



HAL
open science

Apport des techniques biologiques en chirurgie implantaire : le rôle des facteurs de croissance

Cécile Janel

► **To cite this version:**

Cécile Janel. Apport des techniques biologiques en chirurgie implantaire : le rôle des facteurs de croissance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01732322

HAL Id: hal-01732322

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732322>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

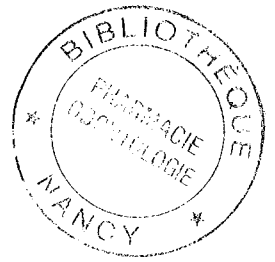
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

T/0D/N/2007/04 10D

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY 1
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE



Année 2007

N°

THESE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

par

Cécile JANEL

Née le 28 Juillet 1981 à CAEN (Calvados)

**APPORT DES TECHNIQUES BIOLOGIQUES EN
CHIRURGIE IMPLANTAIRE :
LE RÔLE DES FACTEURS DE CROISSANCE.**

Présentée et soutenue publiquement le : 19 Octobre 2007.

Examineurs de la Thèse :

Monsieur J-P. LOUIS
Monsieur J. PENAUD
Monsieur J. SCHOUVER
Monsieur D. PONGAS

Professeur des Universités
Maître de Conférences des Universités
Maître de Conférences des Universités
Assistant hospitalier universitaire

Président
Juge
Juge
Juge

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 076649 4

PPN 119100576

616 133040

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ NANCY 1
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE



Année 2007

N°

THESE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

par

Cécile JANEL

Née le 28 Juillet 1981 à CAEN (Calvados)

**APPORT DES TECHNIQUES BIOLOGIQUES EN
CHIRURGIE IMPLANTAIRE :
LE RÔLE DES FACTEURS DE CROISSANCE.**

Présentée et soutenue publiquement le : 19 Octobre 2007.

Examineurs de la Thèse :

Monsieur J-P. LOUIS
Monsieur J. PENAUD
Monsieur J. SCHOUVER
Monsieur D. PONGAS

Professeur des Universités
Maître de Conférences des Universités
Maître de Conférences des Universités
Assistant hospitalier universitaire

Président
Juge
Juge
Juge

Vice-Doyens : Dr. Pascal AMBROSINI - Dr. Jean-Marc MARTRETTE - Dr Jacques PREVOST
Membres Honoraires : Pr. F. ABT - Dr. L. BABEL - Pr. S. DURIVAUX - Pr. G. JACQUART - Pr. D. ROZENCWEIG - Pr. M. VIVIER
Doyen Honoraire : Pr. J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mme M.	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST** Jacques MARCHETTI Nancy ROY Angélique (Mederlé) SABATIER Antoine	Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme Mlle M.	<u>FILLEUL Marie Pierryle</u> BRAVETTI Morgane GEORGE Olivier	Professeur des Universités* Assistant Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	M. M. Mme	<u>WEISSENBACH Michel</u> CELEBI Sahnüseyin JANTZEN-OSSOLA Caroline	Maître de Conférences* Assistant Assistant
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. M. Mme M. Mme M.	<u>MILLER** Neal</u> AMBROSINI Pascal BOUTELLIEZ Catherine (Bisson) PENAUD Jacques BACHERT Martine PONGAS Dimitrios	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M. M. M. M. Mlle M.	<u>BRAVETTI Pierre</u> ARTIS Jean-Paul VIENNET Daniel WANG Christian LE Audrey PERROT Ghislain	Maître de Conférences Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences* Assistant Assistant
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. Mme	<u>WESTPHAL** Alain</u> MARTRETTE Jean-Marc MOBY Vanessa (Stutzmann)	Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistant
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. M. M.	<u>AMORY** Christophe</u> FONTAINE Alain ENGELS DEUTSCH** Marc CLAUDON Olivier PERRIN Sébastien SIMON Yorick	Maître de Conférences Professeur des Universités* Professeur 1 ^{er} grade* Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. M. M. M. M. M.	<u>SCHOUVER Jacques</u> LOUIS** Jean-Paul ARCHIEN Claude LAUNOIS** Claude KAMAGATE Sinan DE MARCH Pascal HELPER Maxime SEURET Olivier WEILER Bernard	Maître de Conférences Professeur des Universités* Maître de Conférences * Maître de Conférences Assistant associé au 1/10/05 Assistant Assistant Assistant Assistant
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme	<u>STRAZIELLE** Catherine</u> SALOMON Jean-Pierre HOUSSIN Rozat (Jazi)	Professeur des Universités* Maître de Conférences Assistante Associée au 01/01/2007

italique : responsable de la sous-section

* temps plein - ** responsable TP

Nancy, le 01.04.2007

*Par délibération en date du 11 Décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Paul LOUIS,

Officier des Palmes Académiques
Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Docteur d'Etat en Odontologie
Professeur des Universités
Membre de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire
Sous-section : Prothèses

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de présider le jury de notre thèse.

Nous vous en sommes très reconnaissante.

Tout au long de notre cursus, la qualité de votre enseignement et votre disponibilité nous ont beaucoup marquée.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Jacques PENAUD,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I
Maître de Conférences des Universités
Sous-section : Parodontologie

Vous nous avez honorée en acceptant de diriger cette thèse.

Votre patience, votre disponibilité et vos conseils
nous ont été d'une aide précieuse.

Nous vous remercions de votre bonne humeur
et de la confiance que vous nous avez accordée.

Soyez assuré de notre respectueuse gratitude et de toute notre
estime.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Jacques SCHOUVER,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Maître de Conférences des Universités
Responsable de la sous-section : Prothèses

Nous apprécions l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour tout ce que vous nous avez enseigné lors de nos études.

Nous vous exprimons ici notre plus profond respect.

A notre Juge,

Monsieur de Docteur Dimitrios PONGAS,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistant hospitalier universitaire
Sous-section : Parodontologie

Vous avez accepté de participer à ce jury de thèse,
et nous vous en remercions chaleureusement.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude
et de notre sincère sympathie.

A Olivier,

Pour m'avoir apporté toute la motivation nécessaire à la réalisation de cette thèse. Merci d'être présent à mes côtés tous les jours.

A mes parents,

Que j'admire depuis toujours. Merci pour vos encouragements et votre soutien tout au long de mes études. Je vous témoigne ici toute ma reconnaissance et ma profonde affection.

A mes « petits » frères, Nicolas et Simon,

A mes grands-parents,

Qui suivent affectueusement mes études de près depuis la maternelle...

A ma marraine et mon parrain,

A toute ma famille,

La meilleure de toutes...

A Serge, Marie-Claire, Laure et Rémi,

A mes amis, Anne-Laure, Céline, Gwladys, Marie, Julien, Samuel et Thomas,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble depuis six ans (et plus...).

A mes binômes, « Noun » et Sébastien,

A toute l'équipe du cabinet de Beauchamp, Pauline, Vincent, Christelle et Maria.

Merci pour la bonne ambiance qui règne au cabinet et pour tous vos bons conseils.

**APPORT DES TECHNIQUES BIOLOGIQUES
EN CHIRURGIE IMPLANTAIRE :
LE ROLE DES FACTEURS DE CROISSANCE**

Plan de thèse

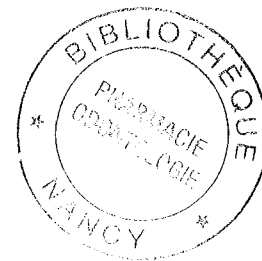


TABLE DES MATIERES :

1	Introduction	10
2	Rappels sur la cicatrisation osseuse et l'ostéointégration	12
2.1	La cicatrisation osseuse	12
2.1.1	Organisation du tissu osseux	12
2.1.1.1	Cellules osseuses	13
2.1.1.1.1	Les cellules souches mésenchymateuses (CSM).....	13
2.1.1.1.2	Les ostéoblastes	14
2.1.1.1.3	Les ostéocytes.....	14
2.1.1.1.4	Les ostéoclastes	15
2.1.1.2	Matrice extracellulaire	15
2.1.1.3	Macrostructure osseuse.....	17
2.1.2	Physiologie osseuse	17
2.1.2.1	Le remodelage osseux.....	17
2.1.2.2	Physiologie de la cicatrisation osseuse	19
2.1.2.2.1	Ostéogénèse, ostéoinduction et ostéoconduction.....	19
2.1.2.2.2	Cicatrisation d'une plaie osseuse.....	20
2.1.2.2.3	Cicatrisation osseuse d'une alvéole d'extraction.....	21
2.2	L'ostéointégration.....	23
2.2.1	La fibrointégration.....	23
2.2.2	L'ostéointégration.....	23
3	Généralités sur les facteurs de croissance	28
3.1	Aspects fondamentaux des mécanismes d'action des facteurs de croissance sur la cicatrisation et le remodelage du tissu osseux.....	28
3.1.1	Cytokines et facteurs de croissance	28
3.1.2	Mécanismes d'action des facteurs de croissance.....	31
3.1.3	Action des facteurs de croissance sur la cicatrisation osseuse	33
3.2	Intérêt des facteurs de croissance en chirurgie implantaire.....	38

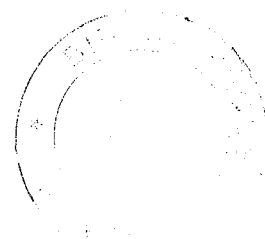
3.2.1	IGFs (Insulin-like Growth Factors)	39
3.2.1.1	Structure moléculaire	39
3.2.1.2	Action des IGFs	39
3.2.1.2.1	Etudes <i>in vitro</i>	40
3.2.1.2.2	Etudes <i>in vivo</i>	41
3.2.2	PDGF (Platelet Derived Growth Factor)	42
3.2.2.1	Structure moléculaire	42
3.2.2.2	Action du PDGF	42
3.2.2.2.1	Etudes <i>in vitro</i>	43
3.2.2.2.2	Etudes <i>in vivo</i>	44
3.2.3	TGF- β (Transforming Growth Factor- β)	44
3.2.3.1	Structure moléculaire	44
3.2.3.2	Action de TGF- β	45
3.2.3.2.1	Etudes <i>in vitro</i>	46
3.2.3.2.2	Etudes <i>in vivo</i>	47
3.2.4	FGF (Fibroblast Growth Factor)	47
3.2.4.1	Structure moléculaire	47
3.2.4.2	Action des FGFs	48
3.2.4.2.1	Etudes <i>in vitro</i>	48
3.2.4.2.2	Etudes <i>in vivo</i>	49
3.2.5	PD-ECGF (Platelet Derived-Endothelial Cell Growth Factor)	49
3.2.5.1	Structure moléculaire	49
3.2.5.2	Action de PD-ECGF	49
3.2.5.2.1	Etude <i>in vitro</i>	50
3.2.5.2.2	Etude <i>in vivo</i>	50
3.2.6	EGF (Epidermal Growth Factor)	50
3.2.6.1	Structure moléculaire	50
3.2.6.2	Action de EGF	50
3.2.6.2.1	Etude <i>in vitro</i>	50
3.2.6.2.2	Etude <i>in vivo</i>	50
3.2.7	BMPs (Bone Morphogenic Proteins)	51

3.2.7.1	Origine des BMPs.....	51
3.2.7.2	Action des BMPs.....	52
3.2.7.2.1	Etudes <i>in vitro</i>	54
3.2.7.2.2	Etudes <i>in vivo</i>	55
3.2.8	Association de facteurs de croissance.....	56
4	La rhBMP-2 (<i>recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2</i>).....	60
4.1	Introduction.....	60
4.2	Production de la rhBMP-2.....	60
4.3	Action de la rhBMP-2 sur le tissu osseux.....	61
4.4	Innocuité de la rhBMP-2.....	62
4.5	Les systèmes supports de la rhBMP-2.....	63
4.6	Utilisation de la rhBMP-2 en chirurgie implantaire.....	66
4.6.1	Préservation de la crête alvéolaire après avulsion dentaire.....	68
4.6.1.1	Etudes humaines.....	68
4.6.1.1.1	Etude de HOWELL et coll. (1997) [58].....	68
4.6.1.1.2	Etude de COCHRAN et coll. (2000) [26].....	69
4.6.1.1.3	Etude de BIANCHI et coll. (2004) [10].....	72
4.6.1.1.4	Etude de FIORELLINI et coll. (2005) [37].....	74
4.6.1.2	Conclusions.....	76
4.6.2	Augmentation de la crête alvéolaire.....	77
4.6.2.1	Etudes animales.....	77
4.6.2.1.1	Etude de SIGURDSSON et coll. (1997) [131].....	77
4.6.2.1.2	Etude de SIGURDSSON et coll. (2000) [132].....	80
4.6.2.1.3	Etude de JOVANOVIC et coll. (2000) [62].....	81
4.6.2.1.4	Etude de BARBOZA et coll. (2000) [6].....	82
4.6.2.1.5	Etude de SIGURDSSON et coll. (2001) [133].....	83
4.6.2.1.6	Etude de SETO et coll. (2002) [128].....	84
4.6.2.1.7	Etude de WIKESJÖ et coll. (2002) [162].....	87
4.6.2.1.8	Etudes de WIKESJÖ et coll. (2003-2004) [161] [160].....	90
4.6.2.1.9	Etude de JOVANOVIC et coll. (2003) [61].....	93
4.6.2.1.10	Etude de MIRANDA et coll. (2005) [94].....	95

4.6.2.2	Etudes humaines	97
4.6.2.2.1	Etude de HOWELL et coll. (1997) [58]	97
4.6.2.2.2	Etude de COCHRAN et coll. (2000) [26]	98
4.6.2.3	Conclusions.....	101
4.6.3	Comblement de défauts péri-implantaires.....	103
4.6.3.1	Etudes animales	103
4.6.3.1.1	Etudes de HANISCH et coll. (1997) [53] [51]	103
4.6.3.1.2	Etude de COCHRAN et coll. (1999) [28]	105
4.6.3.1.3	Etude de HANISCH et coll. (2003) [52]	106
4.6.3.2	Conclusions.....	107
4.6.4	Elévation du plancher du sinus maxillaire.....	108
4.6.4.1	Etudes animales	108
4.6.4.1.1	Etude de NEVINS et coll. (1996) [104]	108
4.6.4.1.2	Etude de HANISCH et coll. (1997) [54]	109
4.6.4.1.3	Etude de WADA et coll. (2001) [153].....	110
4.6.4.2	Etude humaine de BOYNE et coll. (1997) [15]	111
4.6.4.3	Conclusions.....	113
4.6.5	Conclusions générales sur la rhBMP-2	114
5	Les concentrés plaquettaires.....	117
5.1	Historique.....	117
5.2	Rappels sur la physiologie de l'hémostase.....	120
5.2.1	Les plaquettes et le fibrinogène	120
5.2.2	Mécanismes d'action des plaquettes.....	121
5.2.3	Formation du caillot de fibrine : la coagulation plasmatique	123
5.2.4	La fibrinolyse.....	124
5.3	Evolution des procédés de préparation des concentrés plaquettaires autologues.....	125
5.4	Innocuité des concentrés plaquettaires.....	131
5.5	Technique du PRP (Platelet-Rich Plasma).....	132
5.5.1	Protocoles de fabrication	132
5.5.1.1	Concept	132

5.5.1.2	La plasmaphérèse.....	136
5.5.1.3	Protocoles Curasan® et Friadent-Schütze®	138
5.5.1.4	« Platelet concentrate collection system » (PCCS) de 3I	138
5.5.1.5	Harvest SmartPreP®	139
5.5.2	Propriétés biologiques du PRP	141
5.5.3	Indications en chirurgie implantaire.....	143
5.5.3.1	Préservation de la crête alvéolaire après avulsion dentaire	143
5.5.3.1.1	Etudes animales	143
5.5.3.1.1.1	Etude de SUBA et coll. (2004) [141]	143
5.5.3.1.2	Etudes humaines	147
5.5.3.1.2.1	Etude de ANITUA (1999) [3].....	147
5.5.3.1.2.2	Etude de GARG (2000) [42].....	148
5.5.3.1.3	Conclusion	149
5.5.3.2	Augmentation de la crête alvéolaire	149
5.5.3.2.1	Etudes animales	149
5.5.3.2.1.1	Etude de FENNIS et coll. (2001) [36].....	149
5.5.3.2.1.2	Etude de JENSEN et coll. (2005) [60].....	152
5.5.3.2.1.3	Etude de GERARD et coll. (2006) [44].....	153
5.5.3.2.1.4	Etude de GERARD et coll. (2007) [45].....	155
5.5.3.2.2	Etudes humaines	157
5.5.3.2.2.1	Etude de MARX et coll. (1998) [90]	157
5.5.3.2.2.2	Etude de KASSOLIS et coll. (2000) [63].....	158
5.5.3.2.2.3	Etude de MANNAI (2006) [85]	159
5.5.3.2.3	Conclusion	161
5.5.3.3	Comblement de défauts péri-implantaires	162
5.5.3.3.1	Etudes animales	162
5.5.3.3.1.1	Etude de KIM et coll. (2002) [66]	162
5.5.3.3.1.2	Etude de ZECHNER et coll. (2003) [170].....	164
5.5.3.3.1.3	Etude de SANCHEZ et coll. (2005) [122].....	165
5.5.3.3.1.4	Etude de SANCHEZ et coll. (2005) [123].....	167
5.5.3.3.2	Conclusion	168

5.5.3.4	Elévation du plancher du sinus maxillaire.....	169
5.5.3.4.1	Etudes animales	169
5.5.3.4.1.1	Etude de FÜRST et coll. (2003) [41].....	169
5.5.3.4.1.2	Etude de JAKSE et coll. (2003) [59].....	171
5.5.3.4.1.3	Etude de BUTTERFIELD et coll. (2005) [16].....	172
5.5.3.4.1.4	Etude de KLONGNOI et coll. (2006) [69].....	174
5.5.3.4.1.5	Etude de KLONGNOI et coll. (2006) [68].....	177
5.5.3.4.2	Etudes humaines	179
5.5.3.4.2.1	Etude de KASSOLIS et coll. (2000) [63].....	179
5.5.3.4.2.2	Etude de FROUM (2002) [39].....	180
5.5.3.4.2.3	Etude de WILTFANG et coll. (2002) [163] [164]	182
5.5.3.4.2.4	Etude de RODRIGUEZ et coll. (2003) [116].....	184
5.5.3.4.2.5	Etude de RAGHOEBAR et coll. (2005) [113].....	185
5.5.3.4.2.6	Etude de CONSOLO et coll. (2007) [29].....	187
5.5.3.4.2.7	Etude de LINDEBOOM et coll. (2007) [79].....	189
5.5.3.4.3	Conclusion	192
5.5.3.5	Conclusions générales sur le PRP.....	193
5.6	Technique du PRF (Platelet Rich Fibrin)	196
5.6.1	Protocole de production.....	196
5.6.2	Effets biologiques du PRF	199
5.6.3	Indications en chirurgie implantaire	200
5.6.3.1	Etude de CHOUKROUN et coll. (2004) [25] [24].....	200
5.6.3.2	Conclusion	203
5.7	Aspects médico-légaux de l'utilisation du PRP et du PRF en France .	204
6	Conclusions générales	207
	Index des tableaux.....	204
	Index des illustrations.....	206
	Bibliographie.....	210



1^{ère} partie :

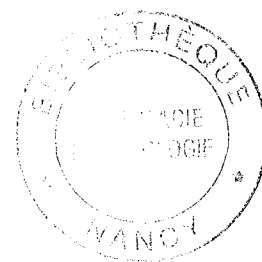
Introduction

1 Introduction

Les implants dentaires endo-osseux représentent à l'heure actuelle une approche thérapeutique des plus novatrices et des plus intéressantes en dentisterie. Ces implants sont utilisés dans une grande variété de cas mais leur mise en place est souvent compromise par une quantité insuffisante d'os dans la zone où ils doivent être implantés (largeur ou hauteur de la crête alvéolaire trop faible, proximité trop importante d'une structure anatomique telle que le sinus maxillaire ou le canal alvéolaire). Dans de telles situations, il est parfois nécessaire de procéder à des interventions chirurgicales afin d'accroître le volume osseux disponible avant la mise en place des implants.

