)
LABORDE Gilles (58-01)	TOSELLO Alain (58-01)

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉS

BALLESTER Benoît (58-01)

BLANCHET Isabelle (58-01)

CASAZZA Estelle (58-01)

## CHEFS DE CLINIQUE DES UNIVERSITÉS - ASSISTANTS DES HÔPITAUX

ARNIER Canelle (56-01)

BOREL Guillaume (56-02)

BAUDINET Thomas (58-01)

BRINCAT Arthur (57-01)

BROS Agnès (56-01)

CHIARINI Thomas (58-01)

DUPRAT Florence (56-01)

FAURE-BRAC Mathias (57-01)

FERRE Enzo (58-01)

FOUQUES Agathe (56-01)

HAMMOUTENE Stéphane (57-01)

LAFONT Jacinthe (57-01)

LAURENT Camille (58-01)

LIOTARD Alicia (58-01)

MADENIAN Pauline (58-01)

MANSUY Charlotte (58-01)

MARTIN William (56-01)

ONGHENA Tom (56-01)

PASCHEL Laura (58-01)

PILLIOL Virginie (58-01)

PRINCE Fanny (57-01)

RAYNAUD Camille (58-01)

REYNAL Florence (56-01)

ROMAO Vincent (57-01)

ROUSCOFF Eva (57-01)

SADOWSKI Camille (57-01)

TERRER Jérémy (56-01)

VIEILLARD Pierre (56-01)

## ASSISTANTE DES UNIVERSITÉS ASSOCIÉ

BROTON Adèle (56-01)

### Intitulés des sections ONU :

**56<sup>ème</sup> section : Développement, croissance et prévention**

56-01 : Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale

56-02 : Prévention – Epidémiologie – Economie de la santé – Odontologie Nigale

**57<sup>ème</sup> section : Chirurgie orale, Parodontologie, Biologie Orale**

57-01 : Chirurgie orale – Parodontologie – Biologie orale

**58<sup>ème</sup> section : Réhabilitation orale**

58-01 : Dentisterie restauratrice – Endodontie – Prothèses – Fonction-Dysfonction – Imagerie – Biomatériaux

L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation auprès du ou des titulaires des droits. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

***Au président du jury, Monsieur le Professeur Michel Ruquet,***

*Un grand merci d'avoir accepté la présidence de ce jury, c'est un véritable honneur pour moi et je vous en suis très reconnaissant.*

*Je vous remercie de ce que vous avez pu m'apporter professionnellement et personnellement durant mes 6 années d'études à vos côtés, vous avez toujours fait preuve de sympathie et d'une profonde bienveillance à mon égard.*

*Votre savoir, vos enseignements et conseils ont grandement contribué à ma réussite durant mes études.*

*Veuillez accepter mes plus sincères remerciements, et trouver dans ce travail ma plus sincère affection.*

***Au directeur de thèse, Monsieur le Docteur Patrick Tavitian,***

*Je vous suis très reconnaissant et honoré d'avoir accepté de diriger ma thèse.*

*Votre passion pour l'enseignement, vos compétences et votre disponibilité durant les années cliniques se sont avérées des plus précieuses. Mais plus que tout, votre sympathie, votre enthousiasme, votre gentillesse et votre bonne humeur quotidienne ont marqué ces quelques années et contribuent à mon souhait aujourd'hui de poursuivre une carrière en implantologie. J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression d'une grande estime et de ma profonde gratitude.*

***Madame la Docteur Chloé Mense,***

*Je te remercie infiniment d'avoir pris la succession pour diriger mes travaux, mais également d'avoir su te rendre disponible et de m'avoir accordé ton aide afin que je puisse achever ce travail.*

*Tu fais partie des professeurs avec qui j'ai toujours pris plaisir à travailler à l'hôpital, ton expérience, tes conseils m'ont permis de parfaire ma formation en implantologie.*

*C'était un réel plaisir de faire ma formation le mardi après-midi à tes côtés.*

*Mes plus sincères remerciements de faire partie ce jury.*

***Monsieur le Docteur Frédéric Silvestri,***

*Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.*

*J'ai pu bénéficier de vos qualités d'enseignant dès mes premiers travaux pratiques de prothèses jusqu'à la fin de mes études en clinique lors de mes vacances d'implantologie.*

*Vous m'avez épaulé dans mes premiers cas, et vos précieux conseils m'ont permis de progresser. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.*

*Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude la plus sincère et de mon profond respect.*



# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Histologie et physiologie du tissu osseux .....</b>	<b>3</b>
1.1. Définitions .....	3
1.2. Histologie de l'os cortical.....	4
1.3. Histologie de l'os médullaire .....	6
1.4. Histologie du périoste .....	6
1.5. Flux sanguin dans l'os .....	7
1.6. Composition .....	8
1.6.1. Composants cellulaires.....	8
1.6.2. Matrice osseuse extra cellulaire .....	11
<b>2. Les particularités des tissus osseux buccaux .....</b>	<b>16</b>
2.1. Rappels embryologiques et formation de l'os alvéolaire.....	16
2.2. Vascularisation de l'os alvéolaire .....	17
2.3. Innervation de l'os alvéolaire .....	18
2.4. La densité osseuse .....	18
2.5. Les défauts osseux.....	20
2.5.1. Étiologie des défauts osseux maxillaires et mandibulaires.....	20
2.5.2. Conséquences esthétiques et fonctionnelles dans le traitement de l'édentement.....	20
2.5.3. Classification des défauts osseux oraux (30)(31) .....	21
<b>3. Les différents types de matériaux .....</b>	<b>22</b>
3.1. Membranes (8) .....	22
3.1.1. Les membranes non résorbables .....	22
3.1.2. Résorbables .....	23
3.2. Substituts osseux.....	24
3.2.1. Définitions .....	24
3.2.2. Os autogène.....	25
3.2.3. Os allogène .....	26
3.2.4. Os hétérologue ou os xénogénique .....	27
3.2.5. Matériaux alloplastiques .....	28
3.3. Propriétés des substituts osseux .....	29
3.3.1. La biocompatibilité.....	29
3.3.2. La résorbabilité .....	30
3.3.3. La porosité.....	30
3.3.4. L'adsorption.....	32
3.3.5. Synthèse .....	33
3.4. La cicatrisation osseuse et la cicatrisation lors de greffe .....	34
3.4.1. Réaction immédiate au traumatisme.....	35
3.4.2. Différenciation ostéoblastique et formation de l'ostéoïde .....	36
3.4.3. Remodelage osseux .....	39
3.4.4. Facteurs influençant la cicatrisation osseuse .....	40
<b>4. L'Osteobiol GTO® .....</b>	<b>42</b>

<b>4.1.</b>	<b>Historique des xélogreffes à base de collagène .....</b>	<b>42</b>
<b>4.2.</b>	<b>Description et composition des biomatériaux collagénés Osteobiol® .....</b>	<b>43</b>
4.2.1.	Gen-Os® : .....	44
4.2.2.	Putty® :.....	45
4.2.3.	Gel 40® :.....	46
4.2.4.	Mp3® :.....	47
4.2.5.	GTO® .....	48
<b>4.3.</b>	<b>Caractéristiques biologiques des différents constituants du GTO®, et comparaison avec d'autres biomatériaux.....</b>	<b>50</b>
4.3.1.	Collagène .....	50
4.3.2.	Le collagène, un élément clé dans le processus de régénération osseuse.....	51
4.3.3.	Comparaison substituts collagénés et non collagénés.....	57
4.3.4.	Réactions tissulaires aux substituts osseux d'origine porcine .....	59
4.3.5.	Interface biomatériau/os et dégradation minérale. ....	61
4.3.6.	TSVgel® .....	62
<b>5.</b>	<b>Cas cliniques.....</b>	<b>67</b>
<b>5.1.</b>	<b>Utilisation du GTO® dans la technique du « sinus pack » (113) .....</b>	<b>67</b>
5.1.1.	Introduction.....	67
5.1.2.	Technique du « sinus pack » .....	67
5.1.3.	L'étude comparative .....	68
5.1.4.	Résultats.....	70
5.1.5.	Conclusion de l'intérêt du GTO® dans cette technique .....	71
	<b>Conclusion .....</b>	<b>72</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>73</b>

## Introduction

Chaque avulsion dentaire entraîne un remodelage de l'os alvéolaire, en particulier au niveau de la table osseuse vestibulaire. Ces processus de résorption sont plus importants dans les 3 premiers mois. Ils se réduisent nettement après 6 mois et se terminent après 1 à 2 ans. Toutefois, la résorption peut se poursuivre chez les patients porteurs de prothèses amovibles, par absence de fonction et par compression. Cette résorption est inhérente à chaque individu et peut rendre impossible la pose d'implant ou entraîner un positionnement non optimal d'un point de vue prothétique sans augmentation osseuse préalable.

Dans les zones visibles, le succès esthétique dépend du positionnement de l'implant qui doit correspondre à la position de la dent à remplacer. Si la quantité osseuse est insuffisante en hauteur et en largeur, pour le bon positionnement de l'implant, une greffe osseuse est nécessaire. La morphologie du défaut conditionne le choix de la technique de reconstruction.

Au cours des quinze dernières années, différentes techniques ont été décrites pour la reconstruction de défauts osseux alvéolaires. Elles font intervenir des greffons autogènes, allogènes, xénogènes ou alloplastiques. Les matériaux alloplastiques, allogéniques et les techniques de régénération tissulaire guidée se sont développés de manière prometteuse.

Cependant, des interrogations subsistent sur leur processus de guérison et la prédictibilité des résultats comparés aux greffes osseuses autogènes. Il a été démontré que l'os autogène est supérieur aux substituts osseux d'un point de vue médico-légal, biologique et immunologique. En raison de la nature du greffon, l'os autogène a des propriétés mécaniques et ostéogéniques, que n'ont pas les greffons xénogènes ou allogènes.

Toutefois, le recours à des substituts osseux a connu une forte augmentation et différents matériaux ont été évalués histologiquement par des études expérimentales et cliniques. Les avantages offerts par les substituts osseux sont évidents, dans la mesure où des sites donneurs ne sont pas nécessaires et où il n'y a aucune limite quant à la quantité de matériau disponible.

Du fait que les substituts vont interagir avec les tissus des patients à traiter pendant une longue période et souvent pour toute leur vie, il est important de comprendre le fonctionnement de chaque matériau de comblement en contact avec l'os et les tissus mous.

Nous allons illustrer les mécanismes de base impliqués dans le processus de cicatrisation osseuse et dans l'incorporation de différents biomatériaux, plus précisément des biomatériaux xénogéniques collagénés, qui représentent les dernières avancées dans ce domaine.

Ce travail consistera à présenter les propriétés physiques, chimiques et biologiques des substituts osseux collagénés.

Pour ce faire, nous débiterons par quelques rappels concernant des bases fondamentales, histologiques et anatomiques.

Nous poursuivrons par une description des différents biomatériaux utilisés dans les processus de régénérations osseuses, et détaillerons les étapes essentielles à la cicatrisation du tissu osseux.

Nous parlerons plus en détail des biomatériaux collagénés produits par Osteobiol<sup>®</sup> pour terminer enfin sur le GTO<sup>®</sup> qui est le récent substitut osseux collagéné commercialisé par ces derniers.

Nous détaillerons chacun de ses composants, notamment le collagène afin de comprendre et analyser ses propriétés biologiques et mécaniques.

Le but de ce travail est d'essayer de répondre au mieux à ces interrogations avec les données actuelles de la science :

Quels apports biologiques et mécaniques le collagène endogène apporte-t-il ?

Quelles sont les interactions tissulaires après la mise en place de ce substitut osseux avec les tissus environnants ?

Quelles propriétés innovantes le TSV gel<sup>®</sup> apporte-t-il ?

Et enfin, quelle est la place de l'Osteobiol GTO<sup>®</sup> dans l'arsenal thérapeutique actuel en implantologie ?

# 1. Histologie et physiologie du tissu osseux

## 1.1. Définitions

Le tissu osseux est une forme spécialisée de tissu conjonctif. Il forme les organes durs que l'on appelle « os ».

Il constitue également une réserve phosphocalcique pour le corps humain, puisqu'il détient 98 % du calcium du corps et 85 % du phosphore. Il est constitué également d'eau, de fibrilles de collagène et de cellules noyées dans une matrice osseuse.

Il y a une grande variabilité de cellules au sein de ce tissu, les principales et les plus caractéristiques sont : les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes.

La partie dure de l'os est calcifiée, c'est la matrice osseuse.

La matrice osseuse est constituée d'une partie organique (25%), d'une partie minérale (60%) et d'eau (15%).

La matrice minérale confère à l'os sa rigidité, les minéraux se fixent sur la trame protéique de la matrice organique. Il a pour caractéristiques une grande résistance à la traction, pression, et rigidité. Cependant, malgré sa dureté, le tissu reste très dynamique.

Les dépôts de phosphate et de calcium cristallisés, forment des cristaux d'hydroxyapatite (hydratée)  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , qui permettent la minéralisation de la matrice organique. (1)

## 1.2. Histologie de l'os cortical

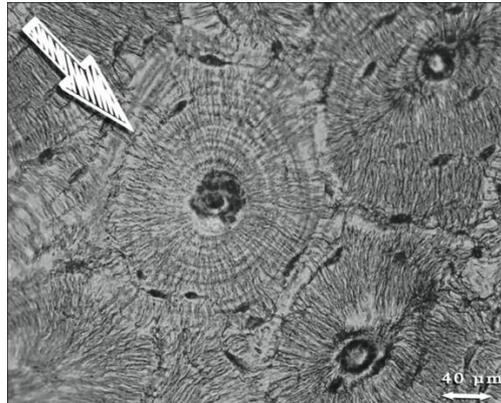


Figure 1 : Photomicrographie d'un ostéon complet (144 X). (2)

L'os compact est un os lamellaire dont la structure est dense et complexe.

L'unité structurale de l'os compact est appelée ostéon ou système de Havers. Chaque ostéon présente une forme cylindrique et se trouve parallèle à l'axe longitudinal de l'os. Il est constitué d'un canal central de l'ostéon, ou canal de Havers, dans lequel passent les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les neurofibres. Ce canal est lui-même entouré de lamelles concentriques composées de matrice osseuse extracellulaire. Toutes les fibres de collagène présentes à l'intérieur d'une lamelle sont parallèles, mais les fibres collagéniques de deux lamelles adjacentes présentent toujours une orientation différente, ce qui a pour effet d'offrir une résistance importante aux forces de torsion que peut subir l'os. (3)

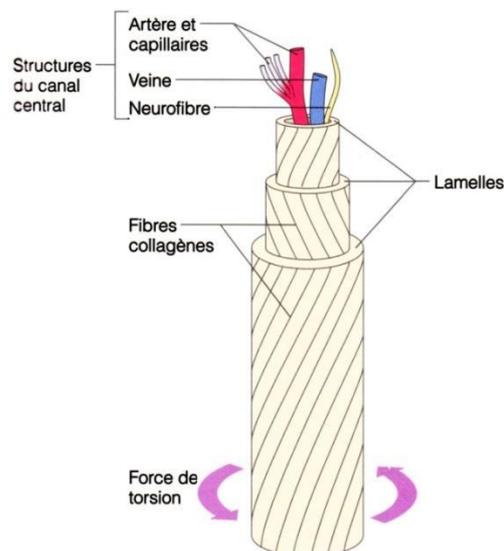


Fig 2 : Schéma d'un ostéon

Entre les lamelles se trouvent de petits espaces, appelés lacunes ostéocytaires ou ostéoplastes, qui contiennent les ostéocytes. De ces lacunes partent de minuscules canalicules, remplis de liquide extracellulaire et contenant les minces prolongements des ostéocytes. Ils vont dans toutes les directions et relient les lacunes entre elles ainsi que le canal central de l'ostéon. Les nombreuses ramifications de ce réseau permettent aux nutriments provenant des vaisseaux sanguins de passer facilement d'un ostéocyte à un autre afin de les alimenter, malgré l'imperméabilité de la matrice osseuse. Il en est de même pour l'évacuation des déchets, mais dans le sens inverse. (2)

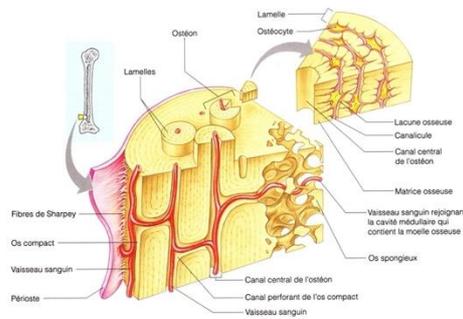


Figure 3 : Structure microscopique de l'os compact. (2)

Les vaisseaux sanguins et fibres nerveuses du périoste, des canaux centraux de Havers et de la cavité médullaire sont reliés entre eux grâce à des canaux orientés perpendiculairement à l'axe des ostéons, ce sont les canaux perforants ou canaux de Volkmann. (4)

Entre les ostéons se trouvent des lamelles incomplètes nommées lamelles interstitielles. Ce sont des fragments d'ostéons qui ont été partiellement détruits lors du remaniement osseux. Par ailleurs, des lamelles circonférentielles sont situées juste en dessous du périoste et entourent l'os. (3)

### 1.3. Histologie de l'os médullaire

L'os spongieux constitue la plus grande partie du tissu osseux de l'os alvéolaire et est constitué d'une trame irrégulière de colonnes appelées trabécules osseuses. Elles sont constituées de lamelles irrégulières et d'ostéocytes reliés entre eux par des canalicules, mais ne contiennent pas d'ostéons. L'espace situé entre les trabécules est appelé espace ou cavité médullaire et contient la moelle osseuse. Les ostéocytes des trabécules sont nourris directement par le sang circulant dans cette cavité par diffusion à travers les canalicules. (2)

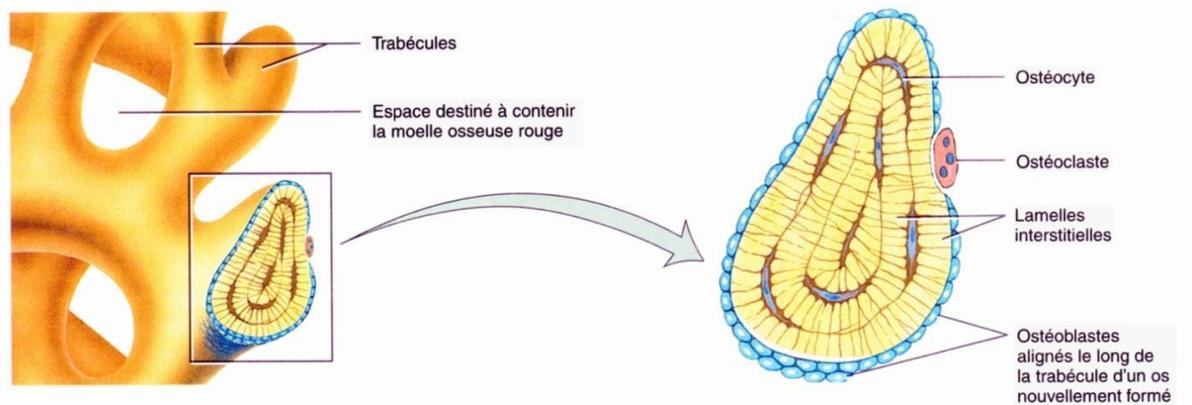


Figure 4 : Coupe d'une trabécule osseuse de l'os spongieux. (2)

Contrairement à l'os compact, l'os spongieux est mécaniquement faible, il est situé principalement dans les zones où l'os ne subit pas de contraintes importantes et où ces dernières proviennent de nombreuses directions à la fois. La structure de l'os spongieux pourrait paraître totalement désorganisée mais en fait, les trabécules osseuses sont orientées précisément le long des lignes de contraintes, ce qui permet à l'os d'y résister sans se rompre. De plus cette structure fournit une plus grande surface pour les activités métaboliques de l'os. (5)

### 1.4. Histologie du périoste

C'est un tissu très vascularisé qui enveloppe la surface externe de l'os. Cette enveloppe est constituée de deux couches :

-une couche fibreuse externe constituée d'un réseau dense de fibres de collagène, qui joue essentiellement un rôle d'encapsulation.