Ces dernières années, les avancées dans la connaissance du fonctionnement des facteurs de croissance ont poussé les implantologistes à leur trouver des applications cliniques dans les cas de régénération osseuse.

De nombreuses études ont été menées sur les facteurs de croissance impliqués dans la régénération osseuse et sur deux de leurs applications cliniques en implantologie : la rhBMP-2 (*recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2*) et les concentrés plaquettaires. En se basant sur les études animales et humaines portant sur ces deux applications, il conviendra d'en analyser les effets sur la régénération osseuse et sur l'ostéointégration des implants et d'en dégager les indications, les contre-indications, les limites et les risques éventuels en chirurgie implantaire.



2ème partie :
Rappels sur la cicatrisation osseuse et
l'ostéointégration

2 Rappels sur la cicatrisation osseuse et l'ostéointégration

2.1 *La cicatrisation osseuse*

Les maladies parodontales, certaines maladies systémiques, les infections ou les tumeurs osseuses, les traumatismes ou les extractions dentaires peuvent être responsables d'un déficit osseux alvéolaire et poser alors un problème thérapeutique de reconstruction. La régénération de cet os alvéolaire peut être spontanée mais elle doit, pour être complète, faire appel à des techniques chirurgicales. Le succès de ces techniques est directement lié au strict respect des principes de la biologie osseuse et des étapes de la cicatrisation (réparation et régénération). [99]

2.1.1 Organisation du tissu osseux

Il existe deux types d'ossification :

- l'ossification endoconjonctive, au cours de laquelle le tissu conjonctif se transforme en os. Elle repose sur un mécanisme d'apposition.
 - L'ossification périostée est à l'origine des épiphyses des os longs.
 - L'ossification membraneuse (formation osseuse intra-membranaire) est à l'origine des os plats (maxillaire, mandibule, os de la voûte crânienne...).
- l'ossification endochondrale, qui se développe à partir d'un cartilage hyalin et autour de noyaux de calcification. Elle participe à la croissance osseuse de tous les autres os du squelette chez l'enfant. [99]

Le tissu osseux est composé de cellules, d'une matrice extracellulaire et de protéines solubles.



2.1.1.1 Cellules osseuses

2.1.1.1.1 Les cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Les CSM regroupent :

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

Elles sont localisées en grande partie dans la moelle osseuse, le périoste, les muscles, la peau, la graisse et les vaisseaux (les péricytes). Elles peuvent se différencier pour former différents tissus mésenchymateux, en présence de signaux dans leur environnement, tels que l'apport énergétique, des facteurs de croissance spécifiques, la vascularisation ou la stabilité mécanique. (Fig. 1)

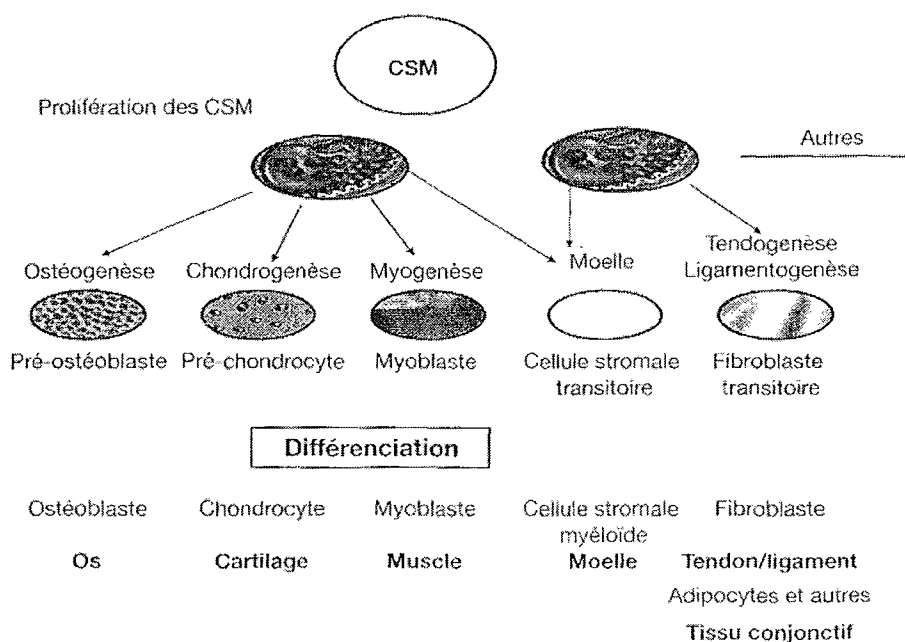


Figure 1 : Les cellules souches mésenchymateuses d'après SELL (2003) [99]

Pour se transformer en ostéoblastes, les CSM se différencient tout d'abord en cellules ostéoprogénitrices déterminées et en cellules ostéoprogénitrices inductibles (les préostéoblastes).

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

Les cellules ostéoprogénitrices inductibles, telles que les péricytes (cellules périvasculaires étoilées), arrivent sur le site de la plaie grâce au développement des capillaires. Ces péricytes peuvent devenir des ostéoblastes sous l'influence d'interactions endogènes avec les protéines de la morphogénèse osseuse (*BMP : bone morphogenetic proteins*). [99]

2.1.1.1.2 Les ostéoblastes

Ils sont localisés à la surface de l'os et se différencient en ostéocytes ou en cellules osseuses bordantes. Ils sont responsables de la formation osseuse car ils synthétisent la partie organique de la matrice extracellulaire (substance ostéoïde).

Ils sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance et ils contrôlent la minéralisation de la matrice extracellulaire. Ce sont des cellules très différenciées qui présentent peu de capacité de migration et de prolifération. [99]

2.1.1.1.3 Les ostéocytes

Ils sont localisés dans de petites cavités à l'intérieur de la matrice minérale osseuse et reliés entre eux par des canalicules. La vitalité de l'os est assurée par ce réseau de canalicules qui permet aux ostéocytes de communiquer entre eux via des « *gap junctions* » et de transmettre des signaux aux ostéoblastes et aux autres ostéocytes.

Les ostéocytes ne peuvent plus sécréter de matrice ni se diviser. [99]

2.1.1.1.4 Les ostéoclastes

Ce sont des cellules multinucléées (10 à 20 noyaux environ) qui forment des cavités et des tunnels dans le tissu osseux et participent à la résorption osseuse. Leur origine proviendrait de l'assemblage de monocytes qui dérivent des tissus hématopoïétiques de la moelle osseuse. [99] (Fig. 2)

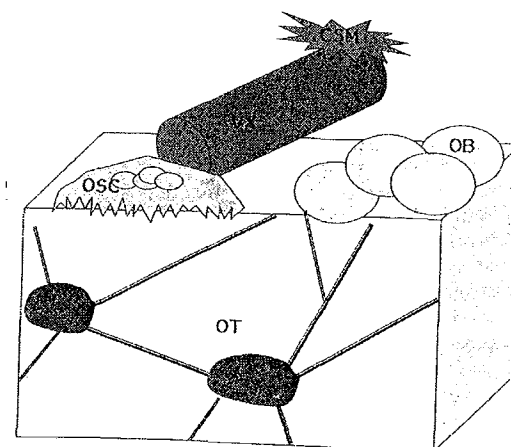


Figure 2 : Représentation schématique des différentes cellules osseuses : ostéocytes (OT), ostéoblastes (OB), cellules souches mésenchymateuses (CSM), ostéoclastes (OSC), vaisseaux sanguins (VX). [99]

2.1.1.2 Matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire organique osseuse représente environ 35 % du poids sec osseux.

Le collagène de type I représente plus de 90% de la matrice extracellulaire organique, les 10% restants étant constitués entre autres de protéines non collagéniques dont moins de 1% de facteurs de croissance enchâssés dans la matrice osseuse pendant l'ostéogénèse et qui participent au maintien de l'activité cellulaire pendant le processus de cicatrisation et de formation osseuse. (Tableau 1)

Protéines organiques du tissu osseux	%	Fonctions
Collagène de type I	90	Principale protéine, oriente les forces
Collagènes de type V, VIII, XII	<1	Associés au type I pour contrôler la structure des fibres de collagène
Ostéocalcine (Bone gla-protéine)	1,5	Liaison à l'hydroxyapatite
Ostéonectine	2,5	Liaison au calcium
Ostéopontine	0,2	Liaison au calcium et aux cellules
Bone sialoprotéine	1	Liaison au calcium et aux cellules
Thrombospondine	0,2	Liaison au calcium, à l'ostéonectine et aux cellules
PS-S1, Biglycane	1	Module l'organisation de la matrice
PS-S2, Décorine	0,2	Module la formation des fibres de collagène Liaison avec TGFβ et contrôle son activité
Facteurs de croissance osseux	<1	Régulation entre formation et résorption osseuse Initient la cicatrisation osseuse après un trauma osseux

Tableau 1 : Composés organiques dans le tissu osseux
(modifié par LIND. d'après SANDBERG) [70]

Elle assure un rôle de maintien des cellules au sein d'une maille de protéines extracellulaires. Elle joue aussi un rôle complexe et actif dans le métabolisme cellulaire et dans la régulation du comportement des cellules qui sont en contact avec elle.

La matrice extracellulaire inorganique osseuse, ou matrice minéralisée, correspond à 60-70 % de l'os sec. Elle contient environ 99 % du calcium, 85 % du phosphore et de 40 à 60 % du sodium et du magnésium présents dans l'organisme humain. [99]

2.1.1.3 Macrostructure osseuse

Selon l'agencement des éléments microscopiques, l'os peut être cortical (dense et compact) ou bien trabéculaire (spongieux).

L'os cortical est composé de lamelles très serrées les unes contre les autres, ne laissant apparaître aucune cavité. Il est, entre autres, composé d'un os particulier et complexe : l'os haversien. Son unité structurale est l'ostéon. Celui-ci est constitué d'un canal central (canal de Havers, dans lequel cheminent vaisseaux et nerfs), entouré de 4 à 20 lamelles minéralisées concentriques. Les ostéons sont orientés selon un axe de résistance biomécanique.

L'os spongieux ou trabéculaire se trouve à l'intérieur de l'os cortical. Macroscopiquement, les lamelles osseuses délimitent des espaces plus ou moins réguliers contenant de la moelle osseuse constituée d'adipocytes, de vaisseaux et de CSM. [99]

2.1.2 Physiologie osseuse

2.1.2.1 Le remodelage osseux

Le tissu osseux est renouvelé en permanence. Le modelage et le remodelage osseux sont fondés sur la résorption qui précède toujours l'apposition.

Sous l'action de stimuli mécaniques (contraintes, déformations), les cellules ostéoprogénitrices se différencient pour former le tissu osseux. Les ostéoblastes synthétisent un os immature (*woven bone*) qui, par la suite, est remodelé pour être progressivement remplacé par de l'os lamellaire.

Ce remodelage, qui permet à l'os de se renouveler, obéit à une séquence précise : activation par des facteurs systémiques (parathormone ou PTH, calcitriol, calcitonine) et locaux (facteurs de croissance et cytokines), résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes libérant des BMPs (*bone morphogenetic proteins*) et des facteurs de croissance

enchâssés dans la matrice organique de l'os. Après un certain délai (phase d'inversion ou de quiescence), ces facteurs de croissance stimulent les précurseurs ostéogéniques qui se différencient en ostéoblastes métaboliquement actifs. Cette phase de formation ostéoblastique va produire une nouvelle matrice (ostéoïde) qui, après une phase de maturation, se minéralise et subit à son tour un remodelage.

Il existe un couplage entre l'activation, la résorption, la formation et la minéralisation (ARFM) qui sont les phénomènes internes et n'entraînent pas de changement dans la taille et la forme de l'os. Ce cycle de remodelage est réalisé par un groupe de cellules appelé Unité Multicellulaire de Base (BMU) et dure environ 21 semaines. [70] (Fig. 3)

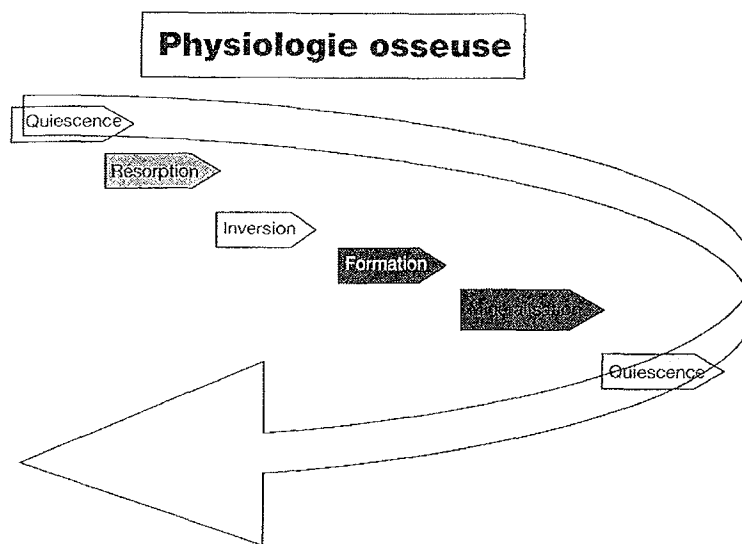


Figure 3 : Physiologie du remodelage osseux. [99]

2.1.2.2 Physiologie de la cicatrisation osseuse

Une lésion osseuse se consolide par la formation d'os normal régénéré grâce aux cellules souches.

La cicatrisation d'un tissu aboutit soit :

- à la réparation du tissu, qui restaure ce dernier sans obligatoirement obtenir sa structure ou sa fonction d'origine. Il en résulte un tissu cicatriciel ;
- à la régénération, qui est une réparation tissulaire qui aboutit à la formation d'un tissu en tous points identique à celui d'origine. Il en résulte un tissu néoformé.

La cicatrisation osseuse inclut régénération et réparation en fonction de la lésion.

2.1.2.2.1 Ostéogénèse, ostéoinduction et ostéoconduction

Trois mécanismes interviennent dans la cicatrisation osseuse : l'ostéogénèse, l'ostéoinduction et l'ostéoconduction.

L'ostéogénèse (ou ossification), représente l'ensemble des événements biochimiques et cellulaires aboutissant à la néoformation osseuse ou à la consolidation. Elle est caractérisée par l'engagement et la prolifération de cellules ostéoprogénitrices qui, après arrêt de la multiplication cellulaire, se différencient en ostéoblastes fonctionnels. Les ostéoblastes participent à l'ostéogénèse et les facteurs de croissance la favorisent.

L'ostéoinduction est une stimulation biochimique capable de produire de l'os même en situation ectopique. C'est le processus de stimulation de l'ostéogénèse. Les facteurs de croissance (TGF- β , etc...), les BMPs et les CSM favorisent ce phénomène. L'os autogène utilisé lors des greffes est ostéoinducteur car, pendant sa résorption, il relargue des BMPs et des facteurs de croissance.

L'ostéoconduction est représentée par une structure physique ou une matrice qui permet la progression de l'os. Les CSM sont en effet des cellules dites fixes et elles ne peuvent se déplacer que par conduction, c'est-à-dire *via* un guide. La porosité du « conducteur » naturel ou synthétique est un élément favorisant l'ostéoconduction. Les matériaux ostéoconducteurs sont nombreux : l'os autogène, les céramiques de phosphate de calcium (hydroxyapatite et phosphates de calcium), l'os bovin lyophilisé, les concentrés plaquettaires (PRP, PRF), l'hydroxyapatite résorbable d'origine bovine (Bio-Oss®), le sulfate de calcium, la fibrine lyophilisée (Tissucol®), l'os humain lyophilisé déminéralisé (*demineralized freeze-dried bone allograft*, ou DFDBA), les verres céramiques bioactifs (Perioglass®, Biogran®), les nouveaux états de surface ostéoconducteurs de certains implants...[99] [70]

2.1.2.2 Cicatrisation d'une plaie osseuse

Lorsqu'un os est lésé par suite d'un traumatisme, une multitude de cellules locales restaurent la forme et la fonction de l'os. Les ostéoblastes, cellules très différenciées, présentent peu de capacité de migration et de prolifération. Ainsi, pour permettre une formation osseuse dans un site, il faut qu'il y ait des CSM qui migrent sur le site et qui prolifèrent pour devenir des cellules ostéoprogénitrices déterminées. La différenciation et le développement des ostéoblastes à partir des cellules ostéoprogénitrices sont sous l'influence des BMPs, d'IGF (Insulin-like Growth Factor), de PDGF (Platelet Derived Growth Factor) et de FGF (Fibroblast Growth Factor). (**Fig. 4**) Parallèlement, les péricytes peuvent devenir des ostéoblastes sous l'influence d'une interaction endogène avec les BMPs. [99]

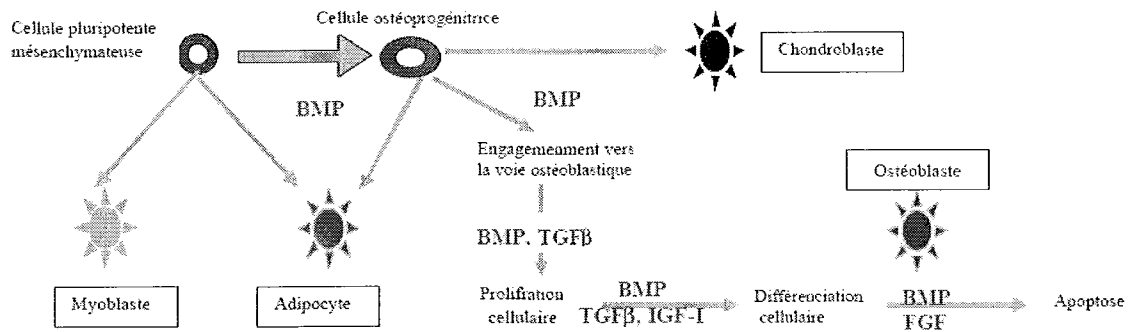


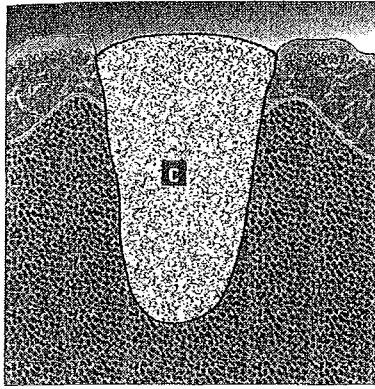
Figure 4 : Facteurs de croissance contrôlant l'ostéogénèse. [70]

2.1.2.2.3 Cicatrisation osseuse d'une alvéole d'extraction

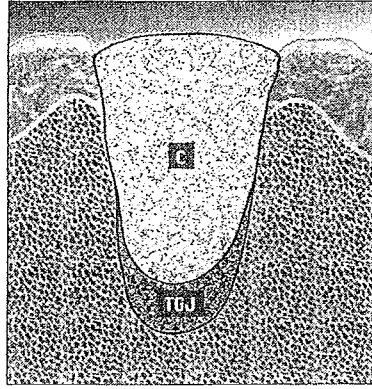
La cicatrisation d'une plaie osseuse inclut quatre phases :

- le caillot sanguin, l'hématome ;
- la détersion de la plaie, l'inflammation ;
- la formation tissulaire (restauration de la continuité anatomique) ;
- le modelage et le remodelage tissulaires (équilibre résorption/formation) pour aboutir à la forme, à la structure et à la résistance d'origine.

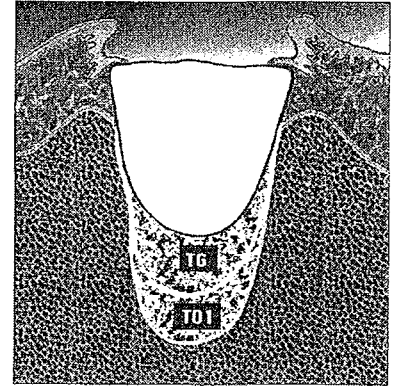
Les mécanismes de la cicatrisation osseuse sont éclairés par l'étude des phénomènes qui interviennent lors de la fermeture d'une alvéole après une extraction dentaire. (Fig. 5) [99]



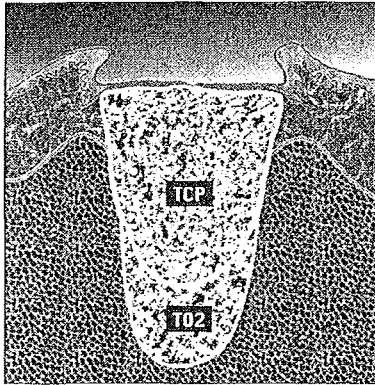
a. J1 : hématome, présence de sang et d'un caillot sanguin (C) (agrégat plaquettaire). L'hypoxie (pH acide), au sein de cet hématome, va attirer les macrophages par un gradient de pression d'oxygène. Des facteurs de croissance tels que PDGF, TGF- β 1, VEGF, IGF-I sont alors largués par les plaquettes présentes.



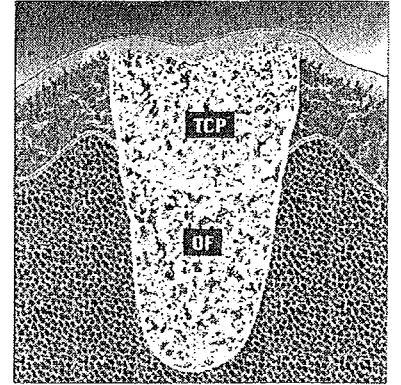
b. J3 : migration des cellules inflammatoires dans le caillot (C). Présence de cytokines. Début de déterision de la plaie. Mitogenèse des fibroblastes et tissu de granulation jeune (TGJ).



c. J7 : revascularisation par des néovaisseaux qui pénètrent le caillot. Migration des cellules souches mésenchymateuses de l'hôte. Mitogenèse des cellules ostéoprogénitrices et formation d'un tissu ostéode (TO1). Des ostéoclastes sont visibles sur les parois alvéolaires. Production d'un tissu de granulation vascularisé (TG). Début de prolifération de l'épithélium en périphérie.



d. J21 : ré-oxygénation du site (pH neutre). La revascularisation est terminée. La matrice de collagène est totalement formée. Remplacement graduel du tissu de granulation par un tissu conjonctif provisoire (TCP). Résorption de la nécrose. Prolifération des ostéoblastes sur le site. Migration des ostéoblastes sur la matrice collagénique (TO2). Le tissu de recouvrement épithélio-conjonctif est complètement cicatrisé.



e. J60 : l'alvéole est remplie par de la moelle osseuse et de l'os fibrillaire (OF) ou primaire.

Figure 5 : Fermeture d'une alvéole d'extraction dentaire, d'après LANG et coll. (2003). [99]

2.2 *L'ostéointégration*

2.2.1 La fibrointégration

L'interposition de tissu fibreux conjonctif, ou fibrointégration de l'implant, concept classique des années 1970 à 1980 ne permettait pas une prévision du succès de l'implant, bien qu'on pensât qu'il s'agissait d'un « ligament péri-implantaire ».

L'ensemble des résultats d'implants fibrointégrés montre une moyenne de 70% de succès à la mandibule et de 40% de succès au maxillaire après 15 ans, moyenne très variable selon les auteurs et avec des critères de succès mal définis. La plupart des courbes statistiques montrent une perte progressive des implants avec le temps, rapide au maxillaire, plus lente à la mandibule, permettant de conclure à la perte inexorable de l'implant, que ce soit à court, moyen ou long terme.

En effet, le tissu fibreux interposé entre l'os et l'implant montre une orientation générale de ses fibres parallèle aux surfaces de l'os et de l'implant, contrairement à un desmodonte qui est perpendiculaire aux surfaces osseuse et dentaire. Un tel type de tissu évoque plutôt une membrane d'interposition pathologique à l'avenir imprévisible. Si cette structure reste parfois stable au contact d'un os dense et bien organisé, elle est susceptible, sous l'effet de facteurs mal connus, d'augmenter d'épaisseur. Cette augmentation se fait aux dépens de l'os, entraînant une ostéolyse péri-implantaire, plus ou moins bien définie par la radiographie rétro-alvéolaire. Cette ostéolyse entraîne l'apparition de phénomènes inflammatoires obligeant à la dépose de l'implant. [8]

2.2.2 L'ostéointégration

Le concept apporté par BRÄNEMARK se base sur un principe différent qui est la nécessité d'avoir un contact direct entre l'os et l'implant pour obtenir des bons résultats à très long terme. Ce concept, appelé ostéointégration, repose sur un certain nombre de points fondamentaux qui permettent l'obtention de succès prévisibles.

En 1986, ALBREKTSSON définit les critères de succès d'un implant :

- l'implant doit être immobile quand il est testé cliniquement.
- on ne doit pas mettre en évidence de zones radio-claires autour de l'implant à partir de l'examen de radiographies rétro-alvéolaires sans distorsion.
- la perte osseuse doit être inférieure à 0,2 mm par an après la première année de mise en fonction de l'implant.
- l'implant ne doit pas montrer de signes ou de symptômes persistants ou irréversibles de douleurs, d'infection, de nécrose, de paresthésie ou d'effraction du canal mandibulaire inférieur.

Les études cliniques de BRÄNEMARK et ADELL (1981), basées sur ces critères montrent, après 15 ans, 81% de succès au maxillaire et 91% à la mandibule. Ce résultat est obtenu dès la première année et il est ensuite stable dans le temps. En effet, les auteurs montrent au maxillaire 84% de succès après 1 an et 81% à 15 ans, soit 3% d'échec en 14 ans. À la mandibule, il existe 91% de succès après 1 an et 91% après 15 ans. Avec l'ostéointégration, le succès ou l'échec se décident la première année, ensuite les résultats sont remarquablement stables dans le temps, à l'inverse des implants fibro-intégrés. (Fig. 6 et 7)

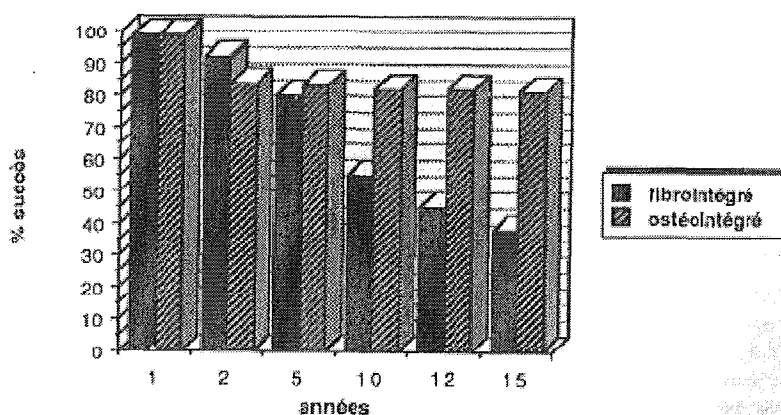


Figure 6 : Comparaison des résultats au maxillaire entre des implants fibro-intégrés et des implants ostéointégrés après 15 ans. [8]

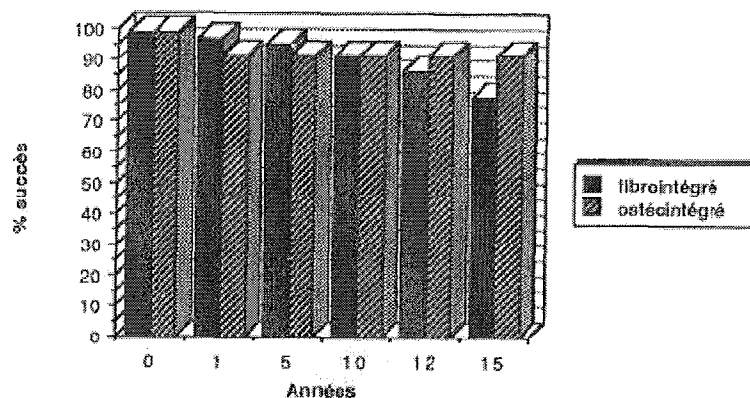


Figure 7 : Comparaison des résultats à la mandibule entre des implants fibro-intégrés et des implants ostéointégrés après 15 ans. [8]

Les études histologiques permettent de mieux comprendre le principe d'ostéointégration et sa viabilité. Elles montrent, au grossissement du microscope optique, un contact direct entre l'os et l'implant. Une fois ce contact obtenu, et sous l'effet de contraintes occlusales physiologiques, l'os se remanie, orientant ses trabécules, augmentant sa charge calcique, mais sans aucune transformation fibreuse. Ainsi, et à l'inverse de l'interposition fibreuse qui n'a aucune fiabilité à terme, le contact direct os-implant, une fois obtenu, permet une prévision du succès de l'implant et son maintien à long terme.

Le principe de l'ostéointégration repose sur un certain nombre de conditions que doivent remplir à la fois l'implant et les techniques chirurgicales de sa mise en place. En effet, l'ostéointégration dépend :

- de la biocompatibilité du matériau ;
- du dessin de l'implant, qui doit permettre un contact intime immédiat avec l'os et une bonne répartition des contraintes ;
- de l'état de surface du matériau, qui doit autoriser des réactions positives des tissus environnants ;
- de la technique chirurgicale qui ne doit pas traumatiser l'os de manière irréversible ;
- des conditions de mise en charge.

Le seul contrôle correct de l'ostéointégration est histologique, démontrant le contact direct entre l'os et l'implant, et l'absence de tissu fibreux conjonctif sur plus de 10% de la surface de l'implant. Ces contrôles sont évidemment impossibles à réaliser sur des patients, surtout sur des implants semblant correctement ostéointégrés. Les vérifications de l'ostéointégration sont donc radiographiques et cliniques.

La radiographie rétro-alvéolaire ne doit pas montrer d'espace radioclaire entre l'os et l'implant, car il traduirait la présence de tissu fibreux à l'interface.

Cliniquement, l'implant doit être contrôlé lors de sa mise en fonction. Son ostéointégration est alors contrôlée par percussion à l'aide d'un instrument mécanique. Le son rendu doit être clair, métallique, traduisant une apposition osseuse correcte. Lorsque l'implant n'est pas intégré, le son est mat, « mou ». L'implant doit également être totalement immobile. A tous les stades du traitement, le silence clinique est la règle lorsqu'un implant est correctement ostéointégré. La présence de douleurs à la pression, même sans mobilité particulière, traduit la fibro-intégration. [8]

3^{ème} partie :

Généralités sur les facteurs de croissance

3 Généralités sur les facteurs de croissance

3.1 Aspects fondamentaux des mécanismes d'action des facteurs de croissance sur la cicatrisation et le remodelage du tissu osseux

3.1.1 Cytokines et facteurs de croissance

Les connaissances sur la biologie cellulaire du tissu osseux ont fait des avancées considérables ces dernières années. Il est établi que des relations importantes existent entre le système hématolymphopoïétique et l'os. Les deux types de cellules osseuses, les ostéoclastes et les ostéoblastes, proviennent en effet respectivement des cellules souches hématopoïétiques et des cellules stromales de la moelle osseuse. Les cytokines produites dans le micro-environnement participent au remodelage osseux en régulant la différenciation et l'activité de ces cellules osseuses. Le turn-over osseux est également régulé par des interactions complexes entre les hormones spécifiques, les facteurs de croissance, dont la synthèse se fait au niveau local, et les cellules osseuses.

Les cytokines sont des polypeptides ou glycoprotéines du langage biochimique intracellulaire et extracellulaire. Leur masse moléculaire n'excède pas 50 kDa. Elles sont produites temporairement et à la suite de certaines situations, par plusieurs types cellulaires :

- des cellules du système immunitaire : lymphocytes T et B, macrophages, neutrophiles, mastocytes, éosinophiles et plaquettes ;
- des cellules endocrines telles que celles de l'adéno-hypophyse, les cellules placentaires, les ovocytes ;
- d'autres cellules : musculaires lisses, fibroblastes, astrocytes.

Elles agissent de façon coordonnée sur l'hématopoïèse, la réponse immunitaire, les mécanismes de défense anti-infectieuse, l'immunité anti-tumorale et la physiologie osseuse.

Elles sont extrêmement efficaces et agissent à des concentrations femtomolaires (10^{-15} mol/mL)

Elles ont une demi-vie très courte et sont rapidement dégradées.

Certaines sont impliquées dans les pathologies chroniques (et en particulier dans la maladie parodontale) ou dans la gestion du remodelage osseux. Elles tracent un réseau complexe de régulations de l'ostéoclastogenèse.

Elles jouent un rôle fondamental dans les communications intercellulaires en se fixant à un petit nombre de récepteurs à la surface des cellules pour lesquelles elles ont une grande affinité. Elles se rapprochent d'un langage biochimique grâce auquel les cellules prennent connaissance de la présence de leurs voisines et de leur appartenance à un tissu. Lorsqu'une cytokine stimule une cellule, elle peut l'orienter vers la mitose aussi bien que vers l'apoptose. Les cytokines ne sont que les mots du langage cellulaire. Sans coordination, elles peuvent dire tout et son contraire. Dans une telle situation, les informations matricielles demeurent un référentiel incontournable : lorsque les cytokines sont incohérentes, la cellule prend ses ordres dans la matrice qui la soutient. [35]

Les cytokines ont une activité surtout locale (selon la localisation de la cellule cible, elles peuvent avoir une action endocrine, paracrine, autocrine ou intracrine), pléiotrophique (détermination par un seul gène de caractères multiples en apparence indépendants les uns des autres), et redondante (l'induction d'une même réponse cellulaire peut être obtenue avec différentes cytokines se fixant chacune sur son récepteur spécifique), en réponse à un signal activateur, induisant souvent d'autres cytokines par un effet de cascade.

Les cytokines sont classées en cytokines à large spectre (en majorité des facteurs de croissance) et cytokines à spectre spécifique (monokines et lymphokines). [70][98]

Les facteurs de croissance sont des protéines capables d'induire la multiplication et la différenciation d'une cellule. Ce sont des peptides naturels de poids moléculaire peu élevé (de 6 à 30 kDa).

Les facteurs de croissance polypeptidiques et les protéines morphogénétiques sont impliqués dans les mécanismes de réparation et de régénération tissulaires. Pour ce faire, ils ont une action sur plusieurs événements tels que la régulation des mitoses, la différenciation

cellulaire, le chimiotactisme et la synthèse matricielle. Certains facteurs de croissance ont donc un réel potentiel dans la modulation de la cicatrisation. Ils agissent sur la croissance cellulaire et sur le taux de production de la matrice extracellulaire en contrôlant le phénotype cellulaire, permettant la différenciation des cellules souches indifférenciées en cellules différenciées. Ils sont généralement issus d'une molécule précurseur et sont activés par clivage. Leur mode de diffusion est le plus souvent paracrine (la production des facteurs de croissance par un type cellulaire influence la fonction d'un autre type cellulaire) et/ou autocrine (quand les cellules qui produisent les facteurs de croissance sont influencées par ces derniers). (Fig. 8) On ne les retrouve pas dans le sang circulant et ils n'ont pas d'effet endocrine. [70][98]



Figure 8 : Modes de diffusion des facteurs de croissance [70]

Dans le cadre des thérapeutiques de régénération osseuse, on regroupe sous l'appellation « facteurs de croissance » l'ensemble des molécules solubles, injectées seules ou délivrées par un biomatériau, ayant pour but de :

- stimuler la division cellulaire des cellules voisines, afin qu'elles comblent le défaut osseux ;
- encourager la différenciation de cellules souches de manière spécifique ;
- stimuler l'angiogénèse ;
- servir de facteurs chimiotactiques pour certaines cellules spécifiques.