-une couche cellulaire interne, ou couche ostéogène d'Ollier, qui abrite des cellules endothéliales vasculaires, des cellules ostéoprogénitrices et des ostéoblastes. Pendant la croissance, les ostéoblastes du périoste permettent l'accroissement de l'os en épaisseur par dépôt successif d'os lamellaire, tandis que chez l'adulte, ils entretiennent les couches osseuses sous-jacentes, interviennent dans le remodelage osseux et dans la réparation des fractures. (6)

Le potentiel ostéogénique du périoste est largement admis. La physiologie du développement le fait intervenir au premier plan de la croissance diamétrale des os longs. De même, il occupe un rôle de premier ordre dans la consolidation des fractures. Si sa fonction physiologique sur un squelette sain et mature se révèle relativement discrète, son décollement de la surface osseuse réactive son potentiel de régénération ostéochondrogénique et fibrogénique. En effet, cette structure anatomique discrète est un réservoir de cellules progénitrices mésenchymateuses aptes à proliférer et à se différencier, réinitialisant des cascades cellulaires et moléculaires de l'embryogénèse des tissus mésenchymateux. Cependant, le potentiel quantitatif du périoste ainsi que les voies de régulation de la différenciation tissulaire survenant au cours des processus de régénération restent méconnus (7)

## **1.5. Flux sanguin dans l'os**

Les composants de base du système vasculaire, l'artère principale nourricière et les artères métaphysaires transportent le sang de la circulation presque exclusivement dans la moelle. La pression intravasculaire dans la moelle est supérieure en rapport à la zone du périoste. Ce gradient de pression est le facteur principal de maintien du flux sanguin centrifuge dans l'os. Les artérioles du périoste véhiculent le sang jusqu'au cortex diaphysaire. Leurs branches terminales forment une anastomose dans le cortex avec les branches terminales du système artériel médullaire. Le flux artériel assure la circulation médullaire au 2/3 interne du cortex, laissant au flux artériel du périoste la circulation vers le tiers externe restant. (8)

## 1.6. Composition

### 1.6.1. Composants cellulaires

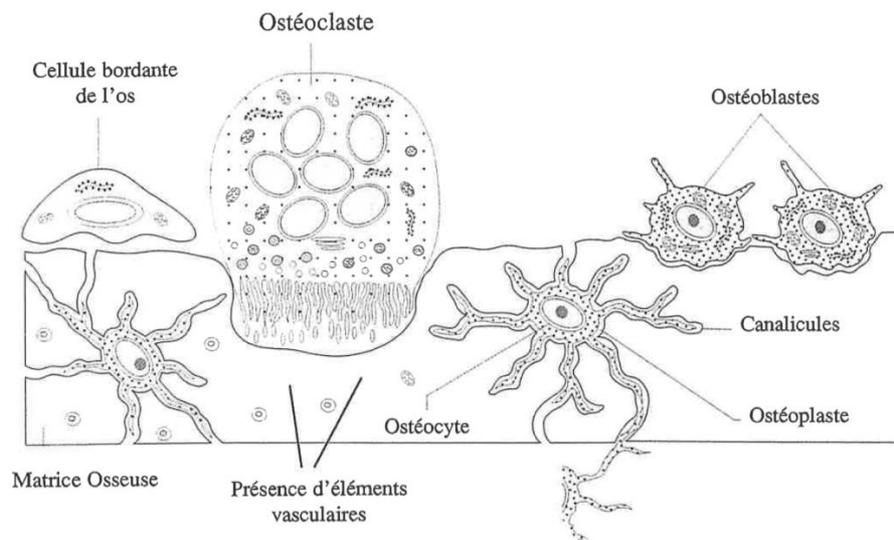


Fig 5 : Cellules majoritaires du tissu osseux

Le tissu osseux est composé essentiellement de 3 types de cellules :  
90% d'ostéocytes, 10% d'ostéoblastes, et 1% d'ostéoclastes (4)

#### *a. Les osteoblastes et ostéocytes*

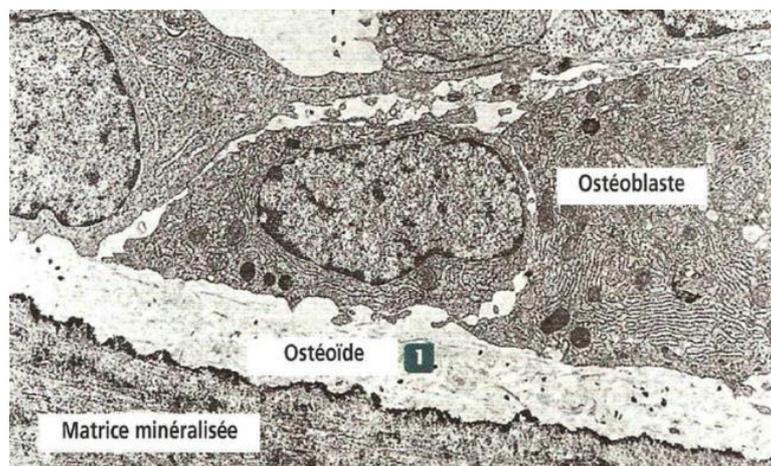


Fig 6 : Vue microscopique d'un ostéoblaste

L'os est recouvert en surface d'une couche de cellules prismatiques, les ostéoblastes, ainsi que de cellules bordantes.

Ils sont cubiques ou polygonaux, avec un cytoplasme basophile traduisant l'abondance du réticulum endoplasmique granuleux (responsable de la synthèse protéique). Ils possèdent également un appareil de Golgi très développé, de nombreuses mitochondries et vésicules.

Les ostéoblastes synthétisent la matrice extracellulaire osseuse comportant notamment des fibres de collagène ainsi que d'autres constituants organiques, et contrôlent leur processus de minéralisation. (9)

Les ostéoblastes jouent également un rôle sur les autres cellules du tissu osseux en excréant des facteurs autocrines et paracrines affectant la formation et la résorption osseuse.

Certains de ces ostéoblastes, progressivement entourés par la matrice qu'ils élaborent, deviennent des ostéocytes fusiformes, aplatis et logés dans une cavité appelée ostéoplaste. Ces ostéocytes possèdent des prolongements qui leur permettent de communiquer entre eux par des jonctions communicantes.

Les ostéocytes participent également au maintien des propriétés homéostatiques du tissu osseux, notamment les échanges de nutriments et de déchets avec le sang. De plus, ils possèdent des mécanorécepteurs capables de renseigner sur la pression osseuse afin d'adapter le remaniement osseux et l'activité ostéoblastique et ostéoclastique.(10)

Ils peuvent évoluer de différentes manières et devenir des ostéocytes, des cellules bordantes ou disparaître par apoptose. (6)

Ce réseau canaliculaire permet aux ostéocytes de recevoir des nutriments provenant du système sanguin et d'évacuer les déchets. Ainsi, bien qu'ils ne sécrètent plus de matrice extracellulaire, ils jouent un rôle très important dans le maintien du tissu osseux et contribuent à l'homéostasie de la calcémie. (11)

## *b. Les ostéoclastes*

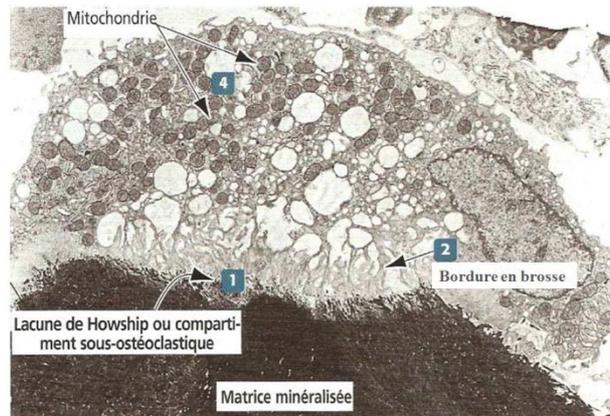


Fig 7 : Vue microscopique d'un ostéoclaste

L'ostéoclaste contrôle la résorption du tissu osseux. Il s'agit d'une cellule plurinucléée d'origine hématopoïétique dérivant de cellules monocytaires et localisée à la surface osseuse. Leur activité est contrôlée par les ostéoblastes qui secrètent à distance des facteurs paracrines et des facteurs de croissance.

Elles sont situées en zone superficielle de l'os, caractérisées par des dépressions peu profondes appelés lacunes de Howship. (12)

Les ostéoclastes sont capables de se déplacer à la surface des travées osseuses d'un site de résorption à un autre. Lorsqu'ils sont activés, les ostéoclastes se polarisent fortement. Leur membrane plasmique se différencie pour présenter 4 zones distinctes :

- Le domaine apical : en regard du tissu osseux à résorber se développe une bordure en brosse au niveau de laquelle se trouvent des pompes à protons sécrétant des ions  $H^+$ . Ces derniers vont dissoudre la phase minérale de la matrice osseuse extracellulaire. Par la suite, au niveau de cette bordure en brosse, de nombreux lysosomes vont déverser des enzymes destinées à digérer la composante organique de la matrice. Lors de la résorption osseuse, les ostéoclastes creusent des cavités dans lesquelles ils logent, les lacunes de Howship.
- Le domaine basal : la membrane plasmique à l'opposé du tissu osseux présente une zone sécrétoire avec de nombreuses vésicules d'exocytose. La matrice osseuse dégradée au niveau de la bordure en brosse est absorbée par l'ostéoclaste par endocytose, traverse son cytoplasme et subit une exocytose au niveau de son domaine basal.
- Les zones d'attachement : également appelées zones claires ou annulaires, elles séparent les domaines basal et apical. De part et d'autre de la bordure en brosse, elles présentent des

jonctions cellule-matrices étanches, qui ont pour but de fixer l'ostéoclaste à la matrice osseuse extracellulaire et de limiter la résorption osseuse à ce qu'on appelle une chambre de résorption, hors de laquelle les protons et les enzymes ne pourront pas diffuser.

- Les surfaces basolatérales : elles ont une fonction de régulation en permettant à l'ostéoclaste de recevoir des messages de la part des cellules voisines. (11)

### *c. Les cellules bordantes*

Les cellules bordantes de l'os sont les précurseurs des ostéoblastes. La notion de « précurseur » est ici délicate car ces cellules bordantes sont produites par différenciation des ostéoblastes qui deviennent métaboliquement moins actifs. La cellule bordante peut redevenir par la suite un ostéoblaste pour les besoins tissulaires.

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, présents en couche à la surface du tissu osseux lorsque celui-ci ne présente plus de signes de formation ou de remaniement. (4)

Les cellules bordantes ont aussi pour rôle d'empêcher l'accès des ostéoclastes hors période de remodelage osseux.

Ce sont des cellules aplaties et allongées, possédant peu d'organites et reliées entre elles et avec les ostéocytes voisins par des jonctions communicantes. Il semblerait qu'elles jouent un rôle dans le métabolisme phosphocalcique, qu'elles protègent la surface osseuse contre la résorption due aux ostéoclastes et qu'elles participent à l'initiation du remodelage osseux. (13)

## **1.6.2. Matrice osseuse extra cellulaire**

La matrice extra cellulaire de l'os entoure les cellules osseuses disséminées. Elle est constituée à 60% d'une phase minérale, à 25% d'une phase organique et à 15% d'eau.

Si l'on considère le poids sec osseux, la phase minérale et la phase organique représentent respectivement 65% et 35% du poids total. (14)

La combinaison adéquate d'éléments organiques et inorganiques dans la matrice permet à l'os d'être extrêmement durable et résistant sans devenir cassant. (3)

### *Phase organique*

Elle est composée à 90% de microfibrilles de collagène. Le collagène de type I est largement majoritaire mais des collagènes de type III et V ont également été détectés en plus infime quantité. Cette structure collagénique assure la viscoélasticité de l'os.

Des protéines solubles non-collagéniques sont également présentes dans la matrice organique. Une grande majorité est d'origine endogène, sécrétée par les cellules osseuses, mais certaines protéines proviennent du système sanguin et sont incorporées à l'os pendant sa formation. Ces protéines sont très nombreuses et assurent des fonctions variées dans la formation, la minéralisation et le remodelage osseux, on trouve notamment :

- L'ostéonectine : aussi dénommé SPARC, c'est la plus abondante des protéines non collagéniques du tissu osseux. C'est une glycoprotéine synthétisée par les ostéoblastes. Son PM est de 30 000. Elle intervient dans la minéralisation de la matrice grâce à son affinité pour le collagène de type I et pour le calcium. Les fibroblastes et les plaquettes sanguines pourraient également faire la synthèse de l'ostéonectine.
- L'ostéocalcine : C'est un marqueur des ostéoblastes matures et de l'activité ostéoblastique, elle est synthétisée par ces derniers, son PM est de 6 000. Sa synthèse est vitamine K indépendante, elle est aussi stimulée par la 1-25 dihydroxy-vitamine D. Elle intervient dans la minéralisation de l'ostéoïde grâce à son affinité pour le calcium.
- La matrix Gla-protein (MGP) : elle est très proche de la BGP ; elle se retrouve dans le tissu osseux à un stade beaucoup plus précoce que la BGP et de ce fait, on pense généralement qu'elle joue un rôle dans les processus de développement du tissu osseux.
- L'ostéopontine : c'est une glycoprotéine riche en acide sialique, de PM 32 000. Elle se lie fortement au cristal d'hydroxyapatite et aux cellules grâce à une séquence d'attachement RGD (arginine-glycine-acide aspartique). La présence de récepteurs transmembranaires de type intégrines à la surface des cellules permet à celle-ci de se lier à l'ostéopontine de la matrice. Ces glycoprotéines sont appelées SIBLINGS en raison de cette capacité à servir d'ancrage pour les cellules. Dans l'os cette protéine semble avoir des fonctions complexes puisqu'elle agirait comme une cytokine impliquée dans le remodelage osseux, la cancérogénèse, et l'immunité.
- La sialoprotéine osseuse (BSP) : elle est aussi une protéine de la famille des SIBLING très précocement synthétisée par les ostéoblastes lors de la synthèse d'une nouvelle unité de matrice osseuse. Elle permet l'initiation de la minéralisation. Cette protéine correspond à 10% des

protéines non collagènes de la matrice osseuse. Elle a un PM variant de 46 000 à 75 000. Elle comporte 50% de résidus glucidiques et de nombreuses molécules d'acide sialique. Elle possède aussi plusieurs motifs répétitifs d'acide glutamique qui sont des sites de nucléation pour les cristaux d'hydroxyapatite. Elle possède aussi une séquence RGD qui permet la fixation des ostéoblastes par les intégrines. La synthèse de la BSP est vitamine k dépendante, elle est synthétisée précocement par les ostéoblastes lorsqu'ils commencent à fabriquer une nouvelle unité de structure élémentaire.

- La Bone Morphogenic Protein (BMP) : C'est une glycoprotéine de PM 18 000 capable d'induire la formation de tissu osseux in vitro et de stimuler la prolifération cellulaire en culture.
- Les protéoglycanes : ils sont de plus petite taille mais plus riches en protéines que ceux du cartilage. Il s'agit de molécules composées des chaînes polysaccharidiques acides. Ces molécules ont des fonctions complexes : Elles ont une affinité pour les fibres de collagène et pourraient réguler leur diamètre, jouer un rôle dans la minéralisation osseuse, une rétention d'eau, elles servent aussi de site d'ancrage pour les facteurs de croissance comme TGFbeta.

On trouve également des cytokines (interleukines, TNFs, CSFs) et des facteurs de croissance (BMPs, TGFs, FGFs, PDGFs, IGFs) qui ont été emprisonnés dans la matrice pendant la formation osseuse. Ces protéines sont inactives mais semblent jouer un rôle déterminant dans le métabolisme osseux, une fois libérées de la matrice grâce à la résorption osseuse ostéoclastique.

Les protéines morphogénétiques osseuses (BMPs) font partie de la superfamille des TGFβ et ont des propriétés ostéo-inductrices intéressantes. Elles joueraient un rôle significatif dans l'initiation de la formation osseuse, en influant sur la mobilité, la division et la différenciation des cellules mésenchymateuses et ostéoprogénitrices. Elles sont actuellement la cible d'études visant à les utiliser lors des greffes et reconstructions osseuses afin d'améliorer l'ostéoinduction. (11)(15)

### ***Phase minérale***

La phase minérale présente dans la matrice osseuse, est principalement constituée par le calcium et le phosphore qui représentent les éléments les plus abondants. Le squelette d'un homme adulte normal contient environ 1200 g de calcium soit 99% du total du calcium de

l'organisme et 600 g de phosphore soit 88% du total du phosphore de l'organisme. De nombreux autres éléments sont également présents dans la matrice osseuse mais en quantité beaucoup plus faible : Na (5-6 gr/kg de tissus osseux), K (1 gr/kg), Mg (2,50 gr/kg), Cu (0,75 à 1 gr/kg), le Zn, Sr, Pb, F, Al, B, Si... sont des éléments que l'on retrouve à l'état de trace mais qui dans certaines circonstances peuvent s'accumuler et participer au développement de pathologies spécifiques (saturnisme, fluorose osseuse par exemple).

Le phosphate de calcium du tissu osseux est principalement sous forme d'un cristal de phosphate tricalcique hydraté : l'hydroxyapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ , qui se présente sous la forme de minuscules aiguilles hexagonales mesurant 20 à 50 nm de large, 5 à 8 nm d'épaisseur et ayant une longueur variable. Elles se distribuent à la surface des fibres de collagène et dans les espaces entre ces dernières. Leur présence explique la dureté exceptionnelle de l'os qui lui permet de résister à la compression. Mais ce cristal n'est pas une structure figée, sur le plan fonctionnel on lui reconnaît 3 zones.

- 1) Une zone périphérique où zone péri cristalline contenant de nombreux éléments sous forme ionisée et servant de zones d'échange
- 2) Une zone moyenne qui est une zone active d'échanges ioniques lents avec le cristal profond et plus rapide avec la zone périphérique
- 3) Une zone profonde relativement stable constituée par un réseau de liaison entre  $\text{PO}_4^{3-}$   $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HO}^-$ . (16)

En 1946, Beevers et McIntyre ont décrit ces cristaux comme étant de l'hydroxyapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Encore aujourd'hui, dans la littérature scientifique, on parle très souvent d'hydroxyapatite ou d'hydroxyapatite carbonatée comme constituant du minéral osseux. Pourtant, plusieurs études ont montré que la phase minérale du tissu osseux est en fait constituée de cristaux d'apatite carbonatée, faisant l'objet de nombreuses substitutions ioniques telles que  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{Na}^+$  ou  $\text{Mg}^{2+}$  et ne présentant que très peu de groupements hydroxyle  $\text{HO}^-$ . (17)(18)

Les cristaux d'apatite présents au sein du tissu osseux ont également la particularité d'avoir à leur surface un environnement ionique non apatitique se traduisant par une couche hydratée relativement bien structurée contenant des ions labiles ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$  et  $\text{PO}_4^{3-}$ ).

Les ionisations présentes sur les cristaux permettent de les lier à la matrice avoisinante. Ce qui permet aux ions calcium et phosphates d'être facilement mobilisables pour être remis en circulation. (19)(18)

## **2. Les particularités des tissus osseux buccaux**

### **2.1. Rappels embryologiques et formation de l'os alvéolaire**

Initialement, l'odontogenèse débute pendant les premières étapes du développement craniofacial, à partir de la sixième semaine de vie intra-utérine. Des cellules ectomésenchymateuses migrent depuis les crêtes neurales pour venir se placer sous l'épithélium stomodéal odontogène avec lequel elles vont interagir. Ce dernier s'épaissit pour donner la lame dentaire, puis les cellules épithéliales migrent et s'invaginent dans l'ectomésenchyme pour donner les différents stades de développement de l'organe dentaire : le stade du bourgeon, de la cupule, de la cloche, pour aboutir à l'édification terminale de la couronne, puis à l'édification radiculaire.

Les cellules épithéliales donneront l'émail tandis que les cellules ectomésenchymateuses donneront la dentine, la pulpe et le parodonte profond (incluant le ciment, le desmodonte et l'os alvéolaire). (20)

L'os alvéolaire se développe pendant la formation de la racine dentaire par le biais d'une ossification de membrane (ou ossification intramembraneuse). Le sac folliculaire, constitué de cellules ectomésenchymateuses, entoure le germe dentaire et tandis que la cémentogenèse débute à la face interne du sac folliculaire, les cellules de la face externe se différencient en précurseurs ostéogéniques qui vont évoluer en ostéoblastes. Ces derniers secrètent une matrice organique ostéoïde constituée de fibres de collagène d'épaisseurs et d'orientations multiples (les nouvelles fibres de collagène se mêlant à celles préexistantes dans le tissu conjonctif). Cette matrice va, au fur et à mesure de sa formation, complètement recouvrir les ostéoblastes qui vont se transformer en ostéocytes, et va subir au bout de quelques jours une minéralisation par apport de calcium et de sels minéraux. A ce stade, on obtient un os embryonnaire immature, également appelé os primaire ou fibreux. (21)

Par la suite, sous l'influence des forces éruptives de la dent et des tensions environnantes, cet os immature subit un remodelage par résorption ostéoclastique et apposition ostéoblastique jusqu'à obtenir un tissu osseux lamellaire, bien différencié, avec des fibres de collagène parallèles. Tandis que sur la face externe de l'os, le mésenchyme se condense et se différencie en périoste, l'os en périphérie se transforme en os lamellaire compact. Au centre, il se transforme en os lamellaire spongieux et au niveau de la paroi alvéolaire, il devient un os

fasciculé qui incorpore les fibres de Sharpey (portion des fibres ligamentaires du desmodonte qui est incluse dans l'os). (21)

Au fur et à mesure de l'éruption de l'organe dentaire, les cellules du sac folliculaire se différencient en ostéoblastes et de l'os est créé sur l'os préexistant. C'est une ossification par apposition osseuse. Ainsi, l'os alvéolaire accompagne la dent lors de son éruption et n'acquiert sa morphologie fonctionnelle que lorsque la dent est impliquée dans sa fonction occlusale. (21)

## 2.2. Vascularisation de l'os alvéolaire

- L'os alvéolaire est richement vascularisé, surtout au niveau des espaces médullaires. Il est irrigué par les vaisseaux sanguins présents dans le périoste, qui pénètrent dans l'os grâce aux canaux perforants de Volkmann, mais également par les artères intra-osseuses, qui présentent de très nombreuses ramifications destinées à vasculariser l'os et les dents. Tous ces vaisseaux parcourent le tissu osseux grâce aux canaux de Volkmann, aux canaux centraux des ostéons et aux espaces médullaires, tout en s'anastomosant entre eux. (2)
- Au maxillaire, la vascularisation est assurée par les artères alvéolaires supérieures, par des branches collatérales de l'artère infra-orbitaire et par les artères grandes palatines, toutes issues de l'artère maxillaire. (22)
- A la mandibule, l'irrigation sanguine provient de l'artère alvéolaire inférieure, elle aussi branche collatérale de l'artère maxillaire. (22)

La mandibule est mal vascularisée par rapport au maxillaire. D'une part, elle reçoit une vascularisation terminale, contrairement au maxillaire où les artères s'anastomosent entre elles, d'autre part, les tables osseuses internes et externes sont relativement rapprochées, laissant ainsi une faible quantité d'os spongieux. (23)

Les veines ont une disposition semblable à celle des artères. Les veines alvéolaires supérieures et inférieures rejoignent la veine faciale et le plexus veineux ptérygoïdien.