Toutes les cellules qui se succèdent au cours du phénomène cicatriciel sécrètent de nouveaux facteurs de croissance identiques ou différents, entretenant alors la cascade biochimique nécessaire à la régénération tissulaire. [33]

3.1.2 Mécanismes d'action des facteurs de croissance

Les facteurs de croissance agissent en se fixant sur les récepteurs membranaires spécifiques (récepteurs tyrosine kinase ou sérine-thréonine kinase) des cellules cibles, déclanchant, par l'intermédiaire d'une cascade de réactions, la stimulation de messagers intracellulaires qui migrent dans le noyau où ils activent par phosphorylation des facteurs transcriptionnels qui engendrent des réponses différentes sur le noyau des différentes cellules cibles. (Fig. 9) [70]

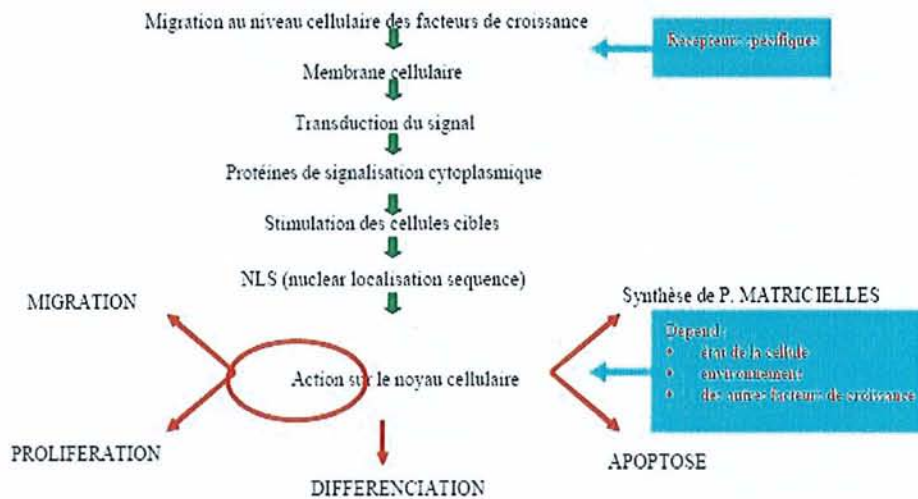


Figure 9 : Schéma simplifié des mécanismes d'action des facteurs de croissance sur la cellule [70]

Ces réponses dépendent de l'état de la cellule, de son environnement et des autres facteurs de croissance.

Les facteurs de croissance n'agissent qu'à des doses nano-moléculaires et interviennent sur la prolifération cellulaire par l'augmentation ou la diminution de la production des récepteurs, le changement de leur affinité pour le ligand ou même l'internalisation par endocytose après la liaison du ligand.

Ils agissent sur la prolifération cellulaire en stimulant la division cellulaire des cellules voisines. On distingue alors 2 catégories de facteurs de croissance :

- les « facteurs de compétence », rendant les cellules compétentes pour la mitose (passage de la phase de quiescence G_0 à la phase G_1 de début de cycle)
- les « facteurs de progression », nécessaires pour induire cette mitose (passage de la phase G_1 à la phase S de synthèse de l'ADN). (Fig. 10)

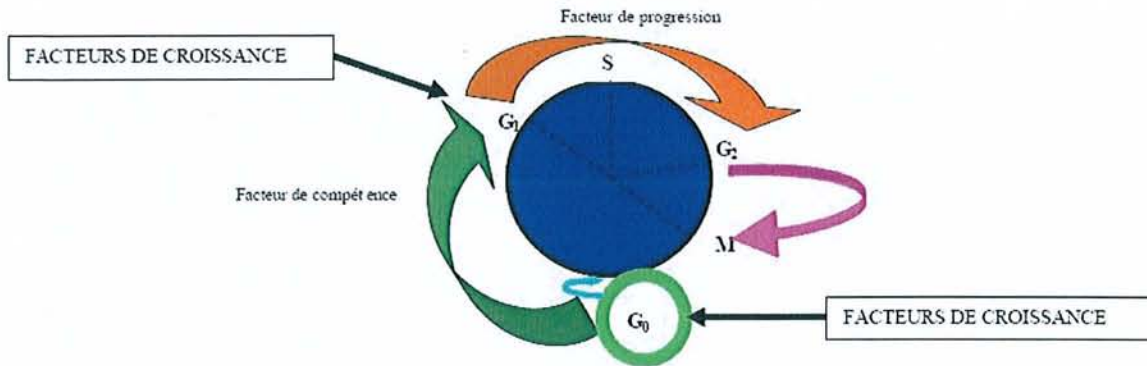


Figure 10 : Cycle cellulaire (schéma d'après HARTWEEL)

G_0 : repos ; G_1 : repos apparent ; G_2 : repos apparent avec ADN double ; S : synthèse d'ADN ;
 M : mitose [70]

Ils contribuent à la stimulation de la différenciation cellulaire et aux fonctions métaboliques de la cellule. Ces effets font des facteurs de croissance des agents essentiels dans le développement embryonnaire, la croissance et la différenciation des tissus, la cicatrisation des blessures et même les altérations pathologiques. [70] [33]

3.1.3 Action des facteurs de croissance sur la cicatrisation osseuse

L'os peut se réparer spontanément à condition que la lésion soit de petite taille. L'agression du tissu osseux déclenche un processus réactionnel inflammatoire aigu simultanément à une hémostase spontanée qui permet l'interruption du saignement et la formation d'un caillot sanguin. Cet ensemble de phénomènes réactionnels se trouve sous la dépendance de facteurs locaux (inhibiteurs, cytokines, facteurs de croissance), de facteurs généraux (âge, facteurs nutritionnels, facteurs hormonaux) et de facteurs tissulaires (vascularisation, détersion, absence d'infection, immobilisation).

Le caillot sanguin qui apparaît pendant la phase d'hémostase contient des plaquettes sanguines qui libèrent des facteurs de croissance comme le *platelet derived growth factor* (PDGF), le *transforming growth factor β* (TGF β), l'*insuline-like growth factor-1* (IGF-1), l'*epidermal growth factor* (EGF). Ceux-ci vont stimuler l'angiogénèse et initier la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en cellules ostéoprogénitrices qui vont s'engager vers la voie ostéoblastique.

Les macrophages interviennent comme régulateurs de la phase inflammatoire tardive dont la fonction est aussi bien la détersion des plaies que la sécrétion de cytokines comme l'*interleukine-1* (IL-1) et le *tumor necrosis factor α* (TNF α), nécessaires à la stimulation de la phase de réparation. TNF α apparaît être un facteur angiogénique majeur alors que l'IL-1 stimule l'activité ostéoclastique et intervient sur l'apoptose.

D'autres facteurs de croissance sécrétés par les granules α des plaquettes sanguines exercent une action chimiotactique sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins péri-lésionnels qui vont initier un processus d'angiogénèse. En effet, le développement d'un réseau vasculaire fonctionnel requiert la coordination des différents types de signaux échangés entre les cellules par l'intermédiaire de facteurs de croissance angiogéniques dont les principaux sont les *vascular endothelial growth factors* (VEGFs), les *fibroblast growth factors* (FGFs) et les angiopoïétines. Cette néo-vascularisation permet d'apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires à la reconstitution des tissus lésés.

La phase de cicatrisation osseuse qui s'ensuit aboutit soit à une « *restitutio ad integrum* » de l'os traumatisé, soit à une cicatrisation fibreuse. L'absence de consolidation est souvent due à la formation d'un mélange de tissus fibreux et osseux ne permettant pas la restauration de la continuité osseuse.

Cette cicatrisation dépend aussi des échanges intercellulaires au niveau des surfaces endostées et périostées de la lésion. Les facteurs de croissance contribuent au recrutement, à la prolifération et à la différenciation des cellules osseuses en intervenant dès les premières phases de la réparation. TGF β , sécrété à partir des plaquettes du caillot sanguin, va stimuler la prolifération des cellules ostéoprogénitrices qui vont s'engager vers la voie ostéoblastique. Ces cellules peuvent provenir du périoste et de la moelle osseuse. Enfin, les cellules des capillaires invasifs comme les péricytes et les cellules endothéliales joueraient un rôle important dans l'origine des cellules ostéoprogénitrices.

Les surfaces endostées et périostées sont recouvertes de cellules souches mésenchymateuses, enchâssées pendant l'ostéogénèse, qui peuvent être stimulées très tôt (après 2 jours). Durant le remodelage osseux, sous l'action de facteurs ostéorésorbants (PTH, Vitamine D, Prostaglandine E2), les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui adhèrent à la matrice osseuse. La résorption ostéoclastique terminée (certainement avec la participation des TGF β s), les ostéoclastes disparaissent par apoptose et la matrice osseuse résorbée libère des facteurs de croissance à potentialité inductrice comme les BMPs qui induisent la différenciation des cellules souches, tandis que d'autres, comme les IGFs, stimulent la prolifération de cellules ostéoprogénitrices vers les bords périostés de la lésion.

Ces cellules prolifèrent et se différencient pour engendrer une réponse cicatricielle. Les ostéoblastes actifs migrent vers le site lésionnel et synthétisent une nouvelle matrice osseuse encore non minéralisée (tissu ostéoïde) qui, après de nombreux remaniements biochimiques, se minéralise. D'autres facteurs de croissance, provenant du trauma, sont sécrétés par les ostéoblastes par mode autocrine et contribuent à maintenir l'activité ostéoblastique.

L'ensemble de ces phénomènes engendre la formation sur le site cicatriciel d'un nouveau tissu osseux immature (*woven bone*) qui sera remodelé et remplacé par l'os lamellaire (*lamellar bone*).

Des défauts trop importants peuvent être comblés par des greffes osseuses autogènes, allogènes ou par des matériaux de substitution osseux. L'apport d'un greffon d'os autogène va développer l'ostéoformation en intervenant sur les processus biochimiques naturels en initiant et en maintenant la formation osseuse pendant la réponse cicatricielle. Les cellules du site receveur vont proliférer sur la trame collagénique du greffon (ostéogénèse) et provoquer un remodelage osseux qui aboutit à la formation d'un nouvel os. Une partie du greffon va disparaître après avoir servi de guide (ostéoconduction) tandis que l'autre partie va se comporter en ostéoinducteur.

Le greffon, quand il est placé dans un lit receveur suffisamment vascularisé pour apporter les nutriments et l'oxygène nécessaires à la survie des cellules, va être colonisé par les capillaires du site receveur. A l'intérieur du greffon, PDGF et TGF β , libérés des plaquettes enchâssées dans le caillot sanguin, initient une néo-vascularisation et stimulent la prolifération des cellules ostéocompétentes du greffon. Après trois jours, les capillaires péri-lésionnels échafaudent un treillis vasculaire qui pénètre dans le greffon. Les cellules souches et les ostéoblastes du greffon, sous l'action de PDGF et TGF β , prolifèrent et synthétisent une nouvelle matrice osseuse. PDGF stimule la mitose des cellules souches de la moelle osseuse et des ostéoblastes endostés et induit leur prolifération. TGF β initie la prolifération et la différenciation des préostéoblastes en ostéoblastes matures mais aussi des fibroblastes. Les ostéoblastes vont synthétiser la matrice osseuse et les fibroblastes, la matrice de collagène. Les macrophages sont attirés vers le greffon, par l'action de PDGF et par une différence de gradient chimique entre le greffon et les tissus environnants, et jouent un rôle de régulateur de la phase inflammatoire en libérant des facteurs de croissance. Quand l'activité de PDGF diminue, il est remplacé par MDGF (*macrophage-derived growth factor*) et par les facteurs de croissance angiogéniques qui sont aussi libérés par les plaquettes.

Aux environs de la deuxième semaine, les capillaires ont envahi le greffon et les ostéoblastes produisent, par mode autocrine, TGF β qui entretient le processus de cicatrisation et participe à la formation d'un nouvel os immature qui sera remodelé et remplacé par de l'os lamellaire. [70]

Si on apporte artificiellement des facteurs de croissance dans une zone de réparation osseuse, les facteurs de croissance démontrent des propriétés d'ostéoinduction, d'ostéoconduction et d'ostéotransduction. (Fig. 11)

La capacité d'ostéo-induction d'un facteur de croissance est :

- suggérée, *in vitro*, par l'augmentation du métabolisme, le recrutement ou la promotion de cellules différenciées (ostéoblastes), ou indifférenciées (mésenchymateuses) ;
- confirmée, *in vivo*, chez l'animal de 2 manières :
 - par la formation d'os au niveau de défauts osseux dits de taille critique, c'est-à-dire incapables de se régénérer intrinsèquement, ou au niveau d'un tissu d'origine mésenchymateuse non minéralisé (calcifications ectopiques).
 - par l'accélération du comblement osseux, dans des chambres de croissance, autour d'implants ou de défauts artificiels ;
- validée chez l'homme :
 - d'une part, par la biocompatibilité du facteur et son innocuité d'utilisation,
 - d'autre part, par son aptitude à traiter les séquelles chirurgicales de pathologies du tissu osseux ou à permettre ultérieurement la pose d'implants endo-osseux.

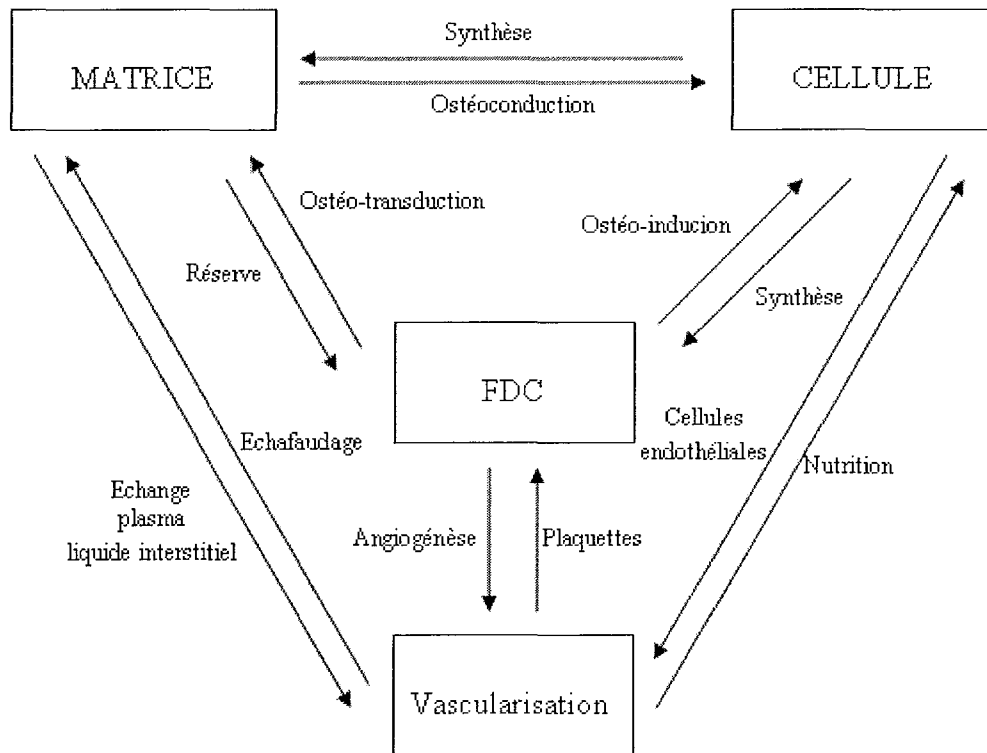


Figure 11 : Relations entre les différents acteurs de la régénération osseuse [33]

On ne peut pas parler des facteurs de croissance sans évoquer les recherches actives réalisées conjointement sur les matrices, qui constituent le support nécessaire à leur diffusion *in situ*. La matrice joue un rôle d'ostéoconducteur (elle constitue un échafaudage à la structure et aux propriétés physiques et chimiques idéales pour le développement cellulaire).

Le but à atteindre étant une régénération tissulaire, celle-ci n'est obtenue qu'une fois la matrice totalement résorbée et remplacée par de l'os néoformé : c'est l'ostéotransduction. [33]

3.2 Intérêt des facteurs de croissance en chirurgie implantaire

Les résultats des thérapeutiques de régénération osseuse sont assez imprévisibles. C'est pourquoi des recherches ont été menées sur les processus moléculaires de la cicatrisation et sur l'utilisation éventuelle des facteurs de croissance pour promouvoir la régénération tissulaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, les facteurs de croissance sont des régulateurs clés des processus de réparation des plaies pour tous les tissus du corps, y compris l'os alvéolaire. [117]

Les facteurs de croissance principaux impliqués dans la régénération de l'os alvéolaire sont les suivants :

- IGF
- PDGF
- TGF- β
- FGF
- PD-ECGF
- EGF
- BMP

Jusqu'à il y a peu, seules de très petites quantités de la plupart des facteurs de croissance étaient disponibles pour étude. Mais, aujourd'hui, les gènes de plusieurs de ces facteurs de croissance sont clonés et la technique de l'ADN recombinant permet de les obtenir en quantités utilisables.

3.2.1 IGFs (Insulin-like Growth Factors)

Les IGFs sont des facteurs de croissance dont les gènes, les structures tridimensionnelles et les modes d'action sont proches de l'insuline. Ils sont décelables dans les tissus fœtaux dès le 4^{ème} mois de gestation. [70]

Il en existe 2 types : IGF-I et IGF-II, qui ont le même fonctionnement mais sont régulés différemment.

Ils sont produits par le foie et circulent dans le système vasculaire. De grandes quantités d'IGF-I et II inactifs sont également retrouvées dans l'os. [117]

3.2.1.1 Structure moléculaire

Bien qu'ayant des structures moléculaires biologiquement similaires, les IGF's existent sous 2 isoformes : IGF-I et IGF-II, composées respectivement de polypeptides de 70 et 67 acides aminés.

IGF-I possède un poids moléculaire de 7,6 KDa et IGF-II de 7,4 KDa.

IGF-I est 10 à 20 fois moins abondant que IGF-II dans la matrice osseuse [70], mais des études suggèrent qu'IGF-I est 4 à 7 fois plus puissant qu'IGF-II dans la stimulation de la formation osseuse. [1]

3.2.1.2 Action des IGFs

IGF-I et IGF-II stimulent la prolifération des ostéoblastes qui va augmenter le nombre de cellules capables de synthétiser la matrice osseuse et d'accroître la masse osseuse en augmentant la production de collagène.

Contrairement aux autres facteurs de croissance, les IGFs interviennent sur le métabolisme et la croissance en agissant sur de nombreux types de tissus et de cellules.

Les IGFs ont une action endocrine mais aussi paracrine ou autocrine.

La production des IGFs semble dépendre de la PTH et de l'hormone de croissance (GH).

Les IGFs régulent la croissance et la différenciation des pré-chondroblastes dans la croissance endochondrale et la croissance des tissus somatiques.

IGF-I stimule non seulement la prolifération des précurseurs des ostéoblastes mais augmente également la formation de la matrice par les ostéoblastes matures. Il accroît aussi la synthèse de collagène de type I et des protéines non collagéniques. De plus, IGF-I inhibe la dégradation de collagène via l'inhibition de l'expression de la collagénase par les ostéoblastes. La synthèse d'IGF-I est la plus forte au niveau des ostéoblastes impliqués de façon active dans le remodelage osseux ou lors de la réparation de fracture.

Les effets anaboliques de la PTH s'expliquent par la stimulation de la production d'IGF-I.