### 2.3. Innervation de l'os alvéolaire

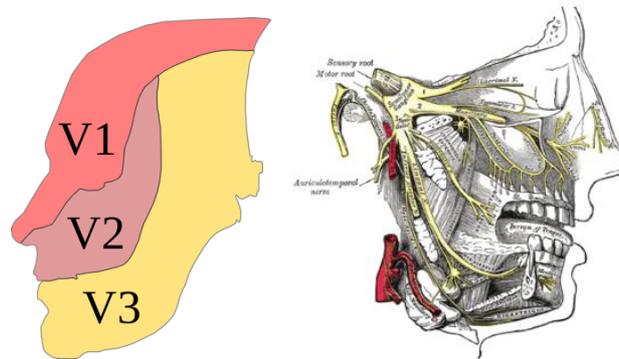


Fig 9 : Innervation du Trijumeau

L'innervation de l'os alvéolaire est uniquement sensitive et provient des branches du nerf trijumeau (V). Au maxillaire, elle provient des nerfs alvéolaires supérieurs, branches du nerf maxillaire (V2). A la mandibule, elle est assurée par le nerf alvéolaire inférieur, branche du nerf mandibulaire (V3). (24)

### 2.4. La densité osseuse

La classification osseuse de Lekholm et Zarb (1985) distingue quatre classes d'os en fonction de la proportion d'os cortical (très dense) par rapport à l'os trabéculaire :

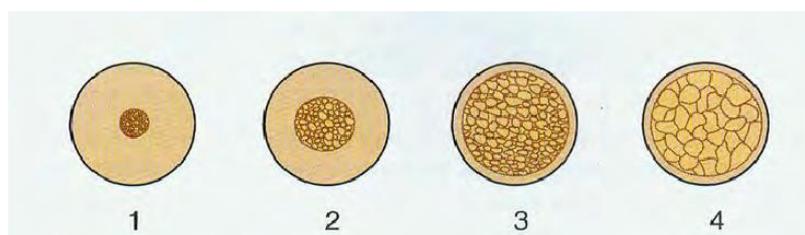


Fig 10 : Classes d'os de Lekholm et Zarb

Classe I : constituée presque exclusivement d'os cortical, os très dur et dense, la vascularisation osseuse est très peu développée (région symphysaire mandibulaire)

Classe II : os cortical épais entourant un cœur spongieux à trabécules denses (secteur prémolaire maxillaire)

Classe III : os cortical fin entourant un cœur spongieux à trabéculations denses (secteur postérieur mandibulaire et antérieur maxillaire)

Classe IV : os cortical fin entourant un os spongieux peu dense (région postérieure maxillaire). Le temps d'ostéointégration y est le plus long et des techniques de condensation ou d'augmentation osseuse peuvent être nécessaires pour garantir la stabilité de l'os. (25)

Cependant cette classification n'est pertinente que lors d'une évaluation histologique du tissu. Elle n'est pas appropriée cliniquement car une faible corrélation entre la sensation clinique et l'évidence histologique a été trouvée.

C'est pourquoi cliniquement seule, la classification de Trisi et Rao en trois groupes de qualités osseuses serait à retenir.

Selon cette classification l'os peut être :

-Dense : le clinicien ne sent pas de délimitation sensible entre une zone corticale et une zone spongieuse.

-Normal : le clinicien sent nettement une délimitation sensible entre la zone corticale et spongieuse.

-De faible densité : La corticale et la partie spongieuse offrent peu de résistance, elles sont toutes deux facilement passées. (26)

<b>Classification de Trisi et Rao</b>	<b>Classification de Lekholm et Zarb</b>
Os dense	Type 1
Os normal	Type 2 et 3
Os de faible densité	Type 4

Tableau comparatif entre les classifications de Lekholm et Zarb et de Trisi et Rao

## **2.5. Les défauts osseux**

### **2.5.1. Étiologie des défauts osseux maxillaires et mandibulaires**

Le manque de volume osseux peut avoir plusieurs causes fondamentales.

Les étiologies des pertes osseuses maxillaires et mandibulaires sont variées et peuvent survenir tout au long de la vie du patient.

Ainsi, on différencie :

- les pertes osseuses pathologiques (maladies parodontales, kystes, tumeurs...)
- les pertes osseuses chirurgicales (avulsion de dent incluse, résection apicale...)
- les défauts osseux congénitaux (micrognathie, fentes...)
- les pertes osseuses physiologiques (résorption post-extractionnelle, pneumatisation du sinus maxillaire...).

Selon Diès et al., 1997, la résorption osseuse la plus importante survient dans les trois mois suivant la perte dentaire. La paroi vestibulaire du maxillaire, surtout dans le secteur incisivo-canin est particulièrement touchée par ce phénomène, la corticale osseuse y étant particulièrement fine. (27) (28)

### **2.5.2. Conséquences esthétiques et fonctionnelles dans le traitement de l'édentement**

Au niveau esthétique, cette résorption possède une influence directe sur la ligne du sourire et la ligne des collets des futures prothèses dentaires. Elle influera de fait sur la dimension verticale d'occlusion et l'esthétique faciale.

La résorption osseuse au maxillaire est centripète, elle tend à placer l'os alvéolaire dans une position plus palatine et apicale qu'initialement. A la mandibule, la résorption est centrifuge, l'os alvéolaire sera ainsi plus apical et plus vestibulaire.

On aboutit alors dans les cas de résorptions les plus avancés à un décalage des bases osseuses maxillaires et mandibulaires. (29)

De plus, la diminution du volume osseux disponible dans les zones édentées constitue une limite à la pose d'implants dentaires. Les obstacles anatomiques tels que les nerfs alvéolaires inférieurs, les sinus maxillaires ou les fosses nasales peuvent contre indiquer la pose d'implants sans aménagement d'un volume osseux adéquat préalable.

### **2.5.3. Classification des défauts osseux oraux (30)(31)**

Les examens cliniques et radiologiques permettent de définir topographiquement les défauts osseux intra-oraux.

En 1983, Seibert a classifié les défauts osseux de la crête alvéolaire suivant trois classes :

- Classe I : Perte osseuse vestibulo-linguale avec hauteur corono-apicale normale (perte horizontale)
- Classe II : Perte osseuse corono-apicale avec largeur crestale vestibulo-linguale conservée (perte verticale)
- Classe III : Perte osseuse combinée (perte horizontale et verticale)

Puis, beaucoup d'autres classifications sont apparues afin de classer les défauts intra osseux :

Classification de Allen (1985)

Classification de Lekholm et Zarb (1985)

Classification de Cawood et Howell (1988)

Classification de Jensen (1999)

Classification de Gardella et Renouard (1999)

Classification de Wang et Shammari (2005)

Ainsi étant donné les conséquences esthétiques et fonctionnelles occasionnées par ces défauts osseux, de nombreux matériaux de substitution ou d'aide à la reconstruction osseuse ont été développés.

### 3. Les différents types de matériaux

#### 3.1. Membranes (8)

La fonction d'une membrane est de protéger le caillot sanguin sous-jacent et d'empêcher la traction musculaire et l'absence d'angiogénèse

Une membrane peut avoir les qualités suivantes :

- être biocompatible pour éviter les réactions dues à la présence de corps étranger
- elle doit être sélectivement perméable pour permettre l'échange moléculaire
- elle doit avoir les caractéristiques mécaniques adéquates pour maintenir un caillot sanguin stable
- elle doit être facile à appliquer et à modifier

Elles peuvent être divisées en deux catégories principales : les membranes résorbables et non résorbables.

##### 3.1.1. Les membranes non résorbables

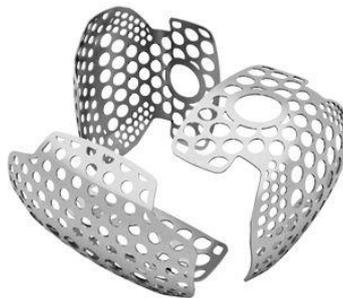


Fig 11 : Membrane non résorbable en titane

Les membranes non résorbables sont les plus étudiées. Elles sont faites de polytétrafluoroéthylène, qui permet la diffusion moléculaire et agit comme une barrière pour les cellules et, de plus, à la rigidité idéale pour la manipulation.

Cette membrane est composée de 2 parties : la couche interne qui protège le biomatériau et la couche externe plus poreuse qui permet la croissance des tissus mous.

Certaines de ces membranes sont équipées d'une structure interne en titane qui améliore la capacité à maintenir le volume.

Le principal inconvénient est qu'elle présente la nécessité d'une seconde intervention chirurgicale pour l'extraire. En outre, la possibilité d'infection est très élevée en cas d'exposition.

Cette complication peut rendre nécessaire la dépose de la membrane dans un court laps de temps.

Les membranes en titane représentent un second type de membrane non résorbable. Leur utilisation est idéale en combinaison avec l'os autologue. (8) (33)

### 3.1.2. Résorbables



Fig 12 : Membrane résorbable de collagène

La nécessité d'une seconde opération avec les membranes non résorbables a stimulé la recherche d'autres types de membranes. Les membranes résorbables ont été développées précisément pour remédier à cet inconvénient majeur. Le taux de résorption n'est cependant pas prévisible car il dépend des caractéristiques individuelles. Les membranes de collagène sont les plus utilisées. Elles sont extraites de tissus animaux et leur résorption nécessite 4 à 8 semaines. Les principaux avantages d'une membrane de ce type sont la participation directe à la formation d'un caillot sanguin et à l'activité chimio tactique. Maintenant, on produit certains types de membrane de collagène réticulé, qui montrent une plus grande résistance à la dégradation et semble ouvrir la voie à la régénération prévisible. (8) (34) (35)

## **3.2. Substituts osseux**

Les dégâts corporels causés par les deux Guerres mondiales promurent l'introduction de matériaux alternatifs pour réparer les dommages faits aux soldats, comme les polymères ou alliages.

Plus de deux millions de greffes osseuses sont réalisées à l'heure actuelle, chaque année dans le monde dans diverses disciplines (chirurgie maxillo-faciale, neurochirurgie, chirurgie orthopédique, chirurgie dentaire...). (36)

La fonction principale d'un biomatériau est le maintien d'un espace suffisant entre l'os et la membrane pour stabiliser le caillot sanguin et empêcher l'effondrement de la membrane elle-même, ce qui reste la cause la plus fréquente d'échec, afin de combler un défaut osseux, faisant suite à une chirurgie ou un traumatisme.

Ils représentent une alternative à l'autogreffe. (37)

L'utilisation de biomatériaux doit être soigneusement évaluée en fonction de l'objectif de l'intervention chirurgicale. Si le chirurgien veut obtenir des tissus pour des reconstructions anatomiques à des fins esthétiques, il peut utiliser n'importe quel biomatériau, à condition qu'il soit biocompatible et inerte. Cependant le but de la chirurgie réparatrice osseuse pré implantaire est d'obtenir de l'os fonctionnel capable de permettre l'ostéointégration d'un implant dentaire. Cela signifie que le biomatériau idéal devrait être progressivement résorbable et remodelé par de l'os. (8)

Nous allons ainsi décrire les nécessités, propriétés et possibilités actuellement disponibles concernant les substituts osseux. (38)

### **3.2.1. Définitions**

Un biomatériau est un matériau non vivant utilisé dans un dispositif médical à des fins thérapeutiques ou non, et appelé à interagir avec les systèmes biologiques.

La perte de dent provoque des changements morphologiques durant les phases de guérison et de remodelage du processus alvéolaire. Changements qui peuvent représenter un problème lorsque l'utilisation d'implant est envisagée pour la réhabilitation prothétique. L'insuffisance du volume osseux peut empêcher le placement de l'implant ou entraîner un positionnement non optimal d'un point de vue prothétique. Par conséquent, afin d'assurer un volume osseux suffisant et de fournir un

support pour les tissus mous, une augmentation volumétrique de l'os peut être nécessaire. Dans ce but, l'utilisation de greffe osseuse autologue a été pendant très longtemps le premier choix et l'est encore pour ce qui concerne la reconstruction de maxillaire édenté sévèrement résorbé. Cependant, le recours à des substituts osseux a connu une forte augmentation et différents matériaux ont été évalués histologiquement par des études expérimentales et cliniques. Les avantages offerts par les substituts osseux sont évidents, dans la mesure où des sites donneurs ne sont pas nécessaires et où il n'y a aucune limite quant à la quantité de matériau disponible. Dans la mesure où les substituts vont interagir avec les tissus des patients à traiter pendant une longue période et souvent pour toute leur vie, il est important de comprendre le fonctionnement de chaque matériau de comblement en contact avec l'os et les tissus mous. Nous allons illustrer les mécanismes de base impliqués dans le processus de cicatrisation osseuse et dans l'incorporation de différents biomatériaux. (8)

### **3.2.2. Os autogène**

La greffe autogène consiste à utiliser un greffon prélevé chez le sujet lui-même.

L'autogreffe a été pendant longtemps considérée comme le gold standard, elle présente plusieurs propriétés : d'ostéoinduction, ostéoconduction et surtout des propriétés ostéogéniques.

Le caractère ostéogénique est caractéristique de l'os autogène : le greffon contiendra des cellules encore vivantes qui pourront interagir avec le site receveur. Beaucoup d'ostéoblastes matures vont mourir par apoptose et nécrose à la suite du prélèvement par la rupture du flux sanguin dans le site prélevé, mais des cellules précurseurs vont survivre en nombre suffisant pour contribuer à la synthèse d'un nouvel os au niveau du site greffé. C'est ainsi que les cellules précurseurs confèrent au greffon autogène sa propriété ostéogénique. (39) (36)

L'os autogène présente tout de même des limites notables : la quantité d'os disponible est limitée, un temps opératoire plus long, un second site opératoire est nécessaire provoquant ainsi une majoration du risque de morbidité et de complications post opératoire. Ces limites de

l'autogreffe ont orienté et poussé la recherche à développer des méthodes de greffe nouvelles, utilisant des biomatériaux non originaires du sujet lui-même. (40)

### **3.2.3. Os allogène**

Un matériau allogénique est un biomatériau provenant de la même espèce que celle du receveur. Le greffon est bien entendu traité préalablement à la greffe selon des protocoles et normes très strictes.

L'allogreffe représente une bonne alternative à l'autogreffe.

Les donneurs peuvent être vivants, par exemple sur les têtes fémorales récupérées dans les arthroplasties, ou décédés.

Les greffes allogéniques étaient très peu utilisées car elles exposaient les sujets receveur à des risques infectieux ou réactions immunitaires délétères, avec un risque minime mais existant de transmission de virus tel que le VIH, hépatite B et C. (36)

Elles sont de ce fait, aujourd'hui encore évitées par de nombreux praticiens. (41) (42)

Il existe trois grandes familles d'os allogénique :

1/ L'os lyophilisé, qui est lavé et stérilisé par rayon gamma, il conserve ses trames organiques et minérales.

Il est souvent appelé « Irradiated Cancellous Bone »

2/ L'os délipidé et déprotéinisé, ici la trame organique est perdue en partie, seulement la trame minérale est conservée ainsi que des résidus collagéniques. C'est le cas par exemple de BIOBANK ou PUROS.

3/ L'os déminéralisé, libère des protéines morphogénétiques inductrices grâce à la déminéralisation.

C'est le cas par exemple de DFCDB.

Les avantages majeurs de l'allogreffe par rapport à l'autogreffe sont qu'un second site opératoire n'est pas nécessaire, l'os est disponible en quantité abondante, morbidité réduite de l'acte chirurgical.

Les greffons allogéniques ont la caractéristique d'être ostéoconducteurs et ostéoinducteurs. (43)

Une étude prouve qu'il n'y a pas de différence entre un greffon autogène et un greffon allogénique pour une augmentation en hauteur d'un secteur postérieur mandibulaire. Cependant ce résultat reste à préciser car l'étude est réalisée sur un faible nombre de patients. (44)

### **3.2.4. Os hétérologue ou os xénogénique**

La xénogreffe (ou hétérologue) osseuse consiste à prélever du tissu osseux sur un donneur mammifère pour le transplanter chez un receveur d'une autre espèce, en l'occurrence ici l'être humain.

Ce type de greffe a longtemps été délaissé et peu utilisé, car elle paraît risquée avec des résultats incertains comparativement aux greffes autogènes.

Mais la recherche a permis un développement considérable des greffons xénogéniques, ce qui permet de dire qu'aujourd'hui, les greffons xénogéniques sont les greffons de choix pour les reconstructions de petite et grande étendue. La qualité, quantité et simplicité d'utilisation pour le praticien font des xénogreffes un biomatériau indispensable et prioritaire pour les chirurgies de reconstruction osseuse. (45)

Les xénogreffes ont des propriétés différentes en fonction de leur origine, de leur composition et de leur élaboration :

- greffe d'origine bovine : ces biomatériaux sont formés de cristaux d'apatite de forme réticulaire avec une surface interne d'environ 70 m<sup>2</sup> /g. De nombreux auteurs en ont confirmé les propriétés ostéo conductrices. Selon le Food and Drug administration (FDA) il existe toutefois le risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jacob ou d'encéphalopathie spongiforme bovine. (8)

Aucun cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène liée à des tissus humains n'a été rapporté à ce jour ; cependant, la transmission d'une maladie à prion via un tissu bovin contaminé par du prion reste possible. Depuis les années 1980, des cas d'encéphalopathies spongiformes bovines (ESB), une maladie à prion du bétail, ont été détectés dans plus de 30 pays et continuent d'être recensés. Les substituts d'os d'origine bovine sont largement utilisés en dentisterie implantaire mais il n'a jamais été réellement prouvé que leur infectivité au prion est nulle. (46) Il est donc nécessaire de sélectionner et d'évaluer soigneusement l'origine des tissus bovins.

- Greffe d'origine porcine avec du collagène : c'est un substitut osseux hétérologue constitué d'os de porc stérilisé sous forme de particules à porosité élevée : le collagène contribue à la déposition de sels minéraux, à la croissance vasculaire interne et à la liaison de facteurs de croissance, créant ainsi un environnement favorable pour la régénération osseuse. La littérature scientifique a montré que ce biomatériau est semblable à l'os humain, et il a été rapporté que chez les humains il est ostéo conducteur bien intégré dans le site hôte et résorbé de façon incomplète après 5 mois. De plus il n'a pas provoqué d'effets indésirables dans une étude sur le lapin. Dans une étude précédente utilisant la microscopie optique et la transmission des électrons, le matériau s'est révélé biocompatible, bien intégré dans l'os de l'hôte et ostéoconducteur. (8)

D'après l'étude de Hallman et coll. comparant différents biomatériaux lors d'une chirurgie d'élévation de la membrane sinusienne, il n'y a pas de différence sur la cicatrisation à court terme entre un os d'origine animale, autogène ou un mélange des deux. (47)

### **3.2.5. Matériaux alloplastiques**

Le greffon alloplastique est synthétique et pharmaceutique. Ce substitut osseux reproduit les caractéristiques de l'os humain. Il est fabriqué à partir de phosphate de calcium et de collagène. Il est partiellement résorbable et faiblement ostéoconducteur, en revanche il n'est pas ostéoinducteur. (48)

Autrefois, de nombreux échecs et rejets à cause de réactions immunitaires des allogreffes et xénogreffes ont fait considérer les greffons synthétiques comme l'alternative la plus fiable par rapport à la greffe autogène. Le greffon étant non pas issu d'un autre organisme mais fabriqué de manière synthétique et stocké sous emballage stérile, le risque de contamination était très faible, voire nul avec une utilisation correcte de ce dernier. (49)

Ils ont pour avantages de ne pas nécessiter de second site opératoire, ne pas présenter de risque immunitaire et infectieux et d'être disponible en quantité illimitée, très utile pour les défauts de grande étendue. Ils sont fortement ostéoconducteur, en revanche les limites sont l'absence d'ostéoinduction et de pouvoir ostéogénique. (43)

	Ostéoconducteur	Ostéoinducteur	Ostéogénique
Os autogène	Oui	Oui	Oui
Os allogène	Oui	Faiblement	Non
Os xénogène	Oui	Faiblement	Non
Os alloplastique	Oui	Non	Non

Les études scientifiques montrent des résultats bien supérieurs avec des substituts osseux d'origine naturelle, en comparaison avec des substituts osseux d'origine synthétique.

La très forte similarité entre le tissu osseux humain et animal explique cela, et malgré les progrès scientifiques les tissus osseux synthétiques ne sont pas encore capables de reproduire pleinement la complexité de ces tissus naturels. (50) (51)

### **3.3. Propriétés des substituts osseux**

#### **3.3.1. La biocompatibilité**

La biocompatibilité est la capacité d'un biomatériau à remplir une fonction spécifique avec une réponse appropriée de l'hôte.

Les matériaux de comblement osseux utilisés en chirurgie orale doivent être obligatoirement biocompatibles, ils sont soumis à des essais cliniques et à de nombreux tests avant d'être mis sur le marché.

La biocompatibilité a longtemps été synonyme d'inertie du matériau, c'est-à-dire liée à l'absence de réponse de l'hôte et à l'absence de dégradation par l'hôte.

L'or, par exemple, peut être défini comme un matériau biocompatible ou pas, en fonction du but dans lequel il est employé : il est considéré comme biocompatible s'il est utilisé pour une restauration coronaire mais ne l'est pas s'il est employé comme implant orthopédique car il n'induit pas, comme le titane, d'ostéointégration. (52)

Les substituts osseux ne doivent pas entraîner de réactions de rejets de l'organisme ni de toxicité (par leur composition ou produits de dégradations).

Pour répondre à ce cahier des charges, ils doivent se rapprocher le plus possible des propriétés mécaniques et physico-chimiques de l'organe remplacé.

La biocompatibilité permettra aux biomatériaux d'établir des relations avec son environnement et ainsi de répondre à sa fonction sans perturbation et par une réponse appropriée de l'hôte receveur. (52)

### **3.3.2. La résorbabilité**

Le substitut osseux doit également être résorbable :

Le processus d'angiogenèse est essentiel pour intégrer le substitut osseux dans le site receveur. Il va permettre la mise en place d'un réseau vasculaire au sein du greffon à partir des réseaux vasculaires pré existants.

Ce nouveau réseau vasculaire est un vecteur cellulaire, qui va fournir des nutriments, de l'oxygène et des facteurs de croissance nécessaires à l'activité cellulaire. Cela permettra une résorption progressive du greffon par résorption ostéoclastique et le remplacement de celui-ci par synthèse d'un nouveau tissu osseux.

Selon le type de substitut osseux, le taux de résorption et la vitesse varient.

Un biomatériau qui se résorbe trop lentement ne permettra pas une régénération complète des tissus greffés.

Un biomatériau qui se résorbe trop vite empêchera la mise en place d'une apposition ostéoblastique suffisante. (53)

Un juste milieu est donc nécessaire. Idéalement, le greffon doit être dégradé et éliminé en totalité, avec une vitesse de résorption adéquate, permettant à la fois l'apposition ostéoblastique et la régénération du tissu greffé. La vitesse de résorption du matériau peut être déterminée en fonction de la vitesse de formation du nouveau tissu et de la durée normale de remodelage du tissu dans la zone de la greffe.

### **3.3.3. La porosité**

Un autre facteur important à prendre en compte est la porosité du biomatériau. Cette porosité influencera l'ostéoconduction du greffon.

Ostéoconduction : Ensemble des phénomènes permettant aux éléments cellulaires (cellules ostéocompétentes), vasculaires et ostéoinducteurs, en provenance du lit osseux de la greffe, d'atteindre la zone osseuse à réparer.

Le caractère poreux va influencer la réhabilitation cellulaire, notamment par des ostéoblastes, cellules mésenchymateuses et également le processus d'angiogenèse.

La porosité va également déterminer la stabilité mécanique du greffon et la cohésion du biomatériau avec son site receveur.

La liaison entre le biomatériau et l'os receveur est caractérisée par des inter digitations cellulaires. Ces dernières forment des complexes fonctionnels engrenant les cellules osseuses de l'os néoformé avec l'os environnant. (54)

La porosité est variable, avec des pores allant de  $<100\mu\text{m}$  à  $>300\mu\text{m}$ , cette porosité exercera une influence sur la vitesse de résorption et les propriétés mécaniques des biomatériaux.

Une microporosité ( $<100\mu\text{m}$ ) : va favoriser la synthèse d'apatite osseuse grâce à l'échange ionique par dissolution et précipitation. Ce phénomène peut s'expliquer par l'augmentation de la surface d'absorption des particules du greffon, ce qui permet de favoriser l'adhésion des protéines favorables aux interactions cellulaires. (55)(56)

Attention tout de même, car des pores de trop petite taille peuvent provoquer une nécrose du greffon par inhibition de la migration cellulaire.

Une macroporosité ( $>100\mu\text{m}$ ) : va à l'inverse favoriser l'ostéoconduction, c'est-à-dire le recrutement cellulaire, conduisant in fine à une ostéogenèse.

Cependant, une porosité trop importante va diminuer les propriétés mécaniques du substitut osseux. (57)

Les nouveaux biomatériaux à base de collagène contrebalancent cette baisse des propriétés mécaniques grâce à une augmentation de la densité provoquée par la matrice collagénique. (58)

Afin de se rapprocher au plus de l'os naturel, des biomatériaux avec une porosité variable ont été créés afin de se rapprocher au mieux de l'os naturel.

En comparaison avec des biomatériaux ayant une porosité uniforme, ces biomatériaux montrent au niveau du greffon une prolifération cellulaire et une concentration d'oxygène plus importante.

La forme est également importante et doit se rapprocher au mieux de l'os naturel. (59)

L'intégration dépend donc de la porosité du biomatériau, cette dernière va conditionner le passage de l'oxygène, élément majeur dans le processus d'angiogénèse, ainsi que le passage de nutriments, fournissant l'énergie métabolique nécessaire aux tissus nouvellement formés. (59)(60)

#### **3.3.4. L'adsorption**

Une autre caractéristique importante à prendre en compte est la capacité du biomatériau à adsorber les protéines environnantes spécifiques. Ces protéines jouent un rôle majeur dans le déclenchement de la cascade cellulaire nécessaire à l'intégration du greffon au tissu osseux receveur.

Un des premiers phénomènes à se mettre en place après la greffe est l'adsorption des protéines. Cette adsorption est produite par un échange ionique entre le site receveur et le biomatériau, les ions adhérant ainsi à la surface du biomatériau forment des sites d'adsorption.

Cette couche de protéines adsorbées est indispensable car c'est elle qui contrôle les interactions entre les cellules environnantes et le greffon.

Les cellules entrent en contact avec ces protéines par adhésion, puis vont adapter leur comportement cellulaire, et permettre leur migration et leur prolifération.

La qualité et quantité des protéines adsorbées est dépendante de la taille de surface disponible du biomatériau.

Il a été également démontré que la nanostructure du biomatériau influence l'adsorption protéique.

Les modifications et activités cellulaires sont donc contrôlées par des interactions entre les protéines de surface et les cellules. (61) (62) (63)

### 3.3.5. Synthèse

Les évolutions en matière de biomatériaux permettent de faire varier la rugosité ainsi que la porosité à l'échelle du nanomètre.

Le challenge actuel est de mieux comprendre ce phénomène d'adsorption afin de réguler les protéines adsorbées pour contrôler les compétitions cellulaires selon les tissus à régénérer, on parle d'adsorption sélective. (64)

Les propriétés mécaniques du biomatériau utilisé comme échafaudage sont importantes pour garantir le soutien temporaire des charges appliquées et pour résister aux charges fonctionnelles et aux forces contractiles exercées par les cellules présentes avant la greffe. La rigidité de l'échafaudage est aussi importante, car elle influe sur la tension appliquée au tissu ayant proliféré à son intérieur et à ceux environnant. L'échafaudage agit comme support pour la migration des cellules des tissus environnants vers la zone de régénération. Avant la résorption, l'échafaudage peut agir comme matrice pour l'adhérence des cellules, de plus il peut stimuler et régler certains processus cellulaires tels que la mitose, la synthèse et la migration. Ces actions pourraient être transmises par les ligands des récepteurs cellulaires. De plus, l'échafaudage peut constituer un véhicule de transport pour les cellules exogènes et les facteurs de croissance. L'échafaudage renforce le défaut en maintenant sa forme et empêche d'éventuelles distorsions causées par les tissus environnants. Enfin l'échafaudage peut agir comme barrière pour empêcher l'infiltration d'autres tissus. (65) (8)

La régénération naturelle des tissus nécessite ainsi 3 éléments qui doivent être présents et travailler ensemble :

Les cellules, les signaux et le support ou l'échafaudage.

#### **Les cellules :**

-La composante cellulaire s'entend comme cellule souche omnipotente ou bien cellules qui se sont différenciées en partie seulement au cours de leur genèse. Dans la régénération osseuse les cellules varient des cellules de la moelle osseuse CD34 jusqu'aux cellules pré ostéoblastiques et même aux ostéoblastes de l'endoste ou du périoste.

**Signaux :**

-Les signaux sont les facteurs de croissance et de différenciation tels que les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF) et les diverses formes de facteurs de croissance dont les nombreuses protéines morphogénétiques de l'os (BMP). Ces facteurs de croissance agissent sur les récepteurs de la membrane cellulaire externe pour stimuler l'expression d'un gène normal.

**Matrice ou échafaudage :**

-La matrice est un échafaudage ou un treillis sur lequel le tissu se développe et sur lequel les cellules migrent. Considérer l'os homologue ou hétérologue comme un échafaudage n'est pas tout à fait correct. L'échafaudage biologique réel est le collagène exposé et les molécules d'adhésion cellulaire, la fibrine et la fibronectine du plasma et la fibronectine sécrétée par les plaquettes. La valeur d'un biomatériau réside dans sa capacité à faire adhérer ces molécules à sa propre surface. Cela vaut également pour les implants dentaires. Le contact avec l'os n'est pas direct sur la surface de titane, mais il est assuré par ces molécules qui sont initialement déposées. Les ostéoblastes sécrètent une ligne de cimentation constituée de sialoprotéine et ostéopontine où l'os réel se stabilise. (66)(8)

### **3.4. La cicatrisation osseuse et la cicatrisation lors de greffe**

La cicatrisation osseuse repose sur 3 principes :

***Ostéoconduction*** : propriété passive d'un matériau à recevoir la repousse osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu osseux receveur, au contact de ce matériau.

***Ostéoinduction*** : capacité d'induire une différenciation cellulaire pour synthétiser une matrice osseuse minéralisable.

***Ostéoformation, ou ostéogénèse*** : construction de la matrice osseuse par des cellules.

Suite à une intervention sur le tissu osseux, la cicatrisation osseuse débute et se déroule en trois étapes :

- Réaction immédiate au traumatisme opératoire, impliquant la formation d'un caillot sanguin et la libération de cytokines et facteurs de croissance.
- Différenciation ostéoblastique et formation de l'ostéoïde.
- Remodelage osseux avec adaptation de l'architecture osseuse en fonction des contraintes mécaniques locales. (67)

### **3.4.1. Réaction immédiate au traumatisme**

Elle débute immédiatement à la suite de la chirurgie.

#### **T0 :**

L'intervention provoque des dommages vasculaires induisant un saignement plus ou moins important, notamment à la suite du décollement du périoste, qui représente une partie importante de la vascularisation de la surface osseuse sous-jacente. Immédiatement après l'intervention, il y a d'abord une vasoconstriction intense des vaisseaux environnants afin de permettre l'hémostase des tissus lésés. Le sang qui occupe tout le site opératoire coagule et aboutit à la formation d'un caillot sanguin (thrombus). Ce dernier recouvre ainsi le greffon et l'emprisonne au sein d'une matrice extracellulaire riche en fibrine. Il y a ensuite apparition d'une réaction inflammatoire avec recrutement des cellules de l'inflammation telles que les granulocytes neutrophiles et les macrophages.

Les plaquettes, les neutrophiles et les macrophages présents sur le site sont la source de nombreuses cytokines et facteurs de croissance, comme par exemple le Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), le Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF ou FGF-2), le Transforming Growth Factor beta (TGF $\beta$ ), les Insulin-like Growth Factor I et II (IGF-I et II), qui jouent un rôle dans le chimiotactisme, la division, la prolifération et la différenciation cellulaire, notamment lors de l'angiogenèse. (68)

De nouveaux vaisseaux sanguins se forment alors au sein du caillot, à partir des vaisseaux sanguins environnants préexistants. Ce phénomène porte le nom d'angiogenèse. Ces nouveaux vaisseaux germent au sein de l'architecture du greffon ou substitut (dans les canaux de Volkmann, de Havers et entre les trabécules osseuses) et entre les particules osseuses. (69)

Il semblerait que le processus de néovascularisation soit 30% plus rapide au sein du tissu osseux spongieux. Cela est sûrement dû à la structure très aérée des trabécules osseuses de l'os spongieux, tandis que l'os de nature corticale possède une structure très dense. (70)

En parallèle de ce phénomène, si des perforations sont réalisées à travers la corticale osseuse sous-jacente au greffon ou substitut, des précurseurs des cellules endothéliales provenant des espaces médullaires peuvent atteindre le site de néovascularisation et contribuer à la formation de nouveaux capillaires, indépendamment des capillaires préexistants, par un processus que l'on nomme vasculogénèse. (69)

Le caillot sanguin va ensuite progressivement disparaître pour laisser place à un tissu de granulation richement vascularisé.

### **3.4.2. Différenciation ostéoblastique et formation de l'ostéoïde**

Il débute immédiatement à la fin de la vasculogénèse, la formation de l'ostéoïde débute 3 jours après la chirurgie et dure ensuite jusqu'à 4 mois.

La cicatrisation osseuse repose sur les trois principes expliqués précédemment : l'ostéogénèse, l'ostéoinduction et l'ostéoconduction.

#### **J3 :**

Le tissu de granulation apparu va être progressivement remplacé par un tissu cicatriciel.

#### **J7 :**

Le réseau vasculaire nouvellement formé permet la migration de cellules ostéoprogénitrices provenant du tissu osseux et du périoste adjacent au site de greffe, mais également du système sanguin circulant.

La présence de cellules au potentiel ostéogénique dans la circulation sanguine a longtemps été controversée. Quelques études avaient démontré leur présence dans le sang, mais à des concentrations tellement infimes et négligeables que leur implication dans la cicatrisation osseuse était alors improbable. (71)

Finalement, de récentes études ont démontré que des cellules au potentiel ostéogénique étaient effectivement présentes dans le système sanguin circulant, à des concentrations significatives et non négligeables, pouvant avoir une réelle implication dans la cicatrisation osseuse. (72)

En cas d'utilisation d'un greffon autogène, un pool de cellules ostéogéniques se trouve directement dans la structure du greffon. Cependant, il semblerait qu'une partie de ces cellules ne survive pas au transfert du greffon du site donneur au site receveur, à cause de l'hypoxie et du manque de nutrition lié à l'arrêt de la vascularisation. Cela a donc pour effet de réduire le pouvoir ostéogénique de l'os autogène. Les cellules osseuses ayant survécu peuvent cependant contribuer à la consolidation du greffon à condition bien sûr que le réseau vasculaire néoformé puisse leur apporter l'oxygène, les nutriments, ainsi que les facteurs de croissance nécessaires à leur survie et à leur activité ostéogénique.

Le recrutement, la prolifération et la différenciation des cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes sont régulés par des facteurs de croissance, qui sont d'une part libérés par les plaquettes activées, les neutrophiles, les macrophages, les cellules ostéogéniques et les cellules endothéliales, et qui sont d'autre part présents dans la matrice osseuse extracellulaire de l'os adjacent au site, ou du greffon ou substitut lui-même (greffon autogène et substitut allogène). Ce phénomène de régulation se nomme ostéoinduction. La migration des cellules ostéogéniques est également facilitée par le greffon ou substitut osseux, qui agit comme un échafaudage sur lequel les cellules osseuses peuvent adhérer et se déplacer, c'est l'ostéoconduction. Parmi les facteurs de croissance jouant un rôle dans l'ostéoinduction, on retrouve notamment :

- Le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) : il stimule la multiplication et la prolifération des cellules ostéoprogénitrices. (73)
- L'IGF-I et II (Insulin Growth Factor) : bien que ces deux facteurs soient présents dans l'os, il semble que l'IGF-II soit moins impliqué dans la cicatrisation osseuse. L'IGF-I a une action synergique avec le PDGF dans la multiplication et la prolifération des cellules ostéoprogénitrices. En effet, il semble que ces deux facteurs soient plus efficaces ensemble que seuls. (74)
- Le TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor beta) : c'est le facteur de croissance le plus abondant dans l'os humain. Il est impliqué dans la différenciation des cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes, dans la synthèse de la matrice osseuse et dans sa minéralisation. (75)

- bFGF ou FGF-2 (Basic Fibroblast Growth Factor) : il stimule la multiplication et la prolifération des cellules ostéoprogénitrices. (76)
- Les BMP (Bone Morphogenic Proteins) : ces protéines purement ostéo-inductrices ont été isolées ces 20 dernières années et font l'objet de nombreuses études cliniques en raison de l'intérêt qu'elles représentent dans la cicatrisation osseuse. Elles font partie de la superfamille des facteurs de croissance TGF $\beta$ . Elles sont secrétées par les ostéoblastes et stockées dans la matrice osseuse lors de sa formation, mais ne peuvent exprimer leur potentiel ostéoinducteur qu'une fois libérées par la déminéralisation ostéoclastique. A ce jour, 22 protéines différentes ont été isolées dont les BMP-2, BMP-3, BMP-4 et BMP-7 qui ont clairement été identifiées comme ayant un potentiel ostéoinducteur. Elles agissent directement sur la différenciation ostéoblastique. Les BMP-2 stimulent particulièrement la différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules ostéoprogénitrices, tandis que les BMP-7 agissent plus tardivement, en stimulant essentiellement la différenciation des cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes (77).

Il semble également que les BMP aient une action synergique avec le facteur IGF-I. (78)(79)

### **J10 :**

Au 10ème jour, une fois les ostéoblastes activés, ils secrètent une matrice ostéoïde à la surface de la trame minérale du greffon ou substitut osseux dans un premier temps, puis sous forme d'îlot de tissu ostéoïde isolé entre les trabécules de spongieux ou entre les particules de matériau. Ces trames de tissu ostéoïde vont se rejoindre et commencer à incorporer et consolider le greffon ou substitut osseux. Au fur et à mesure de la formation de l'ostéoïde, les ostéoblastes vont se retrouver prisonniers à l'intérieur et se transformer en ostéocytes, d'où la nécessité d'un recrutement continu de nouvelles cellules ostéogéniques.

Le tissu ostéoïde subit dans un deuxième temps une minéralisation. Cette dernière est amorcée par les ostéoblastes et les ostéocytes qui accumulent des ions  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{2-}$  et des phosphatases alcalines dans des vésicules de sécrétion, qu'ils libèrent dans le tissu ostéoïde. Des cristaux d'apatite se forment dans ces vésicules et après dissolution de ces dernières, ils se fixent sur la matrice ostéoïde (en priorité sur les fibres de collagène et les protéines osseuses matricielles liant le calcium, telles que l'ostéocalcine). Ainsi, l'ostéoïde se minéralise en plusieurs points, qui finiront par se rejoindre pour constituer une matrice ostéoïde minéralisée. A ce stade, l'os

obtenu est qualifié de primaire, fibreux, réticulaire ou immature. Il est à noter que les phosphatases alcalines jouent un rôle très important dans la minéralisation osseuse car l'absence de cette enzyme se traduit par une formation osseuse défectueuse. (80)

En l'espace de 4 à 6 semaines, la production de tissu ostéoïde minéralisé permet une consolidation suffisante du greffon ou substitut pour envisager l'apparition d'une fonction osseuse.

La formation de ce tissu osseux primaire se poursuit pendant 3 ou 4 mois.

Mais à ce stade, le tissu obtenu reste désorganisé et doit passer par une phase de remodelage afin d'avoir une structure lamellaire plus organisée, plus minéralisée et plus résistante aux contraintes mécaniques locales. (68)

### **3.4.3. Remodelage osseux**

#### **J28 :**

Cette dernière phase de maturation du tissu osseux débute 4 à 6 semaines après la chirurgie et peut s'étendre jusqu'à 12 mois selon la taille du défaut.

Le remodelage osseux permet d'obtenir un os mature lamellaire cortical ou spongieux, dont l'architecture répond directement aux contraintes mécaniques locales.

Les signaux qui permettent l'adaptation du tissu osseux en fonction des contraintes, impliquent de nombreux mécanismes. Le mouvement du liquide interstitiel situé à l'intérieur des canalicules osseux, ainsi qu'un système complexe de capteurs propres aux ostéocytes leur permettent de percevoir ces contraintes et d'interagir avec les ostéoblastes à travers le réseau ostéocytaire. Les ostéoblastes libèrent alors des cytokines chimiotactiques qui vont entraîner le recrutement de précurseurs ostéoclastiques provenant de la circulation sanguine, de la cavité médullaire de l'os à proximité, ou d'un pool de cellules présent sur place. Ces précurseurs se différencient en ostéoclastes activés grâce notamment au système RANK/RANKL exprimé à la surface des ostéoblastes, entre autres. (81)

Par la suite, les ostéoclastes vont jouer leur rôle de résorption osseuse dans le cadre d'un processus de remodelage (résorption puis formation osseuse). Ce dernier s'effectue à plusieurs

endroits du tissu osseux grâce aux unités fonctionnelles de remodelage, constitué de deux équipes de cellules comprenant un sous-groupe ostéoclastique et un sous-groupe ostéoblastique dont les activités métaboliques sont étroitement couplées dans l'espace et dans le temps.