Les glucocorticoïdes diminuent la synthèse d'IGF-I.

La biodisponibilité de IGF-I au niveau osseux est déterminée par l'action des IGFBPs (*insuline-like growth factors binding proteins*). L'IGFBP2 inhibe l'action des IGF-I sur la réplication et la synthèse de la matrice osseuse. Le stade de la différenciation de l'ostéoblaste est un déterminant majeur de la sécrétion des IGFBPs. L'IGFBP2 et l'IGFBP5 ont une sécrétion maximale avec prolifération des pré-ostéoblastes alors que l'IGFBP3, l'IGFBP4 et l'IGFBP6 interviennent sur les ostéoblastes matures. [70]

3.2.1.2.1 Etudes *in vitro*

Auteurs	Année	Résultats
PFEILSCHIFTER J. et coll. [112]	1990	L'association d'IGF-I, du PDGF et du FGF- β 1 augmente l'apposition de matrice osseuse bien plus qu'aucun de ces facteurs ne le fait individuellement.
GIANNOBILE W.V. et coll. [48]	1994	IGF-I augmente la mitogénèse des ostéoblastes de façon significative quand il est combiné avec le PDGF, le TGF- β 1 et l'EGF.
O'CONNOR R. [107]	1998	Les IGFs sont de puissants mitogènes pour différents types cellulaires lorsqu'ils agissent avec le PDGF et l'EGF.
BAKER N.L. et coll. [5]	1999	L'IGF-I a un effet chimiotactique sur les ostéoblastes en culture quelle que soit la dose alors que l'IGF-II n'agit qu'à de faibles concentrations.
STRAYHORN C.L. et coll. [140]	1999	L'IGF-I interviendrait sur la différenciation en augmentant l'expression des sialoprotéines osseuses et des ostéopontines.

Tableau 2 : Résultats des études sur le rôle de l'IGF sur le tissu osseux réalisées *in vitro*. [70].

Des études ont mis l'accent sur son activité en combinaison avec d'autres facteurs de croissance.

La recherche la plus prometteuse concerne l'association d'IGF-I et de PDGF qui apparaissent agir de manière synergique. Quelques données suggèrent que PDGF peut augmenter l'expression de récepteurs à IGF-I [1] et que les cellules osseuses stimulées par PDGF régulent à la baisse l'expression du gène IGF-I [7] et les taux de protéines qui en résultent [17]. Ainsi, associer PDGF avec IGF-I exogène peut potentialiser sa réponse métabolique.

3.2.1.2.2 Etudes *in vivo*

Auteurs	Année	Animal	Résultats
LYNCH S.E. et coll. [83]	1991	Chien beagle	En implantologie, l'association des IGF-I, TGF- β et BMPs augmente la formation osseuse autour des implants. La combinaison IGF-I/PDGF-bb montre une augmentation osseuse autour des implants et un accroissement de la moyenne de contacts osseux des implants placés dans des alvéoles déshabitées.
BECKER W. et coll. [7]	1992	Chien	L'IGF-I et le PDGF utilisés avec une membrane non résorbable (ePTFE) dans les régénérations osseuses guidées dans des sites récents d'extraction ont montré une élévation du contact os/implant.
GIANNOBILE W.V. et coll. [46]	1994	Chien et singe	IGF-I a par lui-même un faible effet sur la régénération parodontale.
GIANNOBILE W.V. et coll. [47]	1996	Singe	IGF-I a par lui-même un faible effet sur la régénération parodontale.
LINKHART T.A. et coll. [80] (Revue de littérature)	1996	-	L'IGF-I est régulé par la réponse du tissu inflammatoire durant la réparation d'une fracture. L'IL-1 accroît la production des IGFs.
STEFANI C.M. et coll. [138]	2000	Chien	La combinaison IGF-I/PDGF montre une augmentation osseuse autour des implants et un accroissement de la moyenne de contacts osseux des implants placés dans des alvéoles déshabitées.

Tableau 3 : Résultats des études sur le rôle de l'IGF sur le tissu osseux réalisées *in vivo*. [70].

3.2.2 PDGF (Platelet Derived Growth Factor)

C'est le facteur de croissance le plus étudié. On retrouve plusieurs sources cellulaires de PDGF sur le site de cicatrisation : les plaquettes, les macrophages activés, la matrice osseuse...

3.2.2.1 *Structure moléculaire*

C'est une glycoprotéine de poids moléculaire de 30 KDa qui existe sous 3 isoformes donnant 2 homodimères (PDGF-aa et PDGF-bb) et un hétérodimère (PDGF-ab). Les ostéoblastes expriment les gènes codant les PDGF a et b et, par voie de conséquence, ont la potentialité de synthétiser toutes les isoformes de PDGF. PDGF-aa est sécrété par les cellules de la lignée ostéoblastique alors que PDGF-bb et PDGF-ab sont libérés par les granules α après l'activation des plaquettes.

3.2.2.2 *Action du PDGF*

PDGF joue un rôle important dans le développement des différents tissus et organes dans la croissance embryonnaire et intervient sur l'induction mésodermique et les interactions épithélio-mésenchymateuses durant l'organogenèse.

PDGF stimule les cellules cibles en se fixant sur les récepteurs membranaires de type tyrosine-kinase, entraînant une cascade d'évènements qui conduit à une stimulation de la prolifération par accélération du cycle cellulaire. C'est un facteur de compétence.

PDGF possède un effet mitogène neutralisé par TGF- β 1 qui intervient par inhibition de la phosphorylation des facteurs transrégulateurs en bloquant partiellement le récepteur.

PDGF possède un effet chimiotactique sur les cellules souches mésenchymateuses, mais aussi sur les ostéoblastes et les fibroblastes. [70]

3.2.2.2.1 Etudes *in vitro*

Auteurs	Année	Résultats
CENTRELLA M. et coll. [20]	1991	PDGF réduit l'activité de la phosphatase alcaline et de la minéralisation.
COCHRAN D.L. et coll. [27]	1993	PDGF induit un relargage de calcium par les ostéoblastes.
HOCK J.M. et coll. [56]	1994	PDGF stimule la réplication des cellules osseuses. PDGF-bb stimule la résorption osseuse en augmentant le nombre d'ostéoclastes. PDGF inhibe la formation de la matrice extracellulaire.
LIND M. et coll. [78]	1995	PDGF favorise la migration des ostéoblastes.
TANAKA H. et coll. [144]	1995	PDGF accroît la production d'ostéopontine mais diminue la production d'ostéocalcine et de sialoprotéines dans les cellules osseuses. PDGF réduit l'activité de la phosphatase alcaline et de la minéralisation.
KIESWETTER K. et coll. [65]	1997	PDGF-bb stimule la prolifération des chondrocytes mais inhibe l'ossification enchondrale.
FUJII H. et coll. [40]	1999	PDGF contribue au recrutement des cellules osseuses durant le remodelage et la réparation osseuse lorsqu'il est présent dans la matrice osseuse et qu'il est libéré pendant la dégradation de cette matrice.
SAYGIN N.E. et coll. [125]	2000	PDGF accroît la production d'ostéopontine mais diminue la production d'ostéocalcine et de sialoprotéines dans les cellules osseuses.
STEPHAN E.B. et coll. [139]	2000	PDGF stimule la multiplication des ostéoblastes.
YANG D. et coll. [168]	2000	Sur des ostéoblastes en culture, le PDGF-aa et le PDGF-bb induisent la production de PDGF-aa par voie autocrine.

Tableau 4 : Résultats des études sur le rôle du PDGF sur le tissu osseux réalisées *in vitro* [70] [33].

Dans le cadre de la régénération osseuse, les études *in vitro* concernant le rôle du PDGF ne permettent pas d'affirmer si ce facteur favorise la régénération et/ou la résorption osseuse. [33]

3.2.2.2.2 Etudes *in vivo*

Auteurs	Année	Animal	Résultats
BECKER W. et coll. [7]	1992	Chien	Le PDGF combiné à l'IGF-I et à une membrane d'ePTFE induit, à certaines doses, un accroissement osseux après traitement parodontal et une augmentation de la formation d'os péri-implantaire au niveau crestal de manière significative.
RUTHERFORD R.B. et coll. [118]	1993	Singe	Une simple application de PDGF sur des lésions parodontales augmente la hauteur d'os alvéolaire.
PARK J.B. et coll. [110]	1995	Chien beagle	Le PDGF en combinaison avec une membrane permet d'obtenir une augmentation d'os et de ligament parodontal.
MITLAK B.H. et coll. [95]	1996	Rat	L'administration systémique de PDGF augmente la densité osseuse du squelette du rat.
LEE Y.M. et coll. [74]	2000	Rat	Effet ostéogène.

Tableau 5 : Résultats des études sur le rôle du PDGF sur le tissu osseux réalisées *in vivo* [70][33].

3.2.3 TGF- β (Transforming Growth Factor- β)

La super famille des TGF- β comporte plus de 30 protéines parmi lesquelles on retrouve l'activine, l'inhibine et les BMPs. Elle fut identifiée grâce à sa capacité à produire une transformation phénotypique des fibroblastes du rat.

TGF- β est chimiquement différent de TGF- α .

Chez les vertébrés, l'os est la source majeure de TGF- β . [70]

3.2.3.1 Structure moléculaire

TGF- β est une glycoprotéine homodimérique qui existe sous cinq isoformes (TGF- β 1 à TGF- β 5) de poids moléculaire de 25 KDa à 30 KDa, unie par un pont disulfure et que l'on retrouve dans les plaquettes, les macrophages et d'autres types de cellules.

TGF- β existerait à l'état latent sous forme d'un précurseur biologique inactif.

Les isoformes 1 à 3 du TGF- β sont exprimées dans les cellules osseuses.

TGF- β et IGF sont les facteurs de croissance les plus abondants au niveau osseux.

Contrairement aux récepteurs des EGF, PDGF et FGF, les récepteurs de TGF- β sont de type sérine/thréonine kinase.

Dans les plaquettes, on retrouve TGF- β sous les formes de TGF- β 1 et de TGF- β 2 qui paraissent devoir être les plus actifs dans le processus de réparation des tissus conjonctifs et de la régénération osseuse. [70]

3.2.3.2 Action de TGF- β

Le TGF- β possède une action paracrine principalement sur les fibroblastes, les cellules souches et les préostéoblastes lorsqu'il est libéré par les plaquettes ou sécrété par les macrophages.

TGF- β régule la différenciation et le fonctionnement de nombreux types cellulaires dont la stimulation des cellules souches mésenchymateuses. Il inhibe la prolifération des cellules d'origine ectodermique.

Le tissu osseux et les plaquettes contiennent 100 fois plus de TGF- β que les autres tissus et les ostéoblastes possèdent le plus grand nombre de récepteurs au TGF- β .

TGF- β semble intervenir dans les dernières phases du développement embryonnaire et est impliqué dans la prolifération et la différenciation des chondrocytes, des ostéoblastes et des ostéoclastes.

TGF- β 1 et TGF- β 2 sont sécrétés par les ostéoblastes dans la matrice osseuse.

TGF- β 1 est huit fois plus abondant que TGF- β 2.

TGF- β bloquerait les stades de la différenciation tardive de l'ostéoblaste et diminuerait la différenciation ostéoclastique. [70]

3.2.3.2.1 Etudes *in vitro*

Auteurs	Année	Résultats
ANTOSZ M.E. et coll. [4]	1989	La simulation du TGF- β diminue l'activité de la phosphatase alcaline et la minéralisation de la matrice osseuse.
CENTRELLA M. [19]	1991	A haute concentration de TGF- β , la synthèse d'ADN est continuellement augmentée dans certaines cultures et supprimée dans d'autres en fonction de la densité cellulaire.
YOUNAI S. [169]	1996	L'augmentation de la régénération osseuse par le TGF- β paraît être dépendante de la présence de cellules engagées dans la voie ostéoblastique.
REVILLARD J.P. [114]	1998	Le TGF- β possède un effet pléiotrophique sur la synthèse d'ADN selon sa concentration et la densité cellulaire. Il accroît la prolifération cellulaire des ostéoblastes. Il possède un effet chimiotactique sur les ostéoblastes et leurs précurseurs. Il intervient sur l'expression phénotypique et la synthèse du collagène (sauf le collagène de type 2).
SCHLIEPHAKE H. et coll. [126]	1999	Le TGF- β augmente la synthèse de la matrice osseuse, mais pas la prolifération des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse chez l'homme.
BLOME E.J. et coll. [11]	2000	Le TGF- β stimule la différenciation de cellules souches osseuses de rats en ostéoblastes.
PETER S.J. et coll. [111]	2000	Le TGF- β augmente la prolifération des cellules souches osseuses de rat et leur différenciation en ostéoblastes.
LU L. et coll. [82]	2001	Le TGF- β augmente la prolifération des cellules souches osseuses de rat et leur différenciation en ostéoblastes.

Tableau 6 : Résultats des études sur le rôle du TGF- β sur le tissu osseux réalisées *in vitro*. [70].

3.2.3.2.2 Etudes *in vivo*

Auteurs	Année	Animal	Résultats
NODA M. et coll. [106]	1990	Rat	L'injection de TGF- β augmente la synthèse de la matrice osseuse, mais pas la prolifération des cellules dérivées des précurseurs des cellules osseuses.
SMITH R.A. [135]	1995	-	Le TGF- β appliqué dans le même temps que la pose d'un implant dentaire augmente l'ostéointégration.
LIND M. [77]	1998	Rat	L'injection de TGF- β induit une augmentation de la formation osseuse.
VIROLAINEN P. et coll. [151]	1998	Rat	Le TGF- β 1 semble jouer un rôle plus important dans l'incorporation des greffes osseuses que le TGF- β 2 et le TGF- β 3.
HONG L. et coll. [57]	2000	Lapin	Le TGF- β favorise la régénération de défauts osseux de taille critique.
BLOM E.J. et coll. [12]	2001	Rat	Le TGF- β accélère la régénération osseuse et l'ostéotransduction du phosphate de calcium.

Tableau 7 : Résultats des études sur le rôle du TGF- β sur le tissu osseux réalisées *in vivo* [70].

Ces effets sont potentialisés par PDGF et IGF. [70]

3.2.4 FGF (Fibroblast Growth Factor)

La famille des FGFs est composée de plus d'une vingtaine de membres. Les plus connus sont FGF-1 et FGF-2, aussi appelés respectivement FGF-a (acide) et FGF-b (basique).

3.2.4.1 Structure moléculaire

Les facteurs de croissance FGF-a et FGF-b sont des polypeptides de poids moléculaire compris entre 15 et 18 kDa. Ils agissent à travers des récepteurs à activité tyrosine kinase.

Le FGF-1 provient des cellules endothéliales alors que le FGF-2 est sécrété par les ostéoblastes.

Le FGF-2 paraît avoir une action plus forte que le FGF-1.

3.2.4.2 Action des FGFs

Le FGF-1 possède une action angiogénique en stimulant la migration et la prolifération des cellules endothéliales durant la cicatrisation.

Le FGF-2 possède un large spectre en ayant une action mitogénique et angiogénique.

Le FGF-2 est impliqué dans une multitude de processus physiologiques et pathologiques comme le développement des membres, l'angiogénèse, la cicatrisation et l'accroissement des tumeurs.

3.2.4.2.1 Etudes *in vitro*

En 2003, OKADA Y. et coll. [108] notent une importante diminution de la minéralisation dans des cultures de cellules stromales de la moelle osseuse de souris présentant une déficience en FGF-2.

Le FGF augmente le nombre d'ostéoblastes capables de régénérer l'os mais diminue la quantité de matrice produite par chaque cellule. L'effet bénéfique apparaît toutefois être l'augmentation de la formation osseuse.[117]

En 1998, MARTIN A. et coll montrent que les FGFs acide et basique peuvent agir synergiquement avec TGF- β 1 et IGF-I pour renforcer leurs effets inducteurs et promouvoir des gradients de changements cytologiques et fonctionnels des cellules de type odontoblastique. [88]

3.2.4.2.2 Etudes *in vivo*

Auteurs	Année	Animal	Résultats
MAYAHARA H. et coll. [92]	1993	Rat	L'administration continue de FGF-2 chez le rat entraîne une augmentation de la prolifération des ostéoblastes et une néoformation osseuse.
MONTERO A. et coll. [100]	2000	Souris	L'absence du gène porteur du FGF-2 diminue le volume d'os trabéculaire, l'apposition des éléments minéraux de la matrice extracellulaire et le taux de formation osseuse. Le gène du FGF-2 est donc essentiel à la formation osseuse et à sa densité.
KAWAGUCHI H. et coll. [64]	2001	Singe	FGF-2 accélère la cicatrisation des fractures et améliore les propriétés mécaniques de la consolidation.

Tableau 8 : Résultats des études sur le rôle du FGF sur le tissu osseux réalisées *in vivo* [70].

3.2.5 PD-ECGF (Platelet Derived-Endothelial Cell Growth Factor)

De découverte récente, PD-ECGF fut cloné pour la première fois par HAGIWARA en 1991.

3.2.5.1 Structure moléculaire

PD-ECGF est une glycoprotéine d'un poids moléculaire 45 KDa et possède une chaîne unique de polypeptides.

3.2.5.2 Action de PD-ECGF

PD-ECGF est un facteur de croissance stocké dans les granules α des plaquettes et n'intervient que sur les cellules endothéliales.

3.2.5.2.1 Etude *in vitro*

Il stimule la croissance des cellules endothéliales.

3.2.5.2.2 Etude *in vivo*

C'est un facteur essentiel de l'angiogénèse. [70]

3.2.6 EGF (Epidermal Growth Factor)

Il fut décrit pour la première fois en 1962 par COHEN. Il est synthétisé par les glandes salivaires sous maxillaires, les plaquettes et les macrophages.

3.2.6.1 Structure moléculaire

EGF est un polypeptide d'un poids moléculaire de 6 KDa. Il partage le même récepteur que TGF α .

3.2.6.2 Action de EGF

EGF est libéré par les granules α lors de la dégranulation des thrombocytes activés.

3.2.6.2.1 Etude *in vitro*

EGF est un facteur mitogène pour les cellules en culture d'origine ectodermique, endothéliale et mésodermique. Il a peu d'effets sur les ostéoblastes en culture.

3.2.6.2.2 Etude *in vivo*

EGF intervient sur la différenciation en induisant le développement des cellules épithéliales et en favorisant l'angiogénèse. Il présente une action au niveau de l'embryogenèse

(fusion des lames palatines), du système pileux, et des glandes mammaires. Il accélère la kératinisation, la prolifération épidermique, la cicatrisation des plaies. EGF a une action directe sur les tissus dentaires. [70]

3.2.7 BMPs (Bone Morphogenic Proteins)

Les BMPs appartiennent à la famille des protéines non collagéniques de la matrice osseuse, qui représente 10% des protéines totales de l'os.