#### **3.4.4. Facteurs influençant la cicatrisation osseuse**

Plusieurs conditions doivent être réunies afin d'obtenir une bonne cicatrisation osseuse :

##### ***Un apport vasculaire suffisant***

Le succès d'une reconstruction osseuse dépend toujours de la revascularisation du greffon ou substitut, le pronostic étant déterminé par la qualité et la vitesse de cette revascularisation. En effet, la cicatrisation osseuse ne peut se faire sans apport d'oxygène, de nutriments et de facteurs de croissance par la circulation sanguine. Il est donc capital que de nouveaux vaisseaux sanguins apparaissent très rapidement pour coloniser et revasculariser tout le site receveur. Or, la plupart des vaisseaux sanguins néoformés le sont grâce au processus d'angiogenèse qui nécessite la présence de vaisseaux sanguins adjacents au site opératoire. Plus il y aura de vaisseaux sanguins environnants, plus l'angiogenèse sera rapide et importante. Quelques précautions doivent ainsi être prises lors de l'intervention : l'élévation du lambeau mucopériosté doit être la plus atraumatique possible afin de préserver le périoste, qui est une source de vascularisation importante lors d'une reconstruction osseuse. Des perforations peuvent également être réalisées à travers la corticale de l'os sous-jacent au greffon ou substitut osseux, afin de permettre aux cellules ostéogéniques et facteurs de croissance des espaces médullaires de migrer et de coloniser le site receveur. (82)

##### ***Une bonne stabilité primaire***

Le greffon ou substitut osseux doit être bien maintenu en place afin de potentialiser la cicatrisation osseuse et d'obtenir un os de bonne qualité. Dans le cas d'une greffe d'apposition, des vis d'ostéosynthèse doivent être utilisées pour maintenir le bloc osseux en place.

##### ***L'absence de tissu fibreux cicatriciel***

La réparation des défauts osseux doit aboutir à la néoformation d'un tissu osseux de bonne qualité sans interposition de tissu conjonctif. Le site opératoire doit donc bien être nettoyé de tout tissu conjonctif avant la mise en place du greffon ou substitut osseux. De plus, ce dernier

doit être bien maintenu et bien vascularisé afin d'éviter la néoformation de tissu conjonctif qui viendrait se mêler à l'os nouvellement formé. (32)

### ***Le maintien à distance des tissus mous environnants***

La régénération des défauts osseux implique une compétition entre les différents tissus. Or, le tissu conjonctif se forme plus rapidement que le tissu osseux. Il convient donc de maintenir les tissus mous à distance du site receveur afin d'éviter que du tissu conjonctif néoformé n'occupe l'espace initialement dédié à l'os. Pour se faire, nous pouvons d'ores et déjà compter sur le greffon ou substitut qui jouera le rôle de mainteneur d'espace, mais l'utilisation d'une membrane peut être judicieuse dans le sens où cette dernière va recouvrir et bien délimiter le site receveur, tenant la gencive à l'écart. Cependant, il faut noter que l'utilisation d'une membrane empêche la revascularisation périostée de la surface du greffon ou substitut, qui sera plus faiblement vascularisée et remodelée. La surface du bloc peut alors présenter une couleur blanchâtre et sera exposée plus tardivement à une résorption accrue, comparé au reste du bloc osseux. Une étude comparative a été réalisée sur des rats, dans laquelle la revascularisation de blocs osseux autogènes, avec ou sans recouvrement par une membrane e-PTFE, a été examinée. Dans le groupe des reconstructions sans membrane, la revascularisation a été plus précoce, plus intensive et plus étendue pendant toute la période de guérison. (83)

### ***Le respect des délais de cicatrisation***

En fonction du type de reconstruction osseuse réalisée, la mise en place immédiate d'implant peut être possible et est parfois favorisée par certains auteurs, mais dans le cas d'une implantation différée, il convient d'attendre un délai de 3 à 6 mois (varie en fonction des auteurs) afin que l'os soit bien cicatrisé, de bonne qualité, et qu'il permette une bonne stabilité primaire du ou des implant(s). (32)

### ***La prévention des infections éventuelles***

L'intervention doit se faire dans des conditions stériles et le patient doit avoir une couverture antibiotique adaptée avant, pendant et après l'intervention afin d'éviter tout risque d'infection. (84)

## **4. L'Osteobiol GTO<sup>®</sup>**

### **4.1. Historique des xéno greffes à base de collagène**

Les dernières recherches sur les xéno greffes se sont focalisées sur les espèces d'origine porcine, bovine mais aussi équine, car les tissus de ces dernières présentes de nombreuses similitudes avec les tissus humains.

Les procédés de fabrication de ces biomatériaux doivent répondre aux règles de sécurité de la directive européenne 93/42/CEE, et également aux normes européennes ISO.

Il faut que ces biomatériaux soient biocompatibles en totalité, qu'il n'y ait pas de transmission d'agent pathogène et aucune réaction antigénique néfaste de l'organisme receveur.

Il a donc été élaboré des traitements pour que les tissus donneurs conservent leur activité biologique tout en présentant une parfaite innocuité pour le receveur.

Le traitement des greffons pour éliminer les pathogènes, conduit également à une destruction de la partie organique du greffon, ce qui lui fait perdre sa composante collagénique et ses propriétés ostéogéniques, seule l'ostéoconduction du greffon sera conservée. (85)

Cet inconvénient majeur associé au risque de zoonose a freiné longtemps les praticiens dans l'utilisation des xéno greffes.

Aujourd'hui, la recherche a fait d'énormes progrès en matière de xéno greffe, les greffons subissent des traitements permettant d'éliminer la fraction pathogénique des tissus donneurs tout en conservant la fraction organique, collagénique, permettant ainsi au greffon de retrouver ses caractéristiques ostéogéniques.

L'avancée majeure se trouve dans la découverte de l'utilisation de la pepsine, qui est un déprotéinisant.

A l'époque, le déprotéinisant utilisé était le peroxyde d'hydrogène, qui détruisait la composante organique des greffons, dont la portion collagénique.

La pepsine présente cependant deux avantages majeurs, le premier est qu'elle est plus efficace que le peroxyde d'hydrogène pour éliminer la fraction organique du tissu osseux, la seconde est qu'elle ne détruit pas la fraction collagénique, très importante pour conserver les propriétés ostéogéniques et les propriétés mécaniques du tissu donneur. (86)

Ainsi les greffons subissent des traitements de déprotéinisation plus ou moins complets selon les méthodes utilisées, permettant d'éliminer toute la fraction organique (Cellules, protéines matricielles, collagéniques et non collagéniques) ou d'en conserver une partie.

C'est le cas pour certains substituts osseux d'origine porcine de la gamme Osteobiol de Tecnos où la fraction collagénique sera conservée.

Grâce à la suppression de l'étape de céramisation à haute température lors du traitement du greffon, a été mis au point un procédé capable de rendre le greffon biocompatible tout en conservant la partie collagénique ainsi que sa structure cristalline.

Le fait de supprimer cette étape dite de céramisation et ainsi conserver la composante collagénique a plusieurs effets :

- La structure moléculaire du squelette minéral ne subit pas de modification significative.
- Provoquer une réponse cellulaire ostéoclastique plus rapidement grâce au collagène, et donc d'avoir des délais de remodelage osseux plus proche des délais physiologiques.
- Une potentialisation du processus d'angiogenèse et de la prolifération des cellules ostéogéniques pendant la cicatrisation osseuse.
- Ce procédé rend les granules du greffon hydrophile, ce qui facilite l'association des granules à un gel de collagène porteur, afin de faciliter la manipulation du produit.

## **4.2. Description et composition des biomatériaux collagénés Osteobiol<sup>®</sup>**

La gamme OsteoBio1<sup>®</sup> présente plusieurs produits de substitution osseuse aux caractéristiques différentes.

Avant de décrire l'Osteobiol GTO<sup>®</sup>, il est important de présenter les principaux précédents produits d'Osteobiol<sup>®</sup> afin de comprendre l'évolution des substituts osseux et la démarche intellectuelle qui a permis le développement de ce biomatériau.

#### 4.2.1. Gen-Os<sup>®</sup> :



Fig 13 : Gen-Os<sup>®</sup> sous forme commerciale

Gen-os<sup>®</sup> est un substitut osseux sous forme de granules osseuses, c'est un mélange cortico-spongieux d'origine porcine.

La matrice collagénique est conservée, la quantité de collagène équivaut environ à 22%. Le collagène nécessite d'être activé par une phase d'hydratation (par du sang ou sérum physiologique) avant application sur le site greffé, cela provoque une augmentation de la taille des granules après hydratation de 50%, ce qui nécessite une manipulation extraorale avant application et majore ainsi le risque de contamination.

Cette phase d'hydratation permet une augmentation du caractère adhésif du biomatériau.

La granulométrie des granules osseuses varie de 250 à 1000  $\mu\text{m}$

Il se présente sous forme de flacon de 0,25g, 0,5g, 1,0g ou 2,0g

#### 4.2.2. Putty® :



Fig 14 : Putty® sous forme commerciale

Putty® est une pâte osseuse contenant au moins 80% d'os hétérologue cortico-spongieux porcin ou équin micronisé (granulométrie jusqu'à 300  $\mu\text{m}$ ) et un gel de collagène (20%). Il est fabriqué selon un procédé qui confère au produit une malléabilité qui facilite son application dans les défauts péri-implantaires avec paroi.

Grâce à son collagène, le produit facilite la coagulation du sang et l'invasion ultérieure des cellules réparatrices et régénératrices, conférant ainsi au produit un comportement ostéoconducteur.

Il est conditionné sous forme de seringue.

### 4.2.3. Gel 40<sup>®</sup> :



Fig 15 : Gel 40<sup>®</sup> sous forme commerciale

Gel 40<sup>®</sup> est constitué d'une matrice de collagène (type I et III), il est chargé pour 60% de son volume d'os hétérologue cortico-spongieux porcin ou équin micronisé (granulométrie jusqu'à 300  $\mu\text{m}$ ).

Grâce à son composant collagène (40%), Gel 40 facilite la formation d'un caillot sanguin primaire et l'invasion ultérieure de cellules réparatrices et régénératrices. Le composant cortico-spongieux assure la fonction d'échafaudage nécessaire. Le composant gel de collagène contenu dans le Gel 40 est rapidement et totalement résorbé.

Il est également doté de propriétés anti-inflammatoires, eutrophiques et cicatrisantes exceptionnelles. Cette lipophilie est due principalement à un pourcentage d'acides gras polyinsaturés de la série oléique-linoléique. Ces composants possèdent une précieuse action antioxydante sur les radicaux libres et favorisent donc la régénération des tissus.

Les caractéristiques distinctives de viscosité et de densité du Gel 40<sup>®</sup> facilitent la manipulation du produit par l'opérateur, en fournissant un support de type colle par rapport à son prédécesseur Putty<sup>®</sup>.

#### 4.2.4. Mp3<sup>®</sup> :



Fig 16 : Mp3<sup>®</sup> sous forme commerciale

Mp3<sup>®</sup> est un dérivé du Gen-Os<sup>®</sup>, c'est aussi un substitut osseux sous forme de granules, c'est un mélange cortico-spongieux d'origine porcine, la matrice collagénique est conservée.

Il y a des différences avec son prédécesseur :

- Il est lié avec un gel collagénique qui constitue 10% du produit, ce qui facilite sa manipulation et son utilisation.
- Il est préalablement hydraté, ce qui permet d'éviter une manipulation extra orale, et ainsi de diminuer les risques d'une contamination per-opératoire. Il est dit « prêt à l'emploi ».
- Il se présente en seringue stérile de 0,5 cc, 1,0 cc ou 2,0 cc.
- La granulométrie varie de 600 à 1000  $\mu\text{m}$ .

Une étude comparative de Nannmark et Sennerby a comparé l'utilisation de Gen-Os<sup>®</sup> et Mp3<sup>®</sup> dans des défauts osseux maxillaires de lapins. Le but étant de mettre en évidence l'utilité du gel collagénique présent dans le Mp3<sup>®</sup> et voir s'il existe une différence significative entre les deux. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative sur la formation osseuse qui se fait pour les deux matériaux au contact des particules par des joints ostéoblastiques typiques.

Le gel de collagène va en revanche permettre une manipulation du biomatériau et une application clinique plus aisée, il n'influence pas les réponses tissulaires, les deux matériaux présentent des propriétés ostéoconductrices et sont résorbés avec le temps. (87)

Ainsi, à la base Osteobiol<sup>®</sup> fabriquait des biomatériaux cortico-spongieux collagénés d'origine endogène, puis l'arrivée du gel de collagène exogène (Putty<sup>®</sup>, gel 40<sup>®</sup>, gel TSV<sup>®</sup>) ajouté sous forme de pâte a permis de complètement modifier la manipulation des biomatériaux en leur donnant un aspect pâteux, rendant ainsi leur manipulation clinique plus aisée.

#### 4.2.5. GTO<sup>®</sup>



Fig 17 : GTO<sup>®</sup> sous forme commerciale

Le dernier biomatériau d'Osteobiol<sup>®</sup> est le GTO<sup>®</sup> qui a obtenu le marquage CE en 2018. Il ressemble à son précurseur le Mp3<sup>®</sup> mais se distingue de ce dernier notamment par l'ajout d'un copolymère thermosensible, le TSVgel.

Le GTO<sup>®</sup> est un matériau de greffe osseuse hétérologue composé d'un mélange de granules cortico-spongieux collagénés endogènes (80% de sa composition) de taille allant de 600 à 1000 µm d'origine porcine ou équine, mélangé avec du TSV Gel<sup>®</sup> (collagène exogène, 20% de TSV<sup>®</sup> dans GTO) qui est un mélange de gel de collagène hétérologue de type I et III avec des acides gras polyinsaturés et un copolymère synthétique biocompatible dilué en solution aqueuse.

Tout comme le Mp3<sup>®</sup>, il est pré hydraté et donc dit « prêt à l'emploi », conditionné sous forme de seringue.

Le GTO<sup>®</sup> contient donc un copolymère thermosensible qui lui confère la particularité de durcir dans le site greffé.

Nous détaillerons le TSVgel<sup>®</sup> plus loin.

A température ambiante (environ 20 degrés) le matériau a une consistance ferme et collante, ce qui permet une manipulation aisée et une application facilitée dans le site receveur.

Puis à température du corps (37degrés) la viscosité du matériau va croître progressivement jusqu'à atteindre une structure stable et solide après 24h.

Cette évolution de viscosité est permise uniquement si le GTO<sup>®</sup> est hydraté par un caillot sanguin.



Fig 18 : Illustration de la consistance ferme et collante du GTO<sup>®</sup>

## 4.3. Caractéristiques biologiques des différents constituants du GTO<sup>®</sup>, et comparaison avec d'autres biomatériaux

### 4.3.1. Collagène

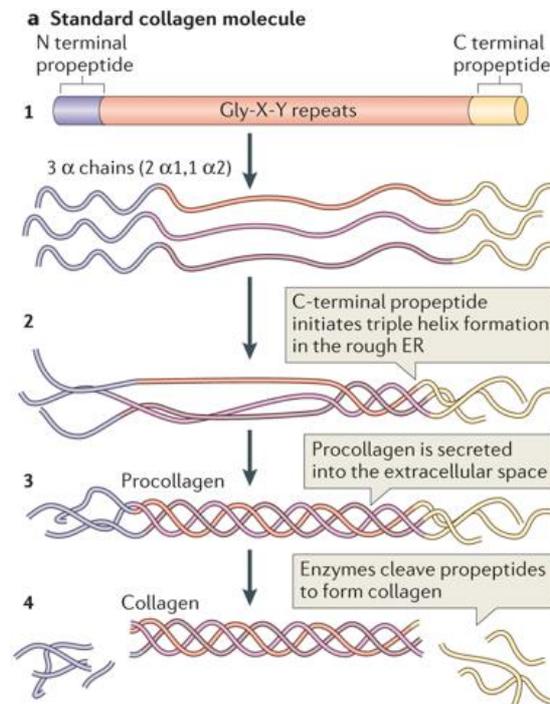


Fig 19 : étapes de synthèse du collagène

Le collagène de type 1 représente au moins 90% des protéines de la matrice osseuse et au moins 50% du collagène de l'organisme. C'est la protéine la plus abondante du corps humain mais aussi du monde animal. Dans la matrice osseuse, le collagène est polymérisé sous forme de microfibrilles caractérisées par une striation périodique régulière de 67 nanomètres, visible en microscopie électronique à transmission. Chaque microfibre y est constituée par la polymérisation de molécules de collagène. Les ostéoblastes élaborent des précurseurs de la protéine sous forme de pro collagène (ou tropocollagène). Dans l'os et dans les autres tissus, les cellules synthétisent les molécules de pro collagène donc les pro peptides sont clivés en situation extra cellulaire pour assembler les molécules de collagène. Les pro-peptides C terminaux libérés (PICP) et N-terminaux (PINP) peuvent être dosés pour apprécier l'activité de formation des ostéoblastes. Cependant on voit qu'il reflète aussi l'ensemble des synthèses collégues de l'organisme.)

La molécule de collagène de type 1 a une forme de baguette allongée de 250 à 300 nanomètres

de long et 2 à 3 nanomètres d'épaisseur avec des extrémités globuleuses. La molécule est constituée de 3 chaînes peptidiques Alpha de type 1 : 2 chaînes alpha1 de type 1 identiques et une chaîne Alpha2 de type 1. Les 3 chaînes Alpha sont orientées dans le même sens, les extrémités N et C terminales sont situées du même côté de la molécule, la molécule apparaît ainsi orientée avec une extrémité N-terminale et une extrémité C-terminale. Elles sont enroulées en une triple hélice dans leur partie centrale. Les 2 extrémités N et C terminales ne sont pas en triple hélice et correspondent aux télopeptides N et C terminaux qui peuvent être dosés et sont un marqueur caractéristique de l'intensité du métabolisme du collagène.

Les chaînes Alpha sont riches en glycine acide aminé qui, dans la partie en triple hélice se retrouvent tous les 3 acides aminés. Parmi les autres acides aminés, la proline et l'hydroxyproline, la lysine et l'hydroxylysine sont caractéristiques du collagène de type I.

Au sein de la molécule, des liaisons hydrogènes et des liaisons covalentes (crosslink) associent les 3 chaînes Alpha et maintiennent une organisation en triple hélice.

La polymérisation des molécules de collagène extracellulaire sous forme de microfibrilles se fait grâce à l'établissement de crosslinks qui déterminent un décalage régulier des molécules entre elles, à l'origine de la striation périodique des microfibrilles. Ces crosslinks ne peuvent être hydrolysés par les ostéoclastes, leur dosage urinaire peut être réalisé, il reflète l'activité de résorption. Le dosage des télopeptides N et C terminaux au cours de la résorption ostéoclastique et aussi réalisable dans le sang (NTX et CTX).

Dans la matrice osseuse, des traces d'autres types de collagènes sont rencontrés : De type III, V et X qui pourraient jouer un rôle organisateur de l'agencement fibrillaire du collagène de type I. (88)

#### **4.3.2. Le collagène, un élément clé dans le processus de régénération osseuse**

La conservation de la fraction collagénique dans les biomatériaux est relativement importante car ce dernier présente des propriétés favorisant la cicatrisation osseuse.