Il s'agit de facteurs jouant un rôle puissant dans le développement embryologique des os endochondraux et membraneux, en dirigeant la différenciation cellulaire.

Mais leurs champs d'application et d'activité semblent immenses. En effet, les nombreuses études *in vitro* et *in vivo* montrent que tous les types cellulaires (cellules nerveuses, mésenchymateuses différenciées ou non, ...) paraissent influencés, dans leur développement et leur fonctionnement, par une ou plusieurs BMPs. [33]

3.2.7.1 Origine des BMPs

LEVANDER G. a fait les premières hypothèses sur l'existence de protéines osseuses morphogénétiques (BMP).en 1938. [75] Grâce à des fragments d'os vital implantés en transcutané ou en intra-musculaire, il a démontré qu'un nouveau tissu osseux se formait. Il a aussi montré que la formation osseuse n'était pas dépendante du périoste ni de cellules osseuses superficielles ou profondes mais, comme il l'a constaté, était entraînée par les cellules du tissu mésenchymateux entourant les fragments d'os implantés. Par conséquent, il a proposé que le matériel osseux implanté contienne des substances solubles susceptibles de stimuler et de générer l'apparition d'os néoformé.

En 1945, LACROIX P. [72] a confirmé les découvertes de LEVANDER G. en montrant que des extraits d'épiphyes cartilagineuses d'os longs de rat dans de l'alcool entraînent la formation osseuse. Ce phénomène est attribué à une ou plusieurs substances situées à l'intérieur du cartilage et appelées ostéogénines.

URIST M. a poursuivi les recherches dans cette voie et, en 1965, a rapporté que des échantillons de matrice osseuse, non traitée et décalcifiée, implantés dans les muscles de lapins et de rats, provoquaient la formation de cartilage et d'os nouveaux. [148] Il a émis l'hypothèse que la substance osseuse induite, qu'il a appelé par la suite « protéine osseuse morphogénétique », était responsable de ces observations. Il a montré plus tard que les protéines extraites pouvaient être séparées de l'os décalcifié et qu'elles seraient responsables de la néoformation du tissu osseux. [149] [97] [158]

C'est à WANG E.A. et coll (1988) [155] que l'on doit l'isolation et la caractérisation de plusieurs polypeptides, d'un poids moléculaire de 16 à 18 kDa, à partir de l'os bovin. Ils ont ainsi obtenu les molécules BMP-1 à BMP-9, par purification extrême d'extraits d'os bovin.

La séquence d'acides aminés prouve que les facteurs BMP-2 à BMP-9 appartiennent à la famille des TGF- β . La BMP-1 ne fait pas partie de cette famille.

Puis ce fut au tour des molécules BMP-10 à BMP-13 d'être découvertes par hybridation et technique PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Elles appartiennent aussi à la famille des TGF- β . [33]

3.2.7.2 Action des BMPs

Les BMPs sont avant tout des facteurs de différenciation intervenant dans l'embryogénèse et dans la cicatrisation osseuse. Elles sont donc capables, sans que l'on sache véritablement l'expliquer, d'induire de l'os à partir d'un tissu d'origine mésenchymateuse, soit par l'intermédiaire d'une matrice cartilagineuse (ossification endochondrale), soit directement (ossification membraneuse).

Sur l'ensemble des BMPs découvertes, seules les BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6 et BMP-7 sont ostéoinductrices.

In vitro et *in vivo*, les études sont nombreuses et concernent avant tout la BMP-2 et la BMP-7.

Deux approches de l'utilisation des BMPs dans la régénération osseuse semblent prometteuses.

La première passe par la préfabrication de greffons osseux vascularisés, grâce à des techniques d'ingénierie tissulaire, qui seront ensuite implantés. Les facteurs de différenciation ont la faculté d'induire la formation de tissu osseux, à partir d'un tissu mésenchymateux non minéralisé (par exemple musculaire ou sous-cutané), par stimulation des cellules souches. Ce tissu peut ensuite être transplanté. En 2001, TERHEYDENT H. et coll. ont implanté une matrice chargée en BMP-7 dans le muscle de mini-porc. Le tissu osseux ainsi obtenu a été greffé au niveau de défauts mandibulaires. Les résultats obtenus sont meilleurs que la mise en place, au niveau des mêmes défauts, d'une matrice chargée en BMP-7. [146]

La seconde approche appartient au domaine de la thérapie génique et consiste à utiliser un adénovirus porteur du gène de la BMP pour modifier le capital génétique de cellules de l'hôte (dont les ostéoblastes) et, ainsi, promouvoir la synthèse de la BMP par les cellules transfectées. [38]

L'utilisation de BMP-2 recombinante (rhBMP-2), d'ostéogénine (BMP-3) et de protéine ostéogénique-1 (BMP-7) s'est également montrée très prometteuse dans des études avec implants. [33]

3.2.7.2.1 Etudes *in vitro*

Auteurs	Année	Résultats
YAMAGUCHI A. et coll. [167]	1991	L'injection de BMPs à des cellules mésenchymateuses humaines produit une augmentation de la matrice osseuse, des phosphatases alcalines et du collagène de type I.
WANG E.A. et coll. [154]	1993	La concentration en BMP-2 modifie de manière directe le phénotype de cellules mésenchymateuses en adipocytes, chondrocytes ou ostéoblastes de manière dose-dépendante.
SAUTIER J.M. et coll. [124]	1996	Les BMPs semblent jouer un rôle primordial dans la mise en route et le déroulement de l'ostéogénèse par des effets séquentiels et combinés sur le recrutement, la prolifération et la différenciation des cellules ostéogéniques.
LIND M. [77]	1998	Les BMPs n'augmentent pas la prolifération des cellules osseuses. Elles ne sont donc pas mitogènes. Elles agissent comme inducteur en stimulant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses vers le phénotype ostéoblastique. Elles possèdent des effets chimiotactiques sur les ostéoblastes humains et les cellules ostéoprogénitrices de la moelle osseuse humaine.
SHAH A.K. et coll. [129]	1999	BMP-2 affecte le cytosquelette des ostéoblastes et stimule leur adhésion et leur prolifération.

Tableau 9 : Résultats des études sur le rôle des BMPs sur le tissu osseux réalisées *in vitro*.
[70][158][33]

Bien que les BMPs agissent essentiellement en tant que facteurs de différenciation, les études ont montré qu'elles font preuve de propriétés mitogènes et chimiotactiques pour certains types de cellules. Leurs propriétés mitogènes ont été démontrées en utilisant principalement des cultures cellulaires de calvaria. Le chimiotactisme des cellules ostéoblastiques par les BMPs pourrait aider à amener les cellules à l'endroit où les BMPs ont été implantées. [158] [33]

3.2.7.2.2 Etudes *in vivo*

Auteurs	Année	Sujets d'étude	BMP étudiée	Résultats
CHEN T.L. et coll. [21]	1990	Rat	BMP-4	La BMP-4 stimule la prolifération, l'expression de la phosphatase alcaline et du collagène dans des cultures primaires ostéoblastiques de calvaria.
LYONS K.M. et coll. [84]	1990	Souris	BMP-2	L'étude sur la souris à 12,5 jours post-coïtum a montré l'expression de la BMP-2 dans les condensations mésenchymateuses qui donneront naissance aux côtes, vertèbres et bourgeons dentaires.
KINGSLEY D.M. et coll. [67]	1992	Souris	BMP-6	La BMP-6 est exprimée préférentiellement dans les chondrocytes hypertrophiques au cours du développement.
RIPAMONTI U. et coll. [115]	1992	Singe	BMP-3	La BMP-3 initie l'ostéogénèse.
RUTHERFORD R.B. et coll. [119]	1992	Singe	BMP-7	La BMP-7 induirait une cicatrisation osseuse péri-implantaire et favoriserait une ostéo-intégration rapide des implants.
MIYAMOTO S. et coll. [96]	1993	Singe	BMP-5	La BMP-5 marque la condensation mésenchymateuse du sternum chez le singe.
COOK S.D. et coll. [30]	1994	?	BMP-7	La BMP-7 est exprimée préférentiellement dans les membres au cours du développement (cellules mésenchymateuses localisées entre les doigts en développement) et les zones de chondrogénèse.
COOK S.D. et coll. [31]	1995	?	BMP-7	Une néoformation osseuse peut être induite autour d'implants posés dans des sites récents d'extraction lorsqu'on utilise la BMP-7.
WANG H.L. et coll. [156]	1995	Chien	BMPs	Les BMPs induisent une apposition osseuse plus précoce autour d'implants.
SUWA F. et coll. [142]	1998	?	BMPs	Les BMPs stimulent l'angiogénèse.
BESSHO K. et coll. [9]	1999	?	BMPs	En chirurgie implantaire, la vitesse d'ostéointégration des implants est augmentée quand on utilise les BMPs à l'aide d'une matrice porteuse.
GROENEVELD E.H. et coll. [50]	1999	Homme	BMP-7	L'utilisation de la BMP-7 dans les élévations de sinus n'a pas été concluante.
VAN DER BERGH J.P. et coll. [150]	2000	Homme	BMP-7	L'application de BMP-7 avec un os d'origine bovine dans les élévations de sinus en même temps que la pose d'implants a montré un accroissement de la formation osseuse et une augmentation de la vitesse d'ostéointégration des implants par rapport à l'utilisation d'un substitut osseux seul.

Tableau 10 : Résultats des études sur le rôle des BMPs sur le tissu osseux réalisées *in vivo* [70].

Les propriétés ostéoinductrices des BMP ont également été démontrées :

- chez le rat (MURATA M. et coll. en 1999 [101] et 2000 [102] ; NAKAGAWA T. et TAGAWA T. en 2000 [103] ; MATSUMOTO A. et coll. en 2001 [91])
- chez le lapin (BOSTROM M. et coll. en 1996 [13]; BOUXSEIN M.L. et coll. en 2001 [14])
- chez le chien (COCHRAN D.L. et coll. en 1999 [28]; TORIUMI D.M. et coll. en 1999 [147] ; SIGURDSSON T.J. et coll. en 2001 [133])
- chez le primate (MARGOLIN M.D. et coll. en 1998 [87]). [33]

En accélérant l'ostéo-intégration, les BMPs pourraient permettre une mise en charge des implants avec des restaurations définitives plus précoces.

3.2.8 Association de facteurs de croissance

Les études *in vitro* (Tableau 11) montrent à quel point il est difficile d'appréhender les effets des différents facteurs de croissance, et ce d'autant qu'ils sont mélangés.

Etude	Association	Types de cellules	Résultats
STRAYHORN C.L. et coll. (1999) [140]	BMP-2, 3, 4, 6, 7, 12, et 13 avec PDGF et/ou IGF	Cellules ostéoprogénitrices de souris.	Sur le nombre de cellules : - le PDGF l'augmente ; - l'IGF n'a aucun effet ; - les BMPs le diminue. Le PDGF bloque l'expression génétique de l'ostéopontine et de l'ostéocalcine. Les BMP et l'IGF favorisent l'expression de la BSP (<i>bone sialoprotein</i>) et de l'ostéopontine. L'association des BMP et de l'IGF augmente l'expression de l'ostéopontine de manière plus importante. Le PDGF semble capable de bloquer les effets de l'IGF mais pas ceux des BMPs.
GIANNOBILE W.V. et coll. (1997) [49]	IGF, TGF- β 1, PDGF-BB et FGF-2	Ostéoblastes de bovins.	Leur association accroît la synthèse de protéines collagéniques. Leur association n'a pas d'effet sur la phosphatase alcaline.

Tableau 11 : Rôle des associations de différents facteurs de croissance sur la régénération osseuse : études *in vitro*. [33]

Les résultats des études *in vivo* (**Tableau 12**) semblent montrer, dans l'ensemble, que les facteurs de croissance ont tendance à potentialiser leurs effets.

Etude	Modèle	Association	Matrice	Temps	Conclusion
VONAU R.L. et coll. (2001) [152]	Chambre osseuse de croissance Métaphyse de tibia de lapin.	BMP-2 + FGF-2	Eponge de collagène	2 semaines	L'association entre BMP-2 et FGF-2 entraîne une inhibition de la croissance osseuse.
NOCITI F.H.JR et coll. (2000) [105]	Défauts péri-implantaires chez le chien.	PDGF + IGF	Gel de méthylcellulose	8 semaines	La combinaison entre PDGF et IGF augmente le contact entre les implants et l'os.
MERAW S.J. et coll. (2000) [93]	Défauts péri-implantaires chez le chien.	BMP-2 + TGF- β + PDGF + FGF-2	Ciment résorbable de phosphate de calcium	3 mois	L'association des facteurs de croissance augmente la surface de contact entre les implants et l'os.
HECKMAN J.D. et coll. (1999) [55]	Défauts segmentaires de la diaphyse du radius chez le chien.	BMP + rhTGF- β 1	Copolymère d'acide polylactique et d'acide polyglycolique	12 semaines	La BMP seule permet une formation osseuse mais pas une régénération complète du défaut. Le TGF- β 1 seul ne permet pas d'obtenir des degrés similaires de formation osseuse. Le TGF- β 1 potentialise l'action de la BMP.
SI X. et coll. (1998) [130]	Implantation dans le muscle chez la souris.	rhBMP-2 + TGF- β	Matrice osseuse d'origine bovine	21 jours	La quantité d'os formée est nulle avec le TGF- β . La quantité d'os formée est plus importante dans le cas de l'association TGF- β + rhBMP-2 que dans le cas de BMP-2 seule. Le TGF- β en combinaison avec la rhBMP-2 peut augmenter la formation ectopique d'os.
TAKITA H. et coll. [143]	Implantation sous-cutanée chez le rat.	rhBMP-2 + FGF-2	FGM (<i>fibrous glass membrane</i>)	2 semaines	Le FGF-2 induit une invasion plus rapide et plus forte de FGM, ce qui provoque une accélération du processus d'ossification.
MARDEN L.J. et coll. (1993) [86]	Défaut de taille critique. Craniotomie de 8 mm de diamètre chez le rat.	PDGF + OG (<i>bovine osteogenin</i>)	Matrice de collagène osseux	11 et 28 jours	Le PDGF-bb inhibe la régénération osseuse induite par l'OG. Il stimule le comblement des défauts osseux par les tissus mous.
BECKER W. et coll. (1992) [7]	Défauts péri-implantaires chez le chien.	PDGF-bb + IGF-1	DFDB (<i>demineralised freeze-dried bone</i>) + ePTFE	18 semaines	Les sites traités avec le mélange PDGF/IGF-1 montrent la plus grande densité osseuse.
LYNCH S.E. et coll. (1991) [83]	Implants chargés en facteurs de croissance chez le chien.	PDGF-bb + IGF-1	Gel de méthylcellulose	7 et 21 jours	Pas de différence au niveau du contact os/implant. Augmentation de la quantité d'os régénéré autour des implants.

Tableau 12 : Rôle des associations de différents facteurs de croissance sur la régénération osseuse : études *in vivo*. [33]

La synthèse des différentes activités, observées *in vitro* et *in vivo*, des facteurs de croissance et de leurs localisations est présentée au **tableau 13**.

		PDGF	TGF- β	BMP	IGF	FGF	EGF
<i>In vitro</i>							
CS	Mitose	+	+		0		
	Différenciation		+	+			
Ob	Mitose	+	+	+	+	+	+
	Sécrétion de MEC	-	+		+	+/-	
	Minéralisation de la matrice	+	-				
	Chimiotactisme	+	+	+		+	
Oc	Mitose	+					
	Résorption						+
<i>In vivo</i>							
Ostéo-inducteur		-	++/0	+		++/0	
Ostéotransducteur de la matrice			+				
Formation osseuse		+	+	+		+	
Angiogenèse		+		+		+	+
<i>Localisation</i>							
Plaquettes sanguines		X	X				X
Matrice osseuse		X	X	X	X	X	
Ostéoblastes			X		X	X	
Fibroblastes		X	X		X	X	
Cellules endothéliales		X			X	X	
Macrophages			X			X	X
Monocytes		X					
Autres			X		X	X	

Tableau 13 : Les rôles des facteurs de croissance sur la régénération osseuse et leur localisation.

+ : rôle favorable, - : rôle défavorable, 0 : absence de rôle démontré.

Cs : cellules souches, Ob : ostéoblastes, Oc : ostéoclastes. [33]

4^{ème} partie :

**La rhBMP-2 (recombinant human Bone
Morphogenetic Protein-2)**

4 La rhBMP-2 (*recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2*)

4.1 Introduction

Les protéines naturelles qui stimulent la différenciation des cellules souches en cellules osseuses sont actuellement produites et testées dans de nombreux protocoles expérimentaux. WOZNEY et coll. (1988) [166] ont réussi à produire ces protéines en utilisant la technologie recombinante sur les BMPs humaines. La plus étudiée de ces protéines recombinantes humaines est la rhBMP-2.

La capacité de la rhBMP-2 à stimuler la formation osseuse a été démontrée dans de nombreuses expériences pour un certain nombre d'indications et récemment sur l'homme. [26]

4.2 Production de la rhBMP-2

Les BMPs sont des substances naturelles dérivées du tissu osseux. Elles agissent comme des facteurs favorisant la différenciation des cellules primitives, cellules souches non engagées dans le processus de différenciation, de telle sorte qu'elles deviennent des cellules spécifiques comme des chondroblastes et des ostéoblastes qui participent à la formation osseuse.

Une difficulté inhérente à la recherche sur les BMPs a été de les obtenir en quantité suffisante. En les isolant à partir des os de cadavre, on en obtient seulement de petites quantités, relatives à la masse osseuse (0,1 µg de BMPs pour 1 kg d'os), alors que les BMPs recombinantes peuvent être produites en grande quantité pour permettre leur étude et leur développement pharmacologique.

Les BMPs recombinantes comme la rhBMP-2 sont fabriquées grâce au génie génétique. Ce processus entraîne le clonage d'un gène qui code pour la protéine désirée.