### ***Il se comporte en substrat adéquat pour l'activation des plaquettes et leur agrégation***

Deux études mettent clairement en évidence l'importance du collagène dans l'activation des plaquettes pour induire le processus de cicatrisation et les interactions moléculaires et cellulaires entre collagène et plaquette,

Les plaquettes possèdent deux récepteurs principaux pour les collagènes, l'intégrine  $\alpha_2\beta_1$ , qui joue un rôle majeur dans l'adhésion et l'ancrage des plaquettes, et le membre de la superfamille des Ig, GPVI, principalement responsable de la signalisation et de l'activation des plaquettes. En outre, le GPIb-V-IX peut être considéré comme un récepteur indirect du collagène, agissant par l'intermédiaire du facteur de Von Willebrand en tant que molécule de pontage, et il est essentiel pour les interactions des plaquettes avec le collagène à des taux de cisaillement élevé. Il existe des preuves de l'existence d'autres récepteurs, qui pourraient régir la réponse aux différents types de collagène. (89)

L'interaction des plaquettes avec la matrice sous-endothéliale déclenche la formation du thrombus lors d'une lésion vasculaire. Le collagène est le composant majoritaire du sous-endothélium avec lequel les plaquettes interagissent et au contact duquel elles sont activées. Plusieurs récepteurs sont impliqués dans ce processus. Parmi eux, la GPVI joue un rôle critique. La GPVI appartient à la superfamille des immunoglobulines (Ig). Elle est constitutivement exprimée à la surface plaquettaire sous forme de complexe non covalent avec la chaîne  $\gamma$  commune aux récepteurs des Ig (FcR $\gamma$ ). La voie de signalisation couplée au complexe GPVI-FcR $\gamma$  consiste en une cascade de phosphorylations sur tyrosine par des kinases. La GPVI est ainsi responsable de l'activation plaquettaire induite par le collagène, résultant en l'adhésion stable, l'agrégation, la libération du contenu des granules de sécrétion et l'exposition de phospholipides anioniques procoagulants, fournissant de ce fait un support catalytique aux réactions de coagulation. La GPVI assure la formation du thrombus induite par le collagène. (90)

***Il sert à attirer les cellules souches mésenchymateuses présentes dans la moelle osseuse et à les différencier en ostéoblastes***

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) peuvent se différencier en plusieurs types de cellules, notamment en ostéoblastes, impliqués dans la fabrication et régénération osseuse. Parmi les nombreux facteurs qui influencent le comportement des cellules, le microenvironnement cellulaire immédiat joue un rôle majeur. Dans ce contexte, cette étude a étudié l'effet des protéines de la matrice extracellulaire (MEC) sur le contrôle de la survie, de la prolifération et de la migration des cellules, ainsi que sur la différenciation dirigée des cellules souches mésenchymateuses (CSM). L'étude a ainsi permis de constater que le collagène favorisait la prolifération cellulaire, la survie des cellules sous stress et favorisait une forte adhésion des cellules à la surface de la culture cellulaire. Une différenciation ostéogénique accrue a été présentée par les CSM cultivées sur du collagène. (91)

Nous avons montré que les cellules souches mésenchymateuses humaines (CSM) ont le potentiel de se différencier en os lorsqu'elles sontensemencées dans des conditions favorables. L'étude suivante a décidé d'examiner l'effet de différentes protéines de la matrice extracellulaire (MEC) - fibrinogène, fibronectine et collagène de type I - sur la différenciation ostéogénique des CSM dans des cultures en monocouches bidimensionnelles. Les résultats montrent que le collagène de type I présente la plus forte coloration positive pour le dépôt de calcium au jour 30 dans le milieu ostéogénique et le milieu de culture standard. Ces résultats suggèrent que la différenciation ostéogénique des CSM est influencée à la fois par les conditions de culture et par le substrat collagénique. (92)

### ***Il est un agent chimiotactique pour les précurseurs des ostéoclastes***

La capacité du collagène et des peptides dérivés du collagène à agir comme des stimuli chimiotactiques, a été étudiée par des tests de chimiotactisme in vitro. Le collagène natif de la peau humaine et de la peau de poulet (type I) et les chaînes alpha obtenues à partir du collagène purifié de la peau de poulet se sont avérés chimiotactiques pour les monocytes du sang périphérique humain. En outre, des peptides plus petits obtenus soit en digérant le collagène natif avec de la collagénase bactérienne, soit en dégradant les chaînes alpha purifiées avec du bromure de cyanogène ou de la pepsine, étaient également chimiotactiques pour les monocytes. Comme le collagène est dégradé aux sites de lésions tissulaires et d'inflammations, nos résultats suggèrent la possibilité que de tels produits de dégradation dérivés du collagène puissent servir

directement de stimuli chimiotactiques pour les monocytes du sang périphérique humain in vivo. (93)

L'ostéoclaste est une cellule géante multinucléée, dérivé de cellules sanguines circulantes, les monocytes. Des preuves se sont accumulées qui sont cohérentes avec l'hypothèse que le recrutement des monocytes pour le développement des ostéoclastes se fait par chimiotactisme. Cette étude a examiné la réponse chimiotactique des monocytes du sang périphérique humain avec trois constituants de la matrice osseuse : les peptides du collagène de type I, l'alpha 2-HS glycoprotéine et l'ostéocalcine. Ces deux dernières substances font partie des principales protéines non collagéniques de l'os et sont associées au tissu conjonctif calcifié. Dans les tests de chimiotaxie utilisant des chambres de Boyden modifiées, les peptides de collagène de type I, l'alpha 2HS glycoprotéine et l'ostéocalcine provoquent une réponse chimiotactique dose-dépendante dans les monocytes humains. Les observations sont cohérentes avec l'idée que les précurseurs des ostéoclastes (monocytes) sont mobilisés par chimiotaxie, et suggèrent que les chimio attractants responsables de cette activité sont dérivés de la matrice osseuse ou, dans le cas du collagène et de l'ostéocalcine, directement des ostéoblastes qui les produisent. (94)

Les ostéoclastes se différencient grâce à des précurseurs hématopoïétiques de la lignée des monocytes/macrophages. L'étude démontre que la stimulation du récepteur du ligand NF- $\kappa$ B (RANKL) a augmenté le nombre d'ostéoclastes, ce qui suggère que cette mobilisation dépend de l'état de résorption osseuse. De plus, les monocytes circulants de la rate ont pénétré dans les espaces osseux et se sont différenciés en ostéoclastes matures après une certaine période. L'étude actuelle a utilisé des méthodes basées sur la fluorescence pour démontrer clairement que les ostéoclastes peuvent être générés à partir des monocytes circulants une fois qu'ils ont pénétré dans les tissus osseux. (95)

Les ostéoclastes sont ainsi dérivés de cellules mononuclées de la lignée myéloïde hématopoïétique qui se forment dans la moelle osseuse et sont attirés dans la circulation sanguine par des facteurs, dont la sphingosine-1 phosphate. Ces précurseurs circulants sont attirés vers les surfaces osseuses en cours de résorption par des chimiokines et d'autres facteurs exprimés sur ces sites, où ils fusionnent pour former des cellules résorbantes osseuses multinucléées. La formation et fonction des ostéoclastes est régulée par le facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF) et le récepteur activateur du NF- $\kappa$ B ligand (RANKL),

des cytokines essentielles à la formation des ostéoclastes et exprimées par divers types de cellules, y compris les cellules de la lignée ostéoblastique. (96)

Depuis la découverte du RANKL au milieu des années 1990, des études génétiques et moléculaires chez la souris ont révélé de nombreuses voies de signalisation activées par le RANKL et le M-CSF. Des études plus récentes indiquent que les ostéoclastes et leurs précurseurs régulent les réponses immunitaires ainsi que la formation et les fonctions des ostéoblastes par le biais d'un contact direct entre cellules grâce à des ligands et des récepteurs, tels que les éphrines, les sémaphorines, les plexines, et par l'expression de clastokines. Il est également de plus en plus reconnu que les ostéoclastes sont des cellules immunitaires dont les rôles dans les réponses immunitaires vont au-delà de la médiation de la destruction osseuse qui peut les accompagner. (97)

***Il stimule l'activation des plaquettes, ostéoblastes et ostéoclastes dans le processus de cicatrisation des tissus.***

Dans le tissu osseux, les monocytes vont se différencier en macrophage, sous l'influence du M-CSF, mais si on ajoute à cela l'association du ligand RANK avec son récepteur RANK-L pré-ostéoclastique, ils vont se différencier en ostéoclastes matures. (98)

La fonction connue de l'ostéoclaste est liée au remodelage osseux et à l'ostéolyse. Cette étude indique de nouvelles fonctions des ostéoclastes dans le contrôle de la formation osseuse et de l'angiogenèse. Cette étude met en évidence la capacité des ostéoclastes à synthétiser des cytokines appelées "clastokine" ayant le potentiel de réguler l'ostéogenèse pendant le remodelage mais également de stimuler et réguler l'angiogenèse.(99)

Le Collagen triple helix repeat containing 1 (CTHRC1) est une clastokine. Elle est associée au métabolisme osseux. L'os alvéolaire a la capacité de se remodeler rapidement pour adapter son environnement biomécanique et sa fonction. L'étude a utilisé le rat comme modèle, sur lequel de mouvements orthodontiques ont été effectués pour étudier les effets de CTHRC1 dans le remodelage de l'os alvéolaire in vivo. CTHRC1 est exprimé dans les conditions physiologiques normales des ostéocytes et ostéoclastes de la matrice osseuse et des cellules du ligament parodontal chez le rat. Pendant la phase orthodontique, l'expression de CTHRC1 et Runx2 était

augmentée. CTHRC1 peut réguler positivement l'expression des marqueurs de différenciation ostéogénique comme Col1, ALP, Runx2 et OCN. Ces résultats suggèrent que CTHRC1 joue un rôle important dans le remodelage osseux alvéolaire et la différenciation ostéogénique des PDLSCs. (100)

CTHRC1 (collagen triple-helix repeat-containing 1) est une protéine sécrétée pendant le processus de réparation des tissus, et fortement exprimée dans plusieurs tumeurs malignes, dont le cancer du pancréas. Nous avons identifié un nouveau rôle de CTHRC1 en tant qu'activateur endothélial puissant qui favorise l'angiogenèse en recrutant des cellules dérivées de la moelle osseuse dans le microenvironnement tumoral pendant la tumorigenèse. Le CTHRC1 recombinant (rCTHRC1) a augmenté la prolifération des cellules endothéliales (CE), leur migration et la formation de tubes capillaires, ce qui correspond aux augmentations observées de la néovascularisation in vivo. De plus, le rCTHRC1 a augmenté l'angiopoïétine-2 (Ang-2), ce qui a entraîné le recrutement de monocytes exprimant Tie2 (TEM) dans les tissus tumoraux surexprimant le CTHRC1. (101)

Le développement osseux nécessite le recrutement de précurseurs ostéoclastes à partir du mésenchyme environnant, permettant ainsi les événements clés de la croissance osseuse tels que la formation de la cavité médullaire, l'invasion capillaire et le remodelage de la matrice. Cette étude démontre que les souris déficientes en gélatinase B/métalloprotéinase matricielle (MMP)-9 présentent un retard dans le recrutement des ostéoclastes. L'étude montre que la MMP-9 est spécifiquement requise pour l'invasion des ostéoclastes et des cellules endothéliales dans le cartilage hypertrophique minéralisé de façon discontinue qui remplit le cœur de la diaphyse. La MMP-9 stimule la solubilisation du cartilage non minéralisé par la MMP-13, une collagénase fortement exprimée dans le cartilage hypertrophique avant l'invasion des ostéoclastes. Le cartilage hypertrophique exprime également le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), qui se lie à la matrice extracellulaire et est rendu biodisponible par la MMP-9. Cela montre donc que le VEGF est un chimio attractant pour les ostéoclastes. (102)

### ***Il favorise la formation des nouveaux vaisseaux et ainsi la vascularisation du greffon***

La néovascularisation, l'angiogenèse et la constriction du collagène sont essentielles à la réussite de la greffe.

Cette étude démontre qu'en présence de collagène, le dosage immunologique du facteur Von Willebrand et du récepteur VEGF-2 a augmenté de manière significative. Le VEGF-C a induit une augmentation significative de la polarisation tubulaire et de la formation de ramifications vasculaires, associées à une importante régulation à la hausse de la métalloprotéinase matricielle de type 1. Ainsi l'expression du VEGF-C spécifique aux fibroblastes favorise la constriction du collagène par les fibroblastes et améliore la migration des cellules endothéliales microvasculaires en association avec l'expression de MT1-MMP. (103)(104)

La présence de collagène dans les xéno greffes d'origine équine, bovine ou porcine, est ainsi fondamentale pour la déposition rapide de la matrice extracellulaire, dont le collagène est un élément fondamental. Il permet son installation plus rapide et donc sa vascularisation grâce à l'activité des fibroblastes. Cette déposition de matrice est le support biologique et mécanique à la croissance vasculaire.

#### **4.3.3. Comparaison substituts collagénés et non collagénés**

##### ***Dans la résorption osseuse à la suite d'une avulsion dentaire***

Le comblement d'une alvéole dentaire avec un substitut osseux est souvent pratiqué dans le cas où l'implantation est différée et non-immédiate, afin de préserver un maximum de tissu osseux et réduire la résorption.

L'incorporation d'un matériau de substitution osseuse dans l'alvéole d'extraction pourrait minimiser la perte de volume de la crête édentée ou maximiser la formation osseuse dans la zone de guérison.

Le but de cette étude est de tester l'efficacité du maintien du contour volumétrique d'alvéoles d'extraction fraîches greffées avec ou sans 2 types de biomatériaux porcins et recouvertes d'une barrière résorbable. Un groupe A reçoit un biomatériau cortico-spongieux collagéné pré hydraté, le B reçoit un biomatériau uniquement cortico-spongieux et le groupe C ne reçoit aucun biomatériau dans l'alvéole d'avulsion. L'analyse inter groupe à 4 mois, a révélé que le pourcentage de perte de volume de la crête alvéolaire du groupe A et B était significativement inférieur à celui du groupe C à guérison naturelle. En revanche aucune différence statistiquement significative dans les résultats n'a été observée entre les groupes A et B. (106)

Une seconde étude a également comparé la résorption osseuse après comblement d'une alvéole dentaire entre un substitut osseux cortico-spongieux collagéné pré hydraté (groupe coll) et un substitut osseux-cortico spongieux (groupe cort), tous deux porcins.

L'analyse inter groupe à 3 mois a révélé que la résorption volumique du groupe coll (244 mm<sup>3</sup>) était significativement plus faible (P = 0,0140) que celle du groupe cort (349 mm<sup>3</sup>). La réduction de la surface basale est nettement inférieure dans le groupe coll (4,9mm<sup>2</sup> contre 12,2mm<sup>2</sup> pour cort). (107)

Ainsi, ces études montrent que le comblement d'une alvéole dentaire avec un substitut osseux collagéné ou non permet de réduire significativement la résorption osseuse dans les 4 mois suivant la cicatrisation par rapport à une cicatrisation naturelle. L'utilisation d'un matériau collagéné permet de réduire encore plus la résorption par rapport à un substitut non collagéné. Cependant les résultats de ces études présentent des dissimilitudes, il sera donc nécessaire d'attendre la publication d'autres études pour évaluer si la différence de résorption osseuse en post extractionnelle est significative entre les matériaux collagénés et non collagénés.

### ***Dans la revascularisation et angiogénèse***

Comme déjà citée précédemment, une revascularisation adéquate est une condition préalable à une guérison réussie des défauts osseux parodontaux.

L'étude suivante a comparé trois différents matériaux de greffe osseuse xénogéniques : Gen-Os<sup>®</sup> d'origine équine et porcine (os cortico-spongieux contenant du collagène endogène), et Bio-Oss<sup>®</sup> anorganique (os cortico-spongieux sans collagène) afin d'étudier leur potentiel angiogénique.

-Les deux matériaux Gen-Os<sup>®</sup> ont considérablement augmenté la sécrétion du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par les cellules PDL.

-Une augmentation significative de la prolifération des cellules endothéliales a été observée dans les cultures avec les milieux conditionnés des deux Gen-Os<sup>®</sup>.

-Avec Bio-Oss<sup>®</sup>, aucune augmentation significative de la prolifération des cellules

endothéliales a été observé.

-L'angiogénèse a été stimulée par les deux milieux conditionnés Gen-Os<sup>®</sup>, comme le montre la formation accrue de structures de type capillaire.

Dans l'ensemble, ces résultats indiquent un potentiel angiogénique accru des deux matériaux de greffe osseuse Gen-Os<sup>®</sup>, lorsqu'ils sont appliqués sur des cellules PDL, très probablement grâce à leur collagène endogène permettant la production de VEGF. (105)

#### **4.3.4. Réactions tissulaires aux substituts osseux d'origine porcine**

Des substituts osseux d'origine porcine ont été évalués. Dans une étude clinique récente sur 18 patients, Barone et ses collègues ont comparé l'utilisation d'os autogène seulement avec un mélange d'os autogène et d'os cortico-spongieux d'origine porcine dans la procédure de réhaussement du plancher du sinus maxillaire. Les prélèvements pour biopsie ont été effectués au moment de la pose d'implants 5 mois après la procédure de greffe. Les résultats de ces travaux n'ont pas souligné de différence significative entre les 2 groupes sélectionnés. Les auteurs ont par ailleurs relevé des signes de résorption de biomatériau. (108)

Dans une étude au microscope optique et au microscope électronique à transmission (TEM) de biopsie humaine prélevée sur des implants de biomatériaux d'origine porcine dans le sinus maxillaire, Orsini et ses collègues (2006) ont démontré une bonne biocompatibilité du matériau et le TEM a révélé un contact étroit entre le nouvel os et les particules d'os de porc. Cependant, il n'y avait aucun signe de résorption des particules osseuses en cours. Il convient de noter que les auteurs avaient utilisé des substituts osseux sans collagène, facteur qui peut influencer sur la possibilité de la résorption osseuse ostéoclastique. (65)

Dans une étude expérimentale sur modèle animal (lapin) Nanmark et Sennerby (2008) ont étudié une greffe osseuse d'origine porcine pré hydratée et contenant du collagène (Pré-hydrated collagenated porcine bone, PCPB). Des défauts osseux bilatéraux ont été créés et ont été remplis avec du PCPB + gel de collagène (essai) ou seulement avec du PCPB (contrôle) puis recouverte d'une membrane de collagène. Les animaux ont été euthanasiés après 24 et 8 semaines pour les

évaluations histologiques et morphométriques. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les sites d'essais et de contrôle en termes de formation d'os nouveau sur et entre les particules. Les 2 matériaux ont montré une formation de l'os directement sur les particules par l'intermédiaire des lignes ostéoblastes typiques. Une augmentation des pourcentages d'os a été notée avec le temps pour les 2 sites. Le PCPB, mélangé ou non avec le collagène, a été résorbé par les ostéoclastes, avec la formation d'ostéons à l'intérieur des particules.

L'étude a clairement montré que le PCPB possède des propriétés ostéo conductrices et a été résorbé avec le temps. Il est possible que la présence de collagène ait stimulé l'adhésion des ostéoclastes sur la surface du biomatériau. (87)

Les mécanismes de la résorption ostéoclastique ne sont pas entièrement connus. Les cellules contiennent des intégrines qui peuvent se lier à des protéines spécifiques, tel que l'ostéopontine qui pourrait être importante pour l'adhérence et la résorption ultérieure par les ostéoclastes.

Pagliani et ses collègues (2012) ont décrit la résorption du PCPB à partir de biopsies cliniques. L'analyse histologique a révélé une nouvelle formation osseuse à la surface de l'os de porc, avec des ponts de liaison osseuse entre les particules et l'os natif. La présence de lacunes de résorption à forme de guirlande, et de nouveau ostéons dans les particules de biomatériaux indiquent l'existence de phénomène de résorption remodelage en cours. (109)

Une étude en cours de Slotte et Nanmark présentant des patients avec des crêtes alvéolaires résiduelles particulièrement minces sont traitées avec des blocs de PCPB afin de permettre la pose d'implants dentaires 6 mois après la procédure de greffe. Ces blocs sont composés d'os cortical et spongieux. La partie corticale permet d'améliorer la stabilité et la partie trabéculaire permet la croissance d'un nouvel os et de vaisseaux sanguins dans une phase initiale. Les biopsies de l'insertion des implants ont révélé la formation de nouveaux et un processus de revascularisation des blocs 6 mois après la greffe. Cependant il a été noté que pour revasculariser la partie corticale des blocs, 3 à 4 mois supplémentaires de cicatrisation étaient nécessaires. Ce qui a été démontré avec une 2<sup>de</sup> biopsie effectuée sur certains patients de l'étude. (8)

Une étude parue récemment a évalué les propriétés biologiques des cellules souches dérivées

de la crête neurale lorsqu'elles sont exposées à trois substituts osseux d'origine porcine Osteobiol<sup>®</sup> (Gen-os<sup>®</sup>, Apatos<sup>®</sup> et GTO<sup>®</sup>). Il en résulte qu'au contact des substituts osseux, Gen-os<sup>®</sup> et GTO<sup>®</sup> une différenciation des CCN en cellules ostéoblastique se produit. De plus une augmentation intracellulaire d'ostéopontine se produit, indiquant un engagement ostéogénique de ces dernières ainsi qu'une modulation de la réponse immunitaire nécessaire dans le processus de cicatrisation osseuse.

Ces trois substituts osseux provoquent une sécrétion équilibrée de facteurs qui coordonnent l'inhibition de l'activité ostéoblastique d'un côté (BMP-2, BMP-6, BMP-7, OPN, TGF-B3 et PDGF-BB) et l'inhibition de l'activité ostéoclastique de l'autre. (MMP-3, OPG, RANKL et DKK1)(110)

#### **4.3.5. Interface biomatériau/os et dégradation minérale.**

Le but de cette étude est de réaliser une étude ultrastructurale de l'interface biomatériau-os et de la dégradation minérale du biomatériau dans des biopsies osseuses prélevées après une augmentation du sinus maxillaire à l'aide de xénogreffes porcines collagénisées (Osteobiol Mp3<sup>®</sup>) dans 15 cas cliniques.

Neuf mois après l'élévation du sinus, des carottes osseuses ont été prélevées dans le sinus maxillaire.

Aucune complication clinique n'a été mise en évidence pendant l'opération.

La microscopie électronique à balayage a révélé que l'os nouvellement formé était étroitement attaché à la xénogreffe.