L'isolement du gène est entrepris par identification de l'ARN messager (ARNm) qui a été répliqué au cours de la synthèse protéique. Une fois que l'ARNm a été isolé, il peut être retranscrit en ADN par l'intermédiaire d'une enzyme connue sous le nom de transcriptase inverse. C'est l'ADN complémentaire (ADNc) qui est alors utilisé dans le système cellulaire pour la production de la protéine. [158] (Fig. 12)

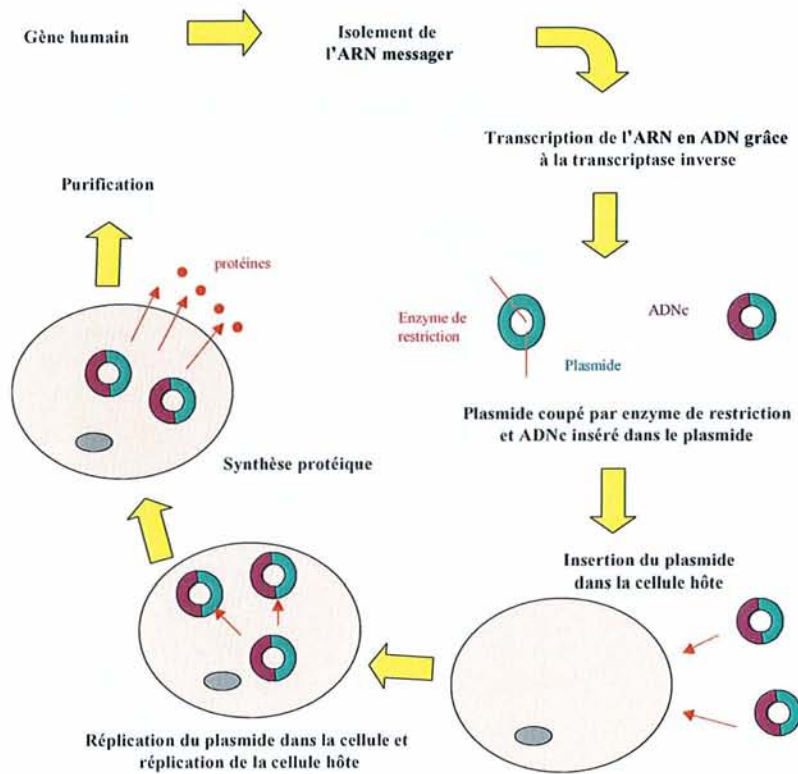


Figure 12 : Résumé des techniques permettant la production de la rhBMP-2 [158]

4.3 Action de la rhBMP-2 sur le tissu osseux

Les procédés qui permettent l'induction osseuse par la rhBMP-2 sont caractérisés par une suite complexe d'événements. Ces événements commencent par l'infiltration de l'implant rhBMP-2 par des cellules mésenchymateuses indifférenciées, suivie de leur différenciation en chondroblastes. Les chondroblastes subissent une hypertrophie et une minéralisation tandis

que le tissu cartilagineux disparaît. La formation osseuse peut être observée pendant le retrait du cartilage, ou plus tôt si des concentrations élevées en rhBMP-2 sont utilisées. Cette série d'évènements suggère une induction osseuse pendant l'ossification enchondrale.

En 1992, WOZNEY rapporte que l'implantation de la BMP-2 pourrait provoquer une formation simultanée de cartilage et d'os, suggérant que la BMP-2 pourrait avoir un effet à différentes étapes de la formation osseuse. [165]

En 1996, LI et coll. montrent que la formation osseuse induite par la rhBMP-2 a été observée dès le 5^{ème} jour suivant l'implantation de fortes doses de rhBMP-2, ce qui laisse à penser que la formation de tissu osseux à partir du mésenchyme se fait directement, sans phase cartilagineuse intermédiaire. [76] Ainsi, il se pourrait que des concentrations élevées de rhBMP-2 induisent une formation osseuse pendant l'ossification intra-membranaire. [158]

4.4 Innocuité de la rhBMP-2

Il est toujours à craindre que l'introduction d'un agent biologiquement actif puisse induire une croissance néoplasique.

L'effet de la rhBMP-2 a été largement testé sur de nombreuses lignées cellulaires, y compris plusieurs lignées d'ostéosarcomes, sans que cela affecte la croissance des cellules. Les études de SODA et coll. en 1998, utilisant les cellules tumorales humaines primaires exposées à rhBMP-2, n'ont pas montré de réaction significative, la rhBMP-2 n'ayant pas d'effet sur la prolifération des cellules tumorales et semblant même l'inhiber. [136]

Ces découvertes permettent de dire que la rhBMP-2 a plutôt le rôle d'un facteur de différenciation que d'un facteur de croissance car elle ne semble pas, a priori, engendrer la croissance de cellules tumorales.

Actuellement, la rhBMP-2 est incorporée dans des éponges de collagène résorbables (ECR), qui servent de support, formant ainsi le composé qui sera implanté. Une série d'études cliniques (menées par BOYNE et coll. et HOWELL et coll. en 1997) a examiné l'innocuité et l'efficacité de l'association rhBMP-2/ECR. [15] [58] Aucune d'entre elles ne mentionne d'effet antagoniste découlant de cette implantation chirurgicale. [158]

4.5 Les systèmes supports de la rhBMP-2

L'utilisation de supports est essentielle pour la libération, la rétention et le relargage graduel de la rhBMP-2 sur le site traité.

Un bon système support doit :

- permettre l'invasion vasculaire et cellulaire qui donne la possibilité à la rhBMP-2 d'agir comme un facteur de différenciation ;
- être reproductible ;
- être non immunogène ;
- être modelable ;
- s'adapter aux contours de l'os que l'on veut régénérer ;
- se résorber complètement après le déclenchement de l'induction osseuse, garantissant ainsi la formation osseuse.

En 1996, SIGURDSSON et coll. ont évalué les supports disponibles pour la rhBMP-2 dans un modèle de lésion parodontale supra-alvéolaire. [134] Ces supports étaient les suivants :

- des matrices osseuses allogènes, lyophilisées, décalcifiées (MOD) avec du sang autologue ;
- des trames osseuses bovines anorganiques (Bio-Oss®, Osteohealth®) avec du sang autologue ;
- des éponges résorbables de collagène bovin de type I (ECR, Integra Life Sciences) ;
- des granules de DL-acide polylactique (APL) (Drilac, THM Biomedical) avec du sang autologue ;
- des microparticules contenant des copolymères à part égale d'acide polylactique et d'acide polyglycolique ou APGL (BEP, Genetics Institute) avec 6 % de carboxyméthylcellulose dans une solution aqueuse de glycérol.

Les défauts controlatéraux de 6 chiens beagle ont reçu, au hasard :

- soit rhBMP-2/MOD ;
- soit rhBMP-2/Bio-Oss® ;
- soit rhBMP-2/ECR ;
- soit rhBMP-2/APL ;
- soit rhBMP-2/APGL ;
- soit MOD seule (contrôle).

Des prélèvements sur les sites implantés ont été évalués qualitativement et quantitativement après 8 semaines de cicatrisation. Les résultats se sont avérés dépendant du support. (Tableau 14)

Support	Avantages	Inconvénients	Conclusion
MOD	Manipulation clinique aisée, facilement modelable et garde la forme donnée. Os nouvellement formé ayant les mêmes caractéristiques que l'os du site receveur.	Formation osseuse étendue qui élargit les limites du site originel de comblement.	Support présentant des avantages par rapport aux autres mais dont l'utilisation clinique reste limitée à cause du manque d'espace et de reproductibilité et à cause de la possibilité de transmission d'agents infectieux.
Bio-Oss®	Manipulation clinique aisée.	Particules non résorbées au bout de 8 semaines, empêchant la formation osseuse. Formation d'une couche osseuse fine comme une coquille d'œuf à la périphérie du Bio-Oss® qui augmente le volume du site comblé.	Support inacceptable car la matrice non résorbable du Bio-Oss® compromet la qualité de l'os et le volume du site comblé ne peut être prévu
ECR	Manipulation clinique aisée.	N'a pas la capacité de conserver un espace adéquat, ce qui entraîne une formation osseuse limitée.	Ne remplit pas les exigences d'un support idéal pour ce type de modèle.
APL		Manipulation clinique difficile. Formation d'un os de mauvaise qualité (os trabéculaire clairsemé subissant une résorption agressive) et en faible quantité. Forte accumulation de macrophages dans le site implanté, en réponse à la fragmentation du matériau lors de la biodégradation.	Les polymères ne sont pas des supports recommandés pour la rhBMP-2, et d'une manière générale pour favoriser la formation osseuse.
APGL	Induction d'un os de qualité acceptable.	Manipulation clinique difficile. Quantité d'os formé variable, probablement à cause des faibles capacités de ce matériau à fournir un espace suffisant.	

Tableau 14 : Résultats du traitement de lésions parodontales supra-alvéolaires par implantation de rhBMP-2 en fonction du type de support. [158]

En conclusion, aucun des supports évalués ne peut être considéré comme optimal pour ce type de situation. Les différents biomatériaux non résorbables ou qui présentent une résorption risquant de compromettre l'ostéointégration et la mise en charge de l'implant ne sont pas considérés comme des supports convenables. [158]

Par la suite, plusieurs auteurs ont testé d'autres types de supports pour la rhBMP-2 :

- en 2002, WIKESJÖ et coll. utilisent un support de phosphate de calcium synthétique (α -BSM®) au niveau de défauts parodontaux supra-alvéolaires. [162]
- En 2005, MIRANDA et coll. utilisent un support composite de phosphate tricalcique/hydroxyapatite/éponge de collagène résorbable (TCP/HA/ECR) ainsi que de l' α -BSM® dans des défauts osseux de classe III. [94]

Ces 2 types de supports semblent être des supports acceptables pour la rhBMP-2.

4.6 Utilisation de la rhBMP-2 en chirurgie implantaire

Avant l'application clinique et la mise sur le marché de nouvelles thérapeutiques de régénération osseuse, il est nécessaire de les évaluer en réalisant une succession d'études.

Tout d'abord, on réalise des études sur des rongeurs, afin d'estimer le potentiel biologique et l'innocuité de la nouvelle thérapeutique.

Ensuite, on peut évaluer le potentiel clinique et l'efficacité de la thérapie sur les modèles pré-cliniques reconnus, tels que les « modèles de défauts de taille critique », sur de nombreux animaux tels que les chiens et les singes. SCHMITZ et HOLLINGER (1986) définissent les défauts de taille critique comme des défauts qui ne peuvent pas se régénérer spontanément après une chirurgie reconstructrice sans un quelconque apport. [127]

WIKESJÖ et coll. ont également défini un modèle clinique de défaut osseux, largement utilisé dans les études sur la régénération parodontale : le défaut parodontal supra-alvéolaire de taille critique. (Fig. 13)



Figure 13 : Modèle de défaut parodontal supra-alvéolaire de taille critique chez le chien. Les couronnes des 3^{ème} et 4^{ème} prémolaires mandibulaires du chien ont été rasées et la hauteur de l'os alvéolaire a été réduite de 6 mm autour de ces dents. [159]

Ce modèle a ensuite été modifié afin d'étudier la régénération de l'os alvéolaire et l'ostéo-intégration des implants. WIKESJÖ et coll. ont alors introduit le modèle du défaut péri-implantaire supra-alvéolaire de taille critique. (Fig. 14)

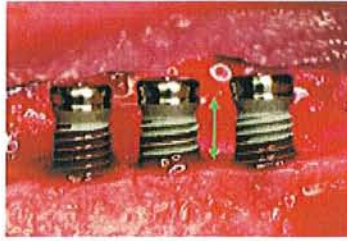


Figure 14 : Modèle de défaut péri-implantaire supra-alvéolaire de taille critique chez le chien. Les 3^{ème} et 4^{ème} prémolaires ont été extraites et remplacées par 3 implants en titane de 10 mm de longueur insérés de 5 mm dans la crête alvéolaire réduite, créant ainsi un défaut péri-implantaire supra-alvéolaire de 5 mm. [159]

Une fois que les thérapeutiques proposées ont montré leur potentiel biologique, leur innocuité, leur potentiel clinique et leur efficacité, elles peuvent devenir l'objet d'études cliniques. Des défauts de type clinique, qui ne sont pas forcément de taille critique mais qu'il est difficile de traiter avec succès, sont produits chez les grands animaux pour évaluer dans le long terme l'efficacité de la thérapie proposée. [158]

4.6.1 Préservation de la crête alvéolaire après avulsion dentaire

La préservation de l'os alvéolaire après une avulsion dentaire est devenue une priorité depuis que la restauration des dents manquantes avec des implants a gagné en popularité. En effet, la résorption de la crête alvéolaire peut compromettre la mise en place d'implants.

4.6.1.1 Etudes humaines

4.6.1.1.1 Etude de HOWELL et coll. (1997) [58]

Objectif

HOWELL et coll. ont étudié les effets de l'association rhBMP-2/ECR sur la préservation de la crête alvéolaire après une avulsion dentaire. Cette étude avait pour principal but d'évaluer l'innocuité à court terme (les patients ont été suivis pendant 4 mois) et la faisabilité technique de l'association rhBMP-2/ECR pour cette indication ainsi que d'évaluer les instruments de mesure des modifications osseuses. Secondairement, cette étude a mesuré la quantité d'os formée, l'objectif étant de placer des implants dans les sites traités.

Protocole

L'étude a été menée sur 6 patients qui ont reçu rhBMP-2/ECR au niveau des sites d'avulsions afin de préserver la crête alvéolaire. La concentration de rhBMP-2 utilisée était de 0,43 mg/mL, mais du fait des variations de volume des sites reconstruits par la rhBMP-2, la dose totale de rhBMP-2 reçue par chaque patient était variable (0,12 à 0,88 mg par alvéole, avec une moyenne de 0,27 mg).

Les patients ont été suivis durant 4 mois et leur santé a été évaluée par des examens buccaux, des radiographies et des examens sanguins.

Résultats

Les résultats cliniques suggèrent que rhBMP-2/ECR est bien tolérée localement et de façon systémique.

Selon les auteurs, la manipulation de rhBMP-2/ECR est aisée et cette association est adaptée au comblement des alvéoles d'extraction.

Un comblement osseux des alvéoles a été observé chez tous les patients avec une densité osseuse augmentée.

Une relation linéaire entre la dose de rhBMP-2 et la réponse de l'os a été trouvée chez les patients ayant reçu rhBMP-2 dans les sites d'extraction, indiquant que les patients traités avec des doses plus importantes de rhBMP-2 ont présenté une plus grande production osseuse.

Conclusion

Cette étude conclut que la tomographie numérisée est la seule manière d'établir *in vivo* une évaluation reproductible de la hauteur, de l'épaisseur et de la densité osseuse.

Les auteurs ont conclu que l'utilisation clinique de la rhBMP-2/ECR était techniquement réalisable et sûre et qu'il y avait un effet positif sur la cicatrisation osseuse au niveau des sites d'avulsion dentaire humaine. Ce procédé relativement simple pourrait donc aider à la mise en place d'implants dentaires après une avulsion. [158]

4.6.1.1.2 Étude de COCHRAN et coll. (2000) [26]

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'innocuité à long terme de l'association rhBMP-2/ECR dans les alvéoles d'extraction et de tester la viabilité des implants placés dans les sites traités par cette association.

Protocole

Cette étude fait suite à celle de HOWELL et coll. (1997) [58]. Les 6 patients qui avaient été traités par rhBMP-2/ECR (0,43 mg/mL) lors de la précédente étude ont été suivis pendant 3 ans à partir de l'implantation de rhBMP-2. Des examens de contrôle ont été réalisés à 6, 12, 18, 24 et 36 mois après la mise en place de rhBMP-2 et ont consisté en des examens cliniques et radiographiques.

Sur ces 6 patients, des implants endo-osseux ont été mis en place au niveau des sites traités par rhBMP-2/ECR (16 à 28 semaines après l'implantation de rhBMP-2) et des biopsies de ces sites ont été réalisées pour des études histologiques. Par la suite, des reconstitutions prothétiques ont été mises en place sur les implants.

En raison du nombre très faible de patients évalués, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée.

Résultats

Des mesures directes de l'os induit par la rhBMP-2 ont pu être réalisées au moment de la mise en place des implants. Toutes les alvéoles ont montré un comblement osseux. Par contre, l'os entourant l'alvéole a montré un niveau diminué. (**Tableau 15**)

	Moyenne du comblement osseux de l'alvéole (mm)
Profondeur de l'alvéole vestibulo-palatine	+ 4,9 mm
Largeur de l'alvéole mésio-linguale	+ 3,7 mm
Hauteur de l'alvéole	+ 10,4 mm
	Moyenne de l'augmentation osseuse de l'os entourant l'alvéole
Profondeur osseuse vestibulo-palatine	- 3,6 mm
Largeur osseuse mésio-linguale	0
Hauteur osseuse	- 0,8 mm

Tableau 15 : Mesures de l'augmentation osseuse des alvéoles d'extraction au moment de la pose des implants. [26]

2 ans après l'implantation chirurgicale de rhBMP-2/ECR, il n'a été noté aucune complication sérieuse ou inattendue. Les complications rencontrées (douleur buccale, érythème oral, infection...) étaient pour la plupart bénignes et compatibles avec la mise en place des implants pratiquée sur ces patients et aucun lien n'a été trouvé entre ces complications et rhBMP-2/ECR.

Chez les 6 patients qui ont reçu des implants, tous les implants étaient cliniquement stables et ont pu permettre la mise en place de restaurations prothétiques fonctionnelles.

(Tableau 16)

Patient	Cicatrisation osseuse* (semaines)	Ostéointégration** (semaines)	Durée de mise en charge fonctionnelle des implants (semaines)	Prothèses sur implants fonctionnelles au terme de l'étude
A	30	33	41	oui
B	26	26	52	oui
C	23	32	49	oui
D	17	42	45	oui
E	16	42	46	oui
F	16	38	50	oui

Tableau 16 : Statut des restaurations prothétiques sur implants après comblement des alvéoles d'extraction par rhBMP-2.

* : temps écoulé entre l'implantation de rhBMP-2/ECR et la mise en place des implants

** : temps écoulé entre la pose des implants et leur mise en charge fonctionnelle. [26]

Les analyses histologiques réalisées sur des biopsies pratiquées au niveau des zones ayant reçu rhBMP-2/ECR ont révélé une formation de tissu osseux normal et identique à l'os d'origine entourant la zone traitée.

Les études cliniques réalisées durant 3 ans sur ces patients ont montré que tous les implants mis en place présentaient un niveau d'os périphérique stable et des tissus péri-implantaires sains.

Conclusion

Les résultats de ces 3 ans d'étude ont démontré que l'association rhBMP-2/ECR (0,43 mg/mL) pouvait être utilisée de façon sûre chez des patients humains dans des sites d'extraction et que les implants endo-osseux placés dans les zones traitées par rhBMP-2/ECR étaient stables et pouvaient permettre la réalisation de restaurations fonctionnelles sans complication.

4.6.1.1.3 Etude de BIANCHI et coll. (2004) [10]

Objectif

Le but de cette étude était de mesurer chez l'homme les changements de volume osseux dans des sites d'extractions dentaires traités par rhBMP-2. Les mesures ont été réalisées grâce au *CT scan* (*Computerized Tomographie scan* ou scanner/tomodensitométrie), habituellement utilisé pour les analyses osseuses pré-implantaires.