L'analyse statistique a montré un rapport Ca/P significativement élevé dans le biomatériau ( $2,46 \pm 0,16$ ) et à l'interface osseuse ( $2,00 \pm 0,48$ ) par rapport à l'os ( $1,97 \pm 0,36$ ), ce qui suggère qu'il peut y avoir une diffusion progressive des ions Ca du biomatériau vers l'os nouvellement formé à l'interface dans le cadre du processus de résorption du biomatériau.

L'analyse du biomatériau porcine résiduel à différents moments a montré différentes étapes du processus de résorption.

L'analyse SEM-BSE a révélé que l'os nouvellement formé était étroitement attaché aux

xénogreffes.

L'analyse EDX a suivi le processus de résorption de la xénogreffe d'os porcin et a montré qu'il y avait une diffusion graduelle des ions Ca du biomatériau vers l'os nouvellement formé.

Ainsi le biomatériau s'est avéré biocompatible, biorésorbable et ostéoconducteur lorsqu'il a été utilisé comme substitut osseux pour l'élévation du sinus maxillaire. (111)

#### 4.3.6. TSVgel®

##### *Présentation*



Fig 21 : TSV gel® sous forme commerciale

Le Gel TSV® a pour but de fournir une stabilité mécanique aux substituts osseux et aux membranes. Le gel TSV® est stérilisé par irradiation Gamma et est radio-transparent. Il contient un gel de collagène hétérologue de type I et III avec des acides gras polyinsaturés dilués dans une solution aqueuse contenant un copolymère synthétique biocompatible qui confère au TSVgel® des propriétés thermoréversibles et thermogélifiantes.

## *Manipulation*

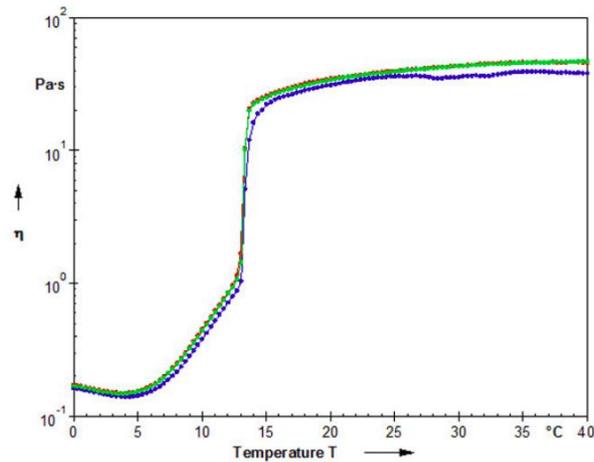


Fig 22 : Variation de la viscosité du TSV gel<sup>®</sup> en fonction de la température

À basse température, en dessous de 8°, le gel est relativement fluide et permet une manipulation facile du GTO<sup>®</sup>, mais il devient plus visqueux lorsqu'il est in situ et exposé à la température du corps.

Le gel TSV<sup>®</sup> doit être réfrigéré pendant au moins 20 minutes à 4°C avant d'être utilisé, afin d'atteindre la phase de faible viscosité (LV).

A partir de 13° sa viscosité va croître progressivement. A température ambiante (20°), le produit reste en phase LV pendant quelques minutes, alors qu'une fois in situ, sa viscosité augmente rapidement avec la température du corps, au bout de 24h à 37°, le matériau a une consistance solide et stable.

## *Intérêt clinique*

Le gel TSV<sup>®</sup> intégré dans le GTO<sup>®</sup> permet ainsi d'améliorer la manipulation et la stabilité du greffon. La viscosité atteinte par le gel TSV<sup>®</sup> à la température du corps, améliore la stabilité des granules osseuses et s'avère particulièrement bénéfique dans les cas où il y a peu de support osseux autour du défaut, par exemple dans le cas d'augmentation latérale, d'alvéoles avec plusieurs parois perdues, des déhiscences et des défauts parodontaux à une ou deux parois résiduelles.

La stabilité du greffon étant bien entendu un critère majeur dans le processus de cicatrisation.

### ***Comparaison avec d'autres matériaux***

Le TSVgel<sup>®</sup> ne présente pas à ce jour d'études l'incluant directement, cependant ses prédécesseurs avec qui il présente de fortes similarités ont fait l'objet de diverses études.

Comme nous l'avons décrit précédemment, les substituts osseux doivent avoir des propriétés ostéoconductrices et être complètement remplacés par de l'os nouveau avec le temps. L'ajout de gel de collagène aux particules d'os porcin préhydraté et collagéné (PCPB) permet d'obtenir un matériau collant et modulable qui facilite la manipulation clinique. Cependant, l'influence éventuelle du gel sur la réponse du tissu osseux n'est pas connue.

L'objectif de cette étude était d'évaluer sur des lapins la réponse du tissu osseux à la greffe de PCPB avec ou sans gel de collagène et d'évaluer les propriétés de résorption/dégradation des biomatériaux.

Des lapins ont été utilisés dans l'étude. Des défauts osseux bilatéraux ont été créés dans le maxillaire et remplis de PCPB + gel de collagène (test) ou de PCPB seul (contrôle) et recouverts d'une membrane de collagène. Les animaux ont été tués pour des évaluations histologiques et morphométriques.

Les résultats montrent que :

- Les deux matériaux ont montré une formation osseuse directement sur les particules par des coutures ostéoblastiques typiques.
- Le PCPB, qu'il soit mélangé ou non à un gel de collagène, a été résorbé par les ostéoclastes et a participé au remodelage avec la formation d'ostéons au sein des particules.
- La résorption ostéoclastique et le remodelage avec formation de particules étaient meilleure en présence de gel de collagène.

La deuxième étude a pour but d'observer les résultats de la construction osseuse à court terme de deux xéno greffes (Gen Os<sup>®</sup> et Gel 40<sup>®</sup>) dans les défauts osseux crâniens de rats, le Gel40<sup>®</sup>

aillant des fortes similarités avec le TSV-Gel<sup>®</sup>.

12 rats ont été divisés en deux groupes au hasard, et un total de 24 défauts osseux pariétaux ont été créés sur les os pariétaux. Les groupes tests ont été remplis respectivement de Gen-Os<sup>®</sup> et de Gel40<sup>®</sup> dans les défauts, et pour le groupe témoin les défauts sont laissés vides.

Les résultats montrent que :

-La formation osseuse était plus importante dans les groupes testés que dans les groupes témoins.

-Le groupe avec le Gel40<sup>®</sup> avait une formation osseuse supérieure au groupe Gen-Os<sup>®</sup>.

-Les deux matériaux étaient donc ostéoconducteurs, mais la construction osseuse était plus importante dans le groupe Gel 40<sup>®</sup>. (112)

### ***Conclusion sur les gels collagénés***

Ainsi le gel de collagène couplé à un matériau xénogénique semble ne pas perturber les propriétés intrinsèques de ce dernier, et ne l'empêche pas de remplir sa fonction de substitut osseux.

Il permet même d'améliorer légèrement ses propriétés ostéoconductrices et sa capacité à se résorber dans le temps.

Mais son intérêt clinique principal réside dans les propriétés mécaniques qu'il apporte. En effet le gel de collagène aide fortement dans l'utilisation et l'application clinique du biomatériau auquel il est mélangé, en lui donnant une texture et une modulabilité intéressante pour l'appliquer sur la zone de greffe.

Le TSV gel<sup>®</sup> permet d'améliorer les capacités adhésives des granules du GTO<sup>®</sup>, et donc sa stabilité.

Il permet au GTO<sup>®</sup> d'être pré hydraté et donc dit « prêt à l'emploi » directement à partir de la seringue, et ne nécessite aucune préparation extra buccale, pouvant conduire à des erreurs de manipulation ou de contamination.

Le copolymère TSV<sup>®</sup> au sein du GTO<sup>®</sup>, lui, permet une manipulation aisée dans les défauts osseux complexes impliquant plusieurs parois, il permet un durcissement progressif du biomatériau après application sur le site greffé, stabilisant ainsi la greffe, ce qui est un critère primordial pour espérer une cicatrisation correcte.

Les propriétés mécaniques apportées par le TSV gel<sup>®</sup> permettent ainsi de s'affranchir dans certains cas de « boxage » impliquant par exemple un prélèvement cortical, des vis ou une membrane, afin de créer un environnement stable pour effectuer un comblement, ce qui raccourcit nettement la durée du geste opératoire, sa complexité, son coût et sa morbidité.

## **5. Cas cliniques**

### **5.1. Utilisation du GTO<sup>®</sup> dans la technique du « sinus pack » (113)**

#### **5.1.1. Introduction**

La perte d'un ou de plusieurs éléments dentaires au niveau du maxillaire postérieur entraîne une atrophie verticale et horizontale de l'os alvéolaire. Afin de placer des implants de la bonne longueur il est souvent nécessaire d'effectuer une chirurgie créant le volume osseux nécessaire. L'augmentation du sinus maxillaire (ou élévation du plancher sinusien), peut être réalisée par une approche latérale ou crestale.

L'approche latérale implique l'exposition de la paroi latérale du sinus maxillaire, qui est ensuite ouverte afin de détacher ensuite la membrane de Schneider et de créer un espace où une greffe osseuse peut être placée.

La membrane de Schneider est une muqueuse qui recouvre les parois internes du sinus maxillaire. Son épaisseur varie de 0,3 à 0,8mm. (114)

Une perforation peut entraîner une infection du greffon osseux, gênant son intégration, ou entraînant le développement d'une sinusite, surtout si le greffon est en particules.

Cependant, le choix du matériau d'obturation le plus approprié n'est pas encore clair.

Le rôle principal du biomatériau inséré est de maintenir l'espace obtenu avec le décollement de la membrane de Schneider et de permettre aux cellules osseuses dérivées du périoste du sinus, de former un nouvel os.

Du point de vue clinique, indépendamment du biomatériau adopté, il est primordial d'obtenir une stabilité suffisante du greffon et d'éviter toute perforation de la membrane de Schneider. (115)

#### **5.1.2. Technique du « sinus pack »**

Le développement du GTO<sup>®</sup> a permis de développer de nouvelles techniques chirurgicales.

La technique Sinus Pack propose d'appliquer le biomatériau entouré d'une membrane résorbable, comme pour créer un pack.

Cette approche présente plusieurs avantages :

-Il est plus facile et plus rapide d'obtenir le remplissage du sinus, car les granules de comblement osseux sont ajoutées en une seule étape.

-Si des perforations se produisent pendant le détachement de la membrane de Schneider, le clinicien peut toujours suivre la technique, car la membrane protège le biomatériau et empêche toute dispersion des granules dans la cavité sinusale.

### **5.1.3. L'étude comparative**

L'objectif de cette étude est d'introduire une technique de greffe qui permet à la fois de stabiliser le matériau de la greffe, et d'isoler les granules du Schneider.

Cette étude présente ainsi 4 cas traités avec la technique du sinus pack, avec des états de santé, et protocoles chirurgicaux similaires en tous points.

Le but est d'évaluer ses effets sur le plan clinique, radiographique et histologique,

Le greffon est préparé en suivant un même protocole :

Une membrane extra-fine, de 0,22 mm d'épaisseur, résorbable, en périphérie a été hydratée avec du sérum physiologique.



Fig 23 : GTO<sup>®</sup> entouré d'une membrane résorbable pour réaliser un « pack »

Ensuite, de l'Osteobiol GTO<sup>®</sup> a été placé au milieu de la membrane afin de former un « pack ».

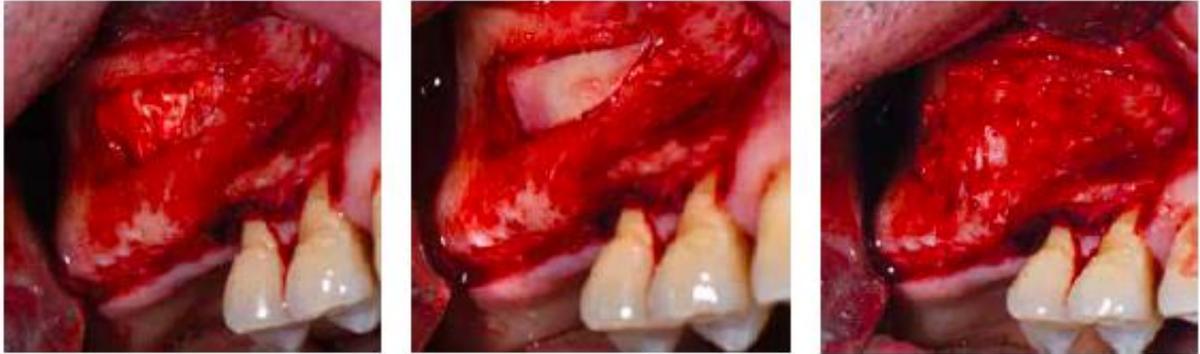


Fig 24

Fig 25

Fig 26

Fig 24 : Ce pack a finalement été inséré dans la fenêtre d'ostéotomie, sous la membrane décollée.

Fig 25 : Le volet osseux a été repositionné sur le site d'ostéotomie.

Fig 26 : Il est recouvert de substitut osseux (GTO<sup>®</sup>) afin de le stabiliser et de lisser la surface du site chirurgical.

Le lambeau a ensuite été suturé.

Un scanner a été réalisé 6 mois après l'intervention pour évaluer les volumes osseux obtenus et planifier le positionnement des implants.

Les implants ont ensuite été positionnés. Au moment de la pose de l'implant, un échantillon d'os a été prélevé et a été soumis à une analyse histologique pour évaluer la présence et les caractéristiques de l'os nouvellement formé, du matériau greffé restant, et de l'intégration du matériau greffé avec les tissus environnants.

Six mois après la pose, un nouveau scanner a permis de considérer l'état de maturité du greffon sur chaque patient.

#### 5.1.4. Résultats

Il apparait que :

- Le greffon n'est pas complètement résorbé, en particulier à proximité de sa partie apicale.
- Mais il a continué à agir comme un échafaudage pour la régénération osseuse.
- L'analyse histomorphométrique a démontré qu'un tiers (33,14 %) des échantillons était de l'os vital, tandis que seule une partie minimale était composée d'os non résorbé.
- Tous les sites avaient présenté une excellente formation osseuse et un gain vertical moyen de 6,95mm.
- Toutes les biopsies comprenaient de l'os vital et nouvellement formé.
- La membrane avait été complètement résorbée et ne pouvait pas être discernée à l'examen (Fig. 7, 8, 9).
- Les tissus mous (soit de la moelle osseuse, soit des tissus conjonctifs non minéralisés) étaient encore largement présents dans les sites (65,12 %).
- Il n'y a eu aucun cas d'infection et de complication pendant l'opération et le suivi.



Fig 27 : Régénération tissulaire, 6 mois après la chirurgie.

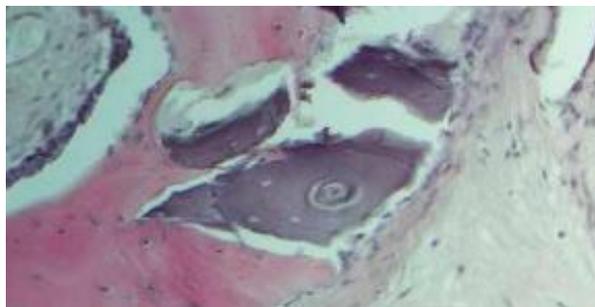


Fig 28 : Reste de particules de biomatériaux non résorbées.

### **5.1.5. Conclusion de l'intérêt du GTO<sup>®</sup> dans cette technique**

Grâce à la présence de TSVgel<sup>®</sup> dans le GTO<sup>®</sup>, il apparaît comme extrêmement collant avec une forte cohésion dans ses granules.

Ce comportement permet au clinicien d'envelopper facilement le biomatériau avec la membrane qui adhère immédiatement aux granules, et ainsi d'éviter la fuite de ces dernières. Cela lui permet aussi d'avoir une excellente stabilité dans la fenêtre d'ostéotomie, lorsqu'il est placé dans le bas fond sinusien en empêchant toute croissance de tissu mou à partir de la muqueuse alvéolaire ou sinusienne.

La technique du sinus pack avec le GTO<sup>®</sup> semble ainsi être une approche fiable du sinus lift puisqu'elle permet d'obtenir un nouvel os régénéré après 6 mois.

Deux études ont cherché à évaluer radiographiquement les variations de la dimension du greffon après une augmentation du sinus maxillaire par l'approche latérale et pose d'implants simultanés avec du GTO<sup>®</sup> et autres substituts osseux sur 18 et 66 patients.

Ce qui ressort de ces études est que :

- Le greffon se résorbe de manière homogène dans tous les sens de l'espace après la greffe durant les 6 premiers mois de manière significative mais au-delà de 6 mois la réduction de taille n'est plus significative, indiquant une stabilité du site greffé après cicatrisation.
- Aucun implant n'a été perdu pendant la durée des études.
- La greffe avec des substituts osseux hétérologues avait une très bonne prédictibilité et fonctionne avec les différents matériaux utilisés.
- Les substituts avec des particules de petite taille (300micron) se résorbent plus. (116)(117)

Bien que trop peu d'études cliniques sur le GTO<sup>®</sup> soient présentes, ce biomatériau permet toutefois d'envisager de nouvelles techniques chirurgicales telles que le sinus pack grâce à ses propriétés physiques innovantes.

Cependant, les chirurgies sinusiennes sont les plus tolérantes en ce qui concerne le biomatériau appliqué, avec des taux de réussite souvent élevés.

Même s'il est vrai que sa texture innovante permet d'ouvrir le champ des possibles à de nouvelles techniques chirurgicales dans le sinus, il sera ainsi intéressant de voir le GTO<sup>®</sup> dans des situations cliniques plus complexes afin de voir son réel intérêt clinique en dehors du sinus et utiliser ses propriétés de viscosité variable dans des défauts plus ouverts, à deux ou trois parois par exemple.

De futures recherches sur cette technique sont nécessaires pour observer ses taux de complications et pour comparer cette procédure à d'autres techniques, en incluant plus de patients, avec un suivi à plus long terme.

## Conclusion

Avoir recourt à des substituts osseux est désormais courant dans notre pratique.

Même si l'autogreffe est encore considérée à l'heure actuelle comme le gold-standard grâce à ses propriétés, les xéno greffes évoluent et proposent une alternative très intéressante face à cette dernière.

L'introduction de collagène au sein des xéno greffes a considérablement amélioré leurs propriétés c'est pourquoi ils apparaissent comme les substituts osseux de choix après l'autogreffe. Le collagène exogène et endogène apporte un avantage à la fois biologique et mécanique au biomatériau.

D'un point de vue mécanique, les gels de collagènes permettent de mettre à disposition du clinicien des biomatériaux avec une consistance idéale de manipulation et d'application dans les défauts osseux à greffer, offrant des matériaux « prêt à l'emploi » qui minimisent les erreurs de préparation, manipulation et les risques de contamination.

Les dernières avancées sur les gels de collagènes comme le TSVgel<sup>®</sup>, permettent même de donner au substitut des propriétés mécaniques variables, en lui conférant une viscosité évolutive selon la température dans laquelle il se trouve.

A température du corps, il permet au GTO<sup>®</sup> d'avoir une consistance dure après 24h, ce qui permet de raccourcir et simplifier le geste opératoire dans les défauts osseux à plusieurs parois. Les propriétés biologiques sont dues au collagène endogène contenu dans les granules cortico-spongieuses, permettant aux substituts osseux collagénés une résorption progressive, un haut pouvoir ostéoconducteur, une amélioration de la coagulation sanguine et de l'invasion de cellules réparatrices et régénératrices.

Les résultats à court terme montrent un excellent taux de formation osseuse, une préservation adéquate du volume de greffe et un nouveau tissu osseux sain, ce qui fait de lui un matériau extrêmement prometteur.

Le GTO<sup>®</sup> semble ainsi se présenter comme un substitut osseux de choix dans les traitements pré, per et post implantaires.

Toutefois même si ses composants sont bien documentés, et que les premiers cas cliniques sont des succès à court terme, des études cliniques sur le GTO<sup>®</sup> incluant plus de patients, avec des indications plus complexes et d'avantages de recul clinique seront nécessaires pour déterminer quelle place lui accorder dans l'arsenal thérapeutique en chirurgie implantaire.

## Bibliographie

1. Messala N, Seddiki-Bougrassa D. Le tissu osseux. 2018.
2. Tortora GJ, Grabowski SR. Principles of anatomy and physiology. Tenth. 2000.
3. Marieb EN, Lachaine R, Artigau JP. Anatomie et physiologie humaine. 1999.
4. Poirier J. Histologie - Les tissus. Elsevier Masson; 2011.
5. Bryon PA. Anatomie et histologie de la moelle osseuse. Elsevier. 1998.
6. Stevens A, Lowe J. Histologie humaine. Elsevier. 2006.
7. Moukoko D. Vascularized periosteum and bone regeneration. 2010;
8. Palacci P, Nannmark U, Barone A. Bone, biomaterials and beyond. 2021. (Edra).
9. Macé B. Histologie : bases fondamentales. PCEM. 2008.
10. Aubin JE, Liu F, Malaval L, Gupta K. Osteoblast and chondroblast differentiation. 1995;
11. Berkovitz BKB, Holland BJ, Moxham BJ. Oral anatomy, histology and embryology, 4th edition. Mosby Elsevier. 2009.
12. Vernejoul MC, Marie PJ. Cellules osseuses et remodelage osseux. Flammarion. 1996.
13. Marie P. Differentiation, function and regulation of osteoblast. 2001;
14. Arun K, Garg AK. Bone Biology, Harvesting, and Grafting For Dental Implants: Rationale and Clinical Applications. Quintessence publishing USA. 2004.
15. Garant P, Philiat R. Oral Cells and Tissues. 2003;
16. Davarpanah M, Szmukler-Moncler S, Rajzbaum P. Manuel d'implantologie clinique. 2018. (JPIO).
17. White T, Ferraris C, Kim J, Madhavi S. Apatite – An Adaptive Framework Structure. 2005; Reviews in Mineralogy and Geochemistry.
18. Wopenka B, Jill D. A mineralogical perspective on the apatite in bone. 2005;
19. Banu M. Mise en forme d'apatites nanocristallines : céramiques et ciments. 2005;

20. Piette E, Goldberg M. La dent normale et pathologique. Masson; 2001.
21. Ten Cate AR. Oral Histology: Development, Structure, and Function. Mosby Year Book. 1998.
22. Kamina P. Anatomie clinique. tome 2 : tete, cou. Maloine; 2013.
23. Bert M. Implantologie : Bases fondamentales, conséquence cliniques. 2021.
24. Netter F. Atlas D'anatomie Humaine. Elsevier Masson; 2015.
25. Reis M, Goncalves A. Evaluation of Alveolar Bone Quality: Correlation Between Histomorphometric Analysis and Lekholm and Zarb Classification. The Journal of Craniofacial Surgery. 2021;
26. Trisi P, Rao we. Bone classification: clinical-histomorphometric comparison. Europe PMC. 1999;
27. Meraw SJ, Eckert SE, Yacyshyn CE, Wollan PC. Retrospective Review of Grafting Techniques Utilized in Conjunction with Endosseous Implant Placement. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 1999;
28. Le Guehenec L. La résorption osseuse des maxillaires. 2002;
29. Sveikata K, Balciuniene I, Tutkuvienė J. Factors influencing face aging. Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal, . 2011;
30. Zagury S. Les augmentations osseuses en implantologie: rationalisation des options thérapeutiques. 2010;
31. Wang HL, Al-Shammari K. HVC Ridge Deficiency Classification: A Therapeutically Oriented Classification. Int J Periodontics Restorative Dent.
32. Khoury F. Greffe osseuse en implantologie. Quintessence international; 2018.
33. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A. Current barrier membranes: Titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. Journal of Prosthodontic Research. 2013;
34. Sevor J, Meffert M, Cassingham R. Regeneration of Dehiscenced Alveolar Bone Adjacent to Endosseous Dental Implants Utilizing a Resorbable Collagen Membrane: Clinical and Histologic Results. International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry. 1993;
35. Simion M, Misitano U, Gionso L, Salvato A. Treatment of Dehiscences and Fenestrations Around Dental Implants Using Resorbable and Nonresorbable Membranes Associated With Bone Autografts: A Comparative Clinical Study. International Journal of

Oral & Maxillofacial Implants. 1997;

36. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. 2005;
37. Sanan A, Haines SJ. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. Neurosurgery. 1997;
38. Jordana F, Le Visage C, Weiss P. Bone substitutes. Matériaux pour la médecine de demain. 2017;
39. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. ANZ J Surg. juin 2001;
40. Tordjman H. Greffe osseuse autogène d'apposition. La lettre de la stomatologie. 2014;
41. Aagan M je, McAllister DR. Biology of allograft incorporation. Clin Sports Med. avr 2009;
42. Betz RR. Limitations of autograft and allograft: new synthetic solutions. Orthopedics. mai 2005;
43. Bostrom MPG, Seigerman DA. The Clinical Use of Allografts, Demineralized Bone Matrices, Synthetic Bone Graft Substitutes and Osteoinductive Growth Factors: A Survey Study. HSS J. sept 2005;
44. Fontana F. Clinical and histologic evaluation of allogenic Bone matrix versus autogenous bone chips associated with titanium reinforced e- PTFE membrane for vertical ridge augmentation. A prospective pilot study. 2008; Int J Oral Maxillofac Implants.
45. Balla N. Les matériaux de reconstruction osseuse en chirurgie orale (intérêts de leur utilisation dans la gestion des alvéoles d'extraction). 2013;
46. Kim Y, Nowzari H, Rich S. Has the safety of bovine-derived bone grafting materials ever been proven? JPIO. oct 2012;
47. Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. Int J Oral Maxillofac Implants. oct 2002;17(5):635-43.
48. Weinman J. Choix des greffons osseux pour les greffes pré-implantaires. 2018;
49. Peter JM, Fairbairn M. Bone Augmentation using Alloplastic Particulate Graft Material with Simultaneous early Implant placement: A case report. Journal de Parodontologie & d'Implantologie Orale. février 2016;
50. Figueiredo A, Coimbra P, Cabrita A, Guerra F, Figueiredo M. Comparison of a

xenogeneic and an alloplastic material used in dental implants in terms of physico-chemical characteristics and in vivo inflammatory response. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* aout 2013;3606-13.

51. Figueiredo M, Henriques J, Martins G, Guerra F, Judas F, Figueiredo H. Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes--comparison with human bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* fevrier 2010;409-19.
52. Camps J. Notions de biocompatibilité. 2009;Société Francophone de Biomateriaux Dentaires:5.
53. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7 Suppl 2:S203-217.
54. Hannink G, Arts JJC. Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? *Injury.* sept 2011;42 Suppl 2:S22-25.
55. Rose FR, Cyster LA, Grant DM, Scotchford CA, Howdle SM, Shakesheff KM. In vitro assessment of cell penetration into porous hydroxyapatite scaffolds with a central aligned channel. *Biomaterials.* nov 2004;25(24):5507-14.
56. Petrochenko P, Narayan RJ. Novel approaches to bone grafting: porosity, bone morphogenetic proteins, stem cells, and the periosteum. *J Long Term Eff Med Implants.* 2010;20(4):303-15.
57. Silva MMCG, Cyster LA, Barry JJA, Yang XB, Oreffo ROC, Grant DM, et al. The effect of anisotropic architecture on cell and tissue infiltration into tissue engineering scaffolds. *Biomaterials.* déc 2006;27(35):5909-17.
58. Yunoki S, Sugiura H, Ikoma T, Kondo E, Yasuda K, Tanaka J. Effects of increased collagen-matrix density on the mechanical properties and in vivo absorbability of hydroxyapatite-collagen composites as artificial bone materials. *Biomed Mater.* févr 2011;6(1):015012.
59. Ahn G, Park JH, Kang T, Lee JW, Kang HW, Cho DW. Effect of pore architecture on oxygen diffusion in 3D scaffolds for tissue engineering. *J Biomech Eng.* oct 2010;132(10):104506.
60. Karande TS, Ong JL, Agrawal CM. Diffusion in musculoskeletal tissue engineering scaffolds: design issues related to porosity, permeability, architecture, and nutrient mixing. *Ann Biomed Eng.* déc 2004;32(12):1728-43.
61. Rouahi M, Champion E, Gallet O, Jada A, Anselme K. Physico-chemical characteristics and protein adsorption potential of hydroxyapatite particles: influence on in vitro biocompatibility of ceramics after sintering. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 15 janv 2006;47(1):10-9.

62. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Percy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Eng.* févr 2005;11(1-2):1-18.
63. Yang D, Lü X, Hong Y, Xi T, Zhang D. The molecular mechanism of mediation of adsorbed serum proteins to endothelial cells adhesion and growth on biomaterials. *Biomaterials.* juill 2013;34(23):5747-58.
64. Collier TO, Jenney CR, DeFife KM, Anderson JM. Protein adsorption on chemically modified surfaces. *Biomed Sci Instrum.* 1997;33:178-83.
65. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *J Periodontol.* déc 2006;77(12):1984-90.
66. Mengsteab PY, Otsuka T, McClinton A, Shemshaki NS, Shah S, Kan HM, et al. Mechanically superior matrices promote osteointegration and regeneration of anterior cruciate ligament tissue in rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 nov 2020;117(46):28655-66.
67. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* déc 2006;1092:385-96.
68. Marx RE. Bone and bone graft healing. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* nov 2007;19(4):455-66, v.
69. Jensen SS, Broggin N, Hjørting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res.* juin 2006;17(3):237-43.
70. Lundgren S, Sjöström M, Nyström E, Sennerby L. Strategies in reconstruction of the atrophic maxilla with autogenous bone grafts and endosseous implants. *Periodontol 2000.* 2008;47:143-61.
71. Kuznetsov SA, Mankani MH, Gronthos S, Satomura K, Bianco P, Robey PG. Circulating Skeletal Stem Cells. *Journal of Cell Biology.* 29 mai 2001;153(5):1133-40.
72. Circulating Osteoblast-Lineage Cells in Humans | NEJM [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoao44264>
73. Rose LF, Rosenberg E. Bone grafts and growth and differentiation factors for regenerative therapy: a review. *Pract Proced Aesthet Dent.* 1 nov 2001;13(9):725-34; quiz 736, 721-2.
74. Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, Koyano K. The contribution of platelet-derived-growth factor, transforming growth factor- $\beta$ 1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 1 juin 2006;101(6):724-9.

75. Kanaan RA, Kanaan LA. Transforming growth factor beta1, bone connection. *Med Sci Monit.* 1 août 2006;12(8):RA164-9.
76. Takayama S, Murakami S, Shimabukuro Y, Kitamura M, Okada H. Periodontal regeneration by FGF-2 (bFGF) in primate models. *J Dent Res.* déc 2001;80(12):2075-9.
77. Chiron P. Protéines inductrices de l'os. 2004;Elsevier:28.
78. Schmidmaier G, Lucke M, Schwabe P, Raschke M, Haas NP, Wildemann B. Collective review: bioactive implants coated with poly(D,L-lactide) and growth factors IGF-I, TGF-beta1, or BMP-2 for stimulation of fracture healing. *J Long Term Eff Med Implants.* 2006;16(1):61-9.
79. Peng XB, Zhang Y, Wang YQ, He Q, Yu Q. IGF-1 and BMP-7 synergistically stimulate articular cartilage repairing in the rabbit knees by improving chondrogenic differentiation of bone-marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem.* avr 2019;120(4):5570-82.
80. Murshed M. Mechanism of Bone Mineralization. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 3 déc 2018;8(12):a031229.
81. Khoury RD, Prado RF do, Matos F de S, Meireles BR de, Cardoso FG da R, Oliveira LD de, et al. The influence of adrenergic blockade in rats with apical periodontitis under chronic stress conditions. *Arch Oral Biol.* févr 2020;110:104590.
82. DiPietro LA. Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *J Leukoc Biol.* nov 2016;100(5):979-84.
83. Jardini MAN, De Marco AC, Lima LA. Early healing pattern of autogenous bone grafts with and without e-PTFE membranes: A histomorphometric study in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 1 déc 2005;100(6):666-73.
84. Hai JH, Lee C, Kapila YL, Chaffee BW, Armitage GC. Antibiotic prescribing practices in periodontal surgeries with and without bone grafting. *J Periodontol.* avr 2020;91(4):508-15.
85. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res.* 17 mars 2014;9(1):18.
86. Lei P, Sun R, Wang L, Zhou J, Wan L, Zhou T, et al. A New Method for Xenogeneic Bone Graft Deproteinization: Comparative Study of Radius Defects in a Rabbit Model. *PLoS One.* 2015;10(12):e0146005.
87. Nannmark U, Sennerby L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: a study in rabbit maxillary defects. *Clin Implant Dent Relat Res.* déc 2008;10(4):264-70.

88. Audran M, Guillaume B, Chappard D. Tissu osseux et biomateriaux en chirurgie dentaire. In 2014. p. 5-9. (Quintessence publishing).
89. Clemetson KJ, Clemetson JM. Platelet collagen receptors. *Thromb Haemost.* juill 2001;86(1):189-97.
90. Lecut C, Jandrot-Perrus M. La glycoprotéine VI, récepteur plaquettaire du collagène. *Hématologie.* 1 janv 2005;11(1):29-39.
91. Somaiah C, Kumar A, Mawrie D, Sharma A, Patil SD, Bhattacharyya J, et al. Collagen Promotes Higher Adhesion, Survival and Proliferation of Mesenchymal Stem Cells. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145068.
92. Linsley C, Wu B, Tawil B. The effect of fibrinogen, collagen type I, and fibronectin on mesenchymal stem cell growth and differentiation into osteoblasts. *Tissue Eng Part A.* juin 2013;19(11-12):1416-23.
93. Postlethwaite AE, Kang AH. Collagen-and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. *J Exp Med.* 1 juin 1976;143(6):1299-307.
94. Malone JD, Teitelbaum SL, Griffin GL, Senior RM, Kahn AJ. Recruitment of osteoclast precursors by purified bone matrix constituents. *J Cell Biol.* janv 1982;92(1):227-30.
95. Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, et al. Systemic circulation and bone recruitment of osteoclast precursors tracked by using fluorescent imaging techniques. *J Immunol.* 15 janv 2013;190(2):605-12.
96. Sprangers S, de Vries TJ, Everts V. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells. *J Immunol Res.* 2016;2016:1475435.
97. Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions. *J Dent Res.* oct 2013;92(10):860-7.
98. Long CL, Humphrey MB. Osteoimmunology: the expanding role of immunoreceptors in osteoclasts and bone remodeling. *Bonekey Rep.* 18 avr 2012;1:59.
99. Drissi H, Sanjay A. The Multifaceted Osteoclast; Far and Beyond Bone Resorption. *J Cell Biochem.* août 2016;117(8):1753-6.
100. Wang C, Gu W, Sun B, Zhang Y, Ji Y, Xu X, et al. CTHRC1 promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells by regulating TAZ. *J Mol Histol.* août 2017;48(4):311-9.
101. Lee J, Song J, Kwon ES, Jo S, Kang MK, Kim YJ, et al. CTHRC1 promotes angiogenesis by recruiting Tie2-expressing monocytes to pancreatic tumors. *Exp Mol Med.* 30 sept 2016;48(9):e261.

102. Engsig MT, Chen QJ, Vu TH, Pedersen AC, Therkidsen B, Lund LR, et al. Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. *J Cell Biol.* 13 nov 2000;151(4):879-89.
103. Bauer SM, Bauer RJ, Liu ZJ, Chen H, Goldstein L, Velazquez OC. Vascular endothelial growth factor-C promotes vasculogenesis, angiogenesis, and collagen constriction in three-dimensional collagen gels. *J Vasc Surg.* avr 2005;41(4):699-707.
104. Minor AJ, Coulombe KLK. Engineering a collagen matrix for cell-instructive regenerative angiogenesis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* août 2020;108(6):2407-16.
105. Rombouts C, Jeanneau C, Camilleri J, Laurent P, About I. Characterization and angiogenic potential of xenogeneic bone grafting materials: Role of periodontal ligament cells. *Dent Mater J.* 1 déc 2016;35(6):900-7.
106. Barone A, Toti P, Menchini-Fabris GB, Derchi G, Marconcini S, Covani U. Extra oral digital scanning and imaging superimposition for volume analysis of bone remodeling after tooth extraction with and without 2 types of particulate porcine mineral insertion: A randomized controlled trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* août 2017;19(4):750-9.
107. Barone A, Toti P, Quaranta A, Alfonsi F, Cucchi A, Calvo-Guirado JL, et al. Volumetric analysis of remodelling pattern after ridge preservation comparing use of two types of xenografts. A multicentre randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* nov 2016;27(11):e105-15.
108. Barone A, Ricci M, Covani U, Nannmark U, Azarmehr I, Calvo-Guirado JL. Maxillary sinus augmentation using prehydrated corticocancellous porcine bone: histomorphometric evaluation after 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res.* juin 2012;14(3):373-9.
109. Pagliani L, Andersson P, Lanza M, Nappo A, Verrocchi D, Volpe S, et al. A collagenated porcine bone substitute for augmentation at Neoss implant sites: a prospective 1-year multicenter case series study with histology. *Clin Implant Dent Relat Res.* oct 2012;14(5):746-58.
110. Di Tinco R, Consolo U, Pisciotta A, Orlandi G, Bertani G, Nasi M, et al. Characterization of Dental Pulp Stem Cells Response to Bone Substitutes Biomaterials in Dentistry. *Polymers.* janv 2022;14(11):2223.
111. Ramírez-Fernández MP, Calvo-Guirado JL, Maté-Sánchez Del Val JE, Delgado-Ruiz RA, Negri B, Barona-Dorado C. Ultrastructural study by backscattered electron imaging and elemental microanalysis of bone-to-biomaterial interface and mineral degradation of porcine xenografts used in maxillary sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res.* mai 2013;24(5):523-30.
112. Develioglu H, Ozcan G, Gultekin SE, Senguven B, Yildirim A. The short-term effects

of various xenografts on bone healing in rats cranial defects. *biomedicalresearch* [Internet]. 2018 [cité 11 nov 2021];29(8). Disponible sur: <http://www.alliedacademies.org/articles/the-shortterm-effects-of-various-xenografts-on-bone-healing-in-rats-cranial-defects-10133.html>

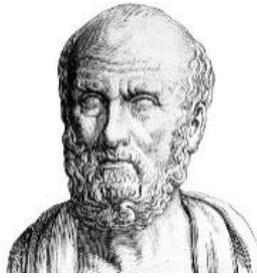
113. Lopez MA, Passarelli PC, Rella E, Altamura FR, Santacroce L, Casale M, et al. Sinus Pack for maxillary sinus augmentation: a new technique. *Journal of Osseointegration*. 3 juin 2021;13(2):51-5.

114. Stern A, Green J. Sinus lift procedures: an overview of current techniques. *Dent Clin North Am*. janv 2012;56(1):219-33, x.

115. Moreno Vazquez JC, Gonzalez de Rivera AS, Gil HS, Mifsut RS. Complication rate in 200 consecutive sinus lift procedures: guidelines for prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. mai 2014;72(5):892-901.

116. Materials | Free Full-Text | Radiographic Analysis of Graft Dimensional Changes in Transcrestal Maxillary Sinus Augmentation: A Retrospective Study [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1996-1944/15/9/2964>

117. Comuzzi L, Tumedei M, Piattelli A, Tartaglia G, Del Fabbro M. Radiographic Analysis of Graft Dimensional Changes after Lateral Maxillary Sinus Augmentation with Heterologous Materials and Simultaneous Implant Placement: A Retrospective Study in 18 Patients. *Materials (Basel)*. 22 avr 2022;15(9):3056.



## SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**GOLETTI Théo** – *Apport des biomatériaux collagénés dans la cicatrisation osseuse pré implantaire : quelles nouveautés l’OsteoBiol GTO® apporte-t-il ?*

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2022

Rubrique de classement : Implantologie

**Résumé** : Chaque avulsion dentaire entraîne un remodelage de l’os alvéolaire. Cette résorption peut rendre impossible la pose d’implant. Si la quantité osseuse est insuffisante en hauteur et en largeur, pour le bon positionnement de l’implant, une greffe osseuse est nécessaire. La greffe autogène s’est toujours présentée comme le gold standard, par ses caractéristiques biologiques, immunologiques et médico-légales. Cependant, les nouveaux substituts xénogéniques collagénés tels que l’Osteobiol GTO®, prennent de plus en plus de place sur le marché. Le GTO® est composé de collagène exogène, le TSV gel®, lui conférant comme caractéristique d’avoir une manipulation plus aisée et une bonne stabilité mécanique en durcissant après 24h sur le site greffé.

Il est également composé de collagène endogène cortico-spongieux lui apportant ses propriétés biologiques et permettant d’optimiser la cicatrisation osseuse.

Ce travail consiste à détailler les différents composants de ce biomatériau afin d’analyser ses propriétés physiques et biologiques, ses interactions tissulaires avec le site greffé, et essayer de déterminer quelle place peut occuper l’Osteobiol GTO® en chirurgie implantaire par rapport à ses concurrents.

Mots clés : Cicatrisation osseuse, substituts osseux collagénés, Osteobiol GTO®

**GOLETTI Théo** – *Contribution of collagen biomaterials in pre-implant bone healing: what new features does OsteoBiol GTO® bring?*

**Abstract** : Each dental avulsion leads to a remodeling of the alveolar bone. This resorption can make it impossible to place an implant. If the bone quantity is insufficient in height and width for the correct positioning of the implant, a bone graft is necessary. Autogenous grafting has always been the gold standard, due to its biological, immunological and forensic characteristics. However, the new collagenous xenogeneic substitutes such as Osteobiol GTO® are gaining more and more market share. GTO® is composed of exogenous collagen, TSV gel®, which makes it easier to handle and provides good mechanical stability by hardening after 24 hours on the graft site.

It is also composed of endogenous cortico-cancellous collagen, which gives it its biological properties and optimizes bone healing.

This work consists in detailing the different components of this biomaterial in order to analyze its physical and biological properties, its tissue interactions with the grafted site, and to try to determine what place Osteobiol GTO® can occupy in implant surgery compared to its competitors.

Key words : Bone healing, collagenous bone substitutes, Osteobiol GTO®