Protocole

Cette étude a été réalisée sur 20 patients. Ces patients, qui présentaient des pertes osseuses au niveau du mur vestibulaire de la crête alvéolaire suite à l'avulsion de dents maxillaires, ont été traités par rhBMP-2/ECR au niveau de ces sites.

Les patients ont reçu, immédiatement après les avulsions, soit 0,75 mg/mL de rhBMP-2/ECR, soit 1,50 mg/mL de rhBMP-2/ECR, soit un placebo (ECR seule), soit aucun traitement. Des scanners ont été réalisés sur ces patients au niveau des zones traitées, 4 jours après le traitement (examens pré-opératoires), puis après 4 mois de cicatrisation (examens post-opératoires) afin de mesurer la différence de volume osseux entre les deux examens. Afin d'analyser les images du *CT scan* et de calculer le volume osseux (en cm³), les auteurs ont utilisé le programme *Simplant* (version 6.0, *Columbia Scientific*).

La mesure directe de la taille du défaut osseux n'étant pas possible avec le scanner (en raison de la perte d'un ou plusieurs murs osseux), les auteurs ont mesuré les changements de

volume osseux au niveau d'une zone plus large mais incluant le défaut osseux en supposant que les changements de volume osseux n'auraient lieu qu'au niveau de l'alvéole d'extraction.

Résultats

Les changements de volume osseux observés entre les examens pré- et post-opératoires sont présentés dans le **tableau 17**.

	Nombre de sujets	Différence de volume osseux entre le scanner pré-opératoire et le scanner post-opératoire.
Aucun traitement	5	+ 0,104 cm ³
ECR seule	5	+ 0,084 cm ³
rhBMP-2/ECR (0,75 mg/mL)	10	+ 0,106 cm ³
rhBMP-2/ECR (1,50 mg/mL)		+ 0,192 cm ³

Tableau 17 : Résultats de l'étude de BIANCHI et coll. [10]

Les auteurs ont noté une différence statistiquement significative d'augmentation du volume osseux entre les sujets traités par 1,50 mg/mL de rhBMP-2 et tous les autres groupes de sujets. Par contre, il n'y avait pas de différence statistiquement significative d'augmentation du volume osseux entre les trois autres groupes (aucun traitement, ECR seule et rhBMP-2/ECR à 0,75 mg/mL). Aucun groupe n'a montré de perte de volume osseux.

Conclusion

A moins de réintervenir sur le site traité par rhBMP-2 (biopsie), le scanner (et plus encore le scanner en 3D) offre le meilleur moyen de déterminer l'efficacité de la rhBMP-2 sur l'augmentation osseuse. Cependant, cette méthode est coûteuse et difficile d'accès.

Cette étude montre que la rhBMP-2 utilisée au dosage de 1,50 mg/mL est capable d'induire une croissance osseuse au niveau d'alvéoles d'extraction de dents maxillaires présentant des défauts du mur osseux vestibulaire.

4.6.1.1.4 Etude de FIORELLINI et coll. (2005) [37]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de 2 concentrations de rhBMP-2 délivrées par des éponges de collagènes bio-résorbables (ECR) sur l'induction de la croissance osseuse, avec pour objectif de mettre en place par la suite des implants dentaires au niveau de l'os nouvellement formé.

Protocole

L'étude a été menée sur 80 patients qui présentaient une perte osseuse au niveau du mur vestibulaire de la crête alvéolaire suite à l'extraction de dents maxillaires. Ces patients ont reçu, immédiatement après les extractions, soit 0,75 mg/mL de rhBMP-2 sur une ECR, soit 1,50 mg/mL de rhBMP-2/ECR, soit un placebo (ECR seule), soit aucun traitement.

Les auteurs ont alors évalué, après 4 mois de cicatrisation, la quantité de l'induction osseuse, la capacité de l'os alvéolaire à supporter un implant osseux et la nécessité d'une seconde augmentation osseuse.

Résultats

Les résultats ont montré que les patients traités par 1,50 mg/mL de rhBMP-2/ECR ont présenté une meilleure augmentation osseuse comparativement aux autres groupes.

La capacité de l'os à supporter le placement d'un implant osseux était approximativement deux fois meilleure chez les patients traités par rhBMP-2/ECR que chez les patients n'ayant reçu aucun traitement ou un placebo. De plus, la comparaison des patients nécessitant une deuxième augmentation osseuse afin de poser des implants indiquait que les

patients traités par 1,50 mg/mL rhBMP-2/ECR nécessitaient beaucoup moins de deuxième intervention que les patients n'ayant reçu aucun traitement ou 0,75 mg/mL rhBMP-2-ECR.

Les études de la densité osseuse et les études histologiques n'ont révélé aucune différence entre l'os nouvellement formé et l'os d'origine.

Enfin, aucun anticorps anti-rhBMP-2 ou anti-collagène de type I humain n'a été retrouvé chez aucun de ces 80 patients.

Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que la combinaison rhBMP-2/ECR a un effet évident sur l'induction de la formation d'un os nouveau pour le placement d'implants dentaires chez les patients ayant perdu un mur osseux vestibulaire lors d'une extraction dentaire et que rhBMP-2/ECR est d'autant plus efficace que la concentration de rhBMP-2 est élevée.

4.6.1.2 Conclusions

Ces quatre études réalisées chez l'homme permettent de dégager les conclusions suivantes :

- **Les éponges de collagène résorbables semblent être des supports adéquats pour les cas de préservation de la crête alvéolaire après avulsion dentaire.**
- **L'innocuité de rhBMP-2/ECR à court et à long terme a été démontrée chez l'homme.**
- **L'association rhBMP-2/ECR a un effet positif sur la cicatrisation osseuse au niveau des sites d'avulsion dentaire chez l'homme.**
- **L'induction de la formation osseuse par rhBMP-2/ECR est d'autant plus importante que la concentration de rhBMP-2 est élevée.**
- **La concentration minimale de 1,50 mg/mL semble être indispensable pour avoir une augmentation significative de la formation osseuse en cas de perte de la corticale osseuse vestibulaire après avulsion dentaire.**
- **L'os induit par rhBMP-2/ECR dans les sites d'avulsion dentaire est histologiquement identique à l'os d'origine.**
- **Les implants endo-osseux mis en place dans de l'os induit par rhBMP-2/ECR dans des sites d'avulsion dentaire sont stables et permettent la réalisation de restaurations prothétiques fonctionnelles à long terme.**

4.6.2 Augmentation de la crête alvéolaire

Les reconstitutions prothétiques implanto-portées sont souvent compromises par les irrégularités anatomiques de la crête alvéolaire. L'augmentation de la crête alvéolaire doit donc être réalisée avant ou pendant la mise en place des implants. [158]

4.6.2.1 Etudes animales

4.6.2.1.1 Etude de SIGURDSSON et coll. (1997) [131]

Objectif

SIGURDSSON et coll. ont évalué l'effet de la rhBMP-2 sur la formation de l'os péri-implantaire sur des modèles de défauts péri-implantaires supra-alvéolaires de taille critique chez 5 chiens beagle.

Protocole

Ils ont placé des implants de 10 mm dont 5 mm sont enfouis dans une crête mandibulaire édentée réduite et les 5 mm restants sont dans une situation supra-alvéolaire.

Puis, ils ont placé des éponges de collagène résorbables (ECR) imprégnées soit d'une solution de rhBMP-2 à 0,4 mg/mL, soit d'une solution témoin (contrôle) dans les défauts péri-implantaires supra-alvéolaires controlatéraux.

Résultats

Au bout de 16 semaines de cicatrisation, les défauts avec rhBMP-2 présentaient de façon significative une formation osseuse croissante le long de la surface exposée de l'implant ($4,2 \text{ mm} \pm 1 \text{ mm}$) par rapport aux contrôles ($0,5 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$) (**Fig. 15**).

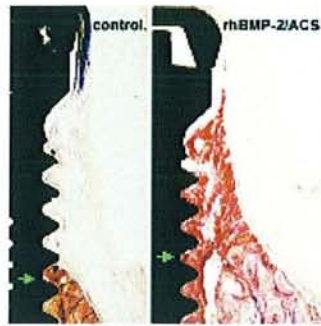


Figure 15 : Photomicrographies après 16 semaines de cicatrisation.

A gauche : défaut péri-implantaire supra-alvéolaire de taille critique ayant reçu la solution témoin.

A droite : défaut péri-implantaire supra-alvéolaire de taille critique ayant reçu la solution de rhBMP-2.

Les flèches vertes désignent la limite apicale du défaut osseux de départ.[159]

Cependant, l'os induit par la rhBMP-2 ne constituait le plus souvent qu'une mince couche osseuse à la surface de l'implant. Apparemment, l'éponge de collagène résorbable n'était pas en mesure de créer de façon prédictive un espace pour une formation adéquate de l'os induit par la rhBMP-2. [159]

Les surfaces précédemment exposées des implants présentaient une ostéointégration au niveau de l'os nouvellement formé. Cependant, la surface de contact os-implant était plus faible quand le temps de cicatrisation était plus court. [158]

Discussion

Cette étude montre que la rhBMP-2 utilisée à des doses pharmacologiques induit de façon significative une augmentation de l'os alvéolaire. Ces résultats sont d'autant plus intéressants lorsqu'ils sont comparés à ceux de l'étude de CAPLANIS et coll. en 1997 [18]. Ces derniers ont réalisé leur étude sur le même modèle animal avec le même type de défaut osseux autour d'implants. Sur chacun des 5 chiens beagle, des implants avec des défauts péri-implantaires controlatéraux supra-alvéolaires de taille critique (5 mm) ont été placés. Par la suite, CAPLANIS et coll. ont évalué les effets d'une greffe d'os décalcifié lyophilisé (réhydraté dans du sang autologue) associé à une membrane d'ePTFE (*expanded polytetrafluoroethylene*) de régénération osseuse guidée (ROG) et les ont comparé aux effets d'une membrane de ROG seule.

Après 16 semaines de cicatrisation, le matériau osseux greffé était présent dans tous les sites ayant reçu ce traitement. Les particules d'os apparaissaient solidifiées dans une matrice de tissu conjonctif dense, au contact étroit de la surface des implants, mais sans signe d'ostéointégration. L'augmentation de la hauteur d'os alvéolaire était limitée à $1,5 \text{ mm} \pm 0,9 \text{ mm}$ pour la ROG avec greffe osseuse contre $1,1 \text{ mm} \pm 0,4 \text{ mm}$ pour la ROG seule.

Les concentrations physiologiques de BMPs contenues dans la matrice du matériau de greffe osseuse n'ont pas d'effet sur l'augmentation de l'os alvéolaire. Les résultats suggèrent que l'adjonction d'un matériau de greffe osseuse n'a pas d'effet significatif sur la ROG et que les membranes de ROG ont un potentiel limité pour augmenter la hauteur d'os alvéolaire dans ces conditions. (Fig. 16)

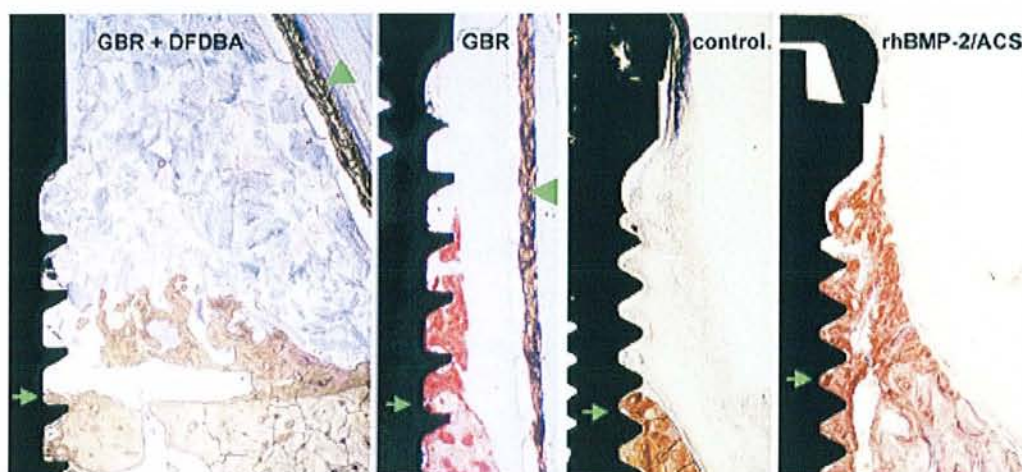


Figure 16 : Photomicrographies après 16 semaines de cicatrisation comparant les études de CAPLANIS et SIGURDSSON.

Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires de taille critique ayant reçu, de gauche à droite : une membrane de ROG+greffe d'os lyophilisé, une membrane de ROG seule, une éponge de collagène + solution témoin, une éponge de collagène + rhBMP-2. Les flèches vertes désignent la limite apicale du défaut osseux de départ. Seule des concentrations pharmacologiques de rhBMP-2 permettent de stimuler significativement l'augmentation de l'os alvéolaire. [159]

Conclusion

Ces deux études suggèrent que seules des concentrations pharmacologiques de rhBMP-2 permettent de stimuler significativement l'augmentation de l'os alvéolaire dans le modèle de défaut péri-implantaire supra-alvéolaire de taille critique chez le chien. [159] [157]

4.6.2.1.2 Etude de SIGURDSSON et coll. (2000) [132]

Protocole

SIGURDSSON et coll. ont créé des défauts de taille critique (de 5 à 6 mm) supra-alvéolaires chez 5 chiens beagle. Ces défauts ont été comblés avec une association de rhBMP-2 (0,2 mg/mL), de MOD et de sang sous forme d'onlay. Des implants dentaires non enfouis de 10 mm (Straumann/ITI) ont été mis en place au niveau de la nouvelle crête alvéolaire après 8 et 16 semaines de cicatrisation. Les animaux ont été sacrifiés 24 semaines après le comblement des défauts osseux afin d'évaluer l'augmentation de la crête alvéolaire et l'ostéointégration des implants.

Résultats

Environ 90 % de la surface os-implant correspondaient à de l'os induit par la rhBMP-2 et les contacts os/implants étaient d'un niveau équivalent (environ 55 %), quel qu'ait été le temps de cicatrisation (8 ou 16 semaines). Il n'y avait pas de différence significative de densité osseuse entre l'os formé et l'os pré-existant.

Conclusion

Cette étude montre que la rhBMP-2, dans un support de MOD congelée allogène et mélangée à du sang autologue, a une utilité réelle pour augmenter cliniquement la crête alvéolaire afin de placer rapidement des implants dentaires. [158] [157]

4.6.2.1.3 Etude de JOVANOVIC et coll. (2000) [62]

Objectif

JOVANOVIC et coll. ont examiné la formation osseuse au niveau de défauts de la crête alvéolaire après comblement chirurgical par la rhBMP-2 et la ROG. Dans ce cas, la rhBMP-2 est utilisée en tant qu'inlay.

Protocole

Les défauts mandibulaires chirurgicalement créés au milieu de la crête alvéolaire, de pleine épaisseur, de 15 x 10 mm (2 défauts par quadrant) chez 7 chiens, ont reçu au hasard rhBMP-2/ECR, rhBMP-2/ECR combinée avec la ROG (rhBMP-2/ROG ; rhBMP-2 à 0,2 mg/mL) ou des traitements contrôles. Le protocole ROG incluait l'utilisation de membranes en ePTFE non poreuses.

Les animaux ont été sacrifiés 12 semaines après l'intervention pour une évaluation histologique.

Résultats

Les complications post-chirurgicales ont inclus des défauts de cicatrisation dans 7 défauts sur 16 (44 %), recevant rhBMP-2/ROG ou ROG seule.

Les analyses histologiques ont révélé, en moyenne, un comblement osseux de 101 % pour les défauts recevant rhBMP-2/ECR ou rhBMP-2/ROG, et de 90 % pour les défauts recevant la ROG sans défauts de cicatrisation.

Le comblement osseux pour les contrôles a atteint 60 %.

La densité de l'os trabéculaire s'est située entre 50 et 57 % pour les défauts recevant rhBMP-2/ECR ou ROG et dans les contrôles chirurgicaux.

Conclusion

Ces résultats suggèrent que le comblement chirurgical par la rhBMP-2/ECR est un traitement efficace au niveau des défauts de la crête alvéolaire qui lui procurent un espace de cicatrisation adéquat, sans comporter le potentiel de mauvaise cicatrisation observé avec la ROG.

Combiner rhBMP-2 et ROG avec une membrane non poreuse ne donne aucun avantage supplémentaire. [158][157]

4.6.2.1.4 Etude de BARBOZA et coll. (2000) [6]

Objectif

rhBMP-2/ECR forme un implant modelable et adhésif mais qui n'a pas une structure assez forte pour résister à la compression des tissus mous. Cette étude avait pour but de mieux comprendre les mécanismes qui influencent l'induction osseuse par rhBMP-2/ECR en présence de la compression par les tissus mous.

Protocole

BARBOZA et coll. ont créé des défauts osseux bilatéraux, chroniques et de classe III, sur la crête alvéolaire chez 4 chiens bâtards adultes après avulsion des 4 prémolaires mandibulaires et réduction de la crête alvéolaire. Après 8 semaines de cicatrisation, des lambeaux muco-périostés ont été levés et les défauts de la crête alvéolaire controlatéraux ont été comblés chirurgicalement avec rhBMP-2/ECR ou rhBMP-2/ECR combinée avec des granules d'hydroxyapatite (rhBMP-2 à 0,2 mg/mL).

Les animaux ont été sacrifiés 12 semaines après l'implantation de rhBMP-2 et des biopsies ont été réalisées pour l'évaluation histologique.

Résultats

L'augmentation de la crête alvéolaire après comblement par rhBMP-2/ECR a été limitée ($0,7 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$) et a présenté une trabéculatation osseuse dense. Par contre, les sites ayant reçu rhBMP-2/ECR/HA ont montré une augmentation importante de la crête alvéolaire ($5,5 \text{ mm} \pm 1,6 \text{ mm}$) et un os trabéculé clairsemé avec des particules d'hydroxyapatite pour la plupart encapsulées par du tissu conjonctif. L'activité métabolique de l'os associé aux particules d'HA n'a pas pu être mise en évidence.

Conclusion

Ces résultats suggèrent que rhBMP-2/ECR seule ne peut avoir que des effets limités sur les défauts de classe III de la crête alvéolaire, à cause des compressions s'exerçant au travers du lambeau.

L'inclusion d'HA a permis une augmentation osseuse clinique importante dans les défauts de la crête alvéolaire. Cependant, la qualité de l'os formé ne semble pas convenir pour la mise en place d'implants dentaires.

4.6.2.1.5 Etude de SIGURDSSON et coll. (2001) [133]

Protocole

Des défauts bilatéraux supra-alvéolaires de taille critique (5-6 mm) créés au niveau de la crête alvéolaire de 5 chiens beagle ont reçu des onlays de rhBMP-2/MOD/sang autologue (rhBMP-2 à $0,2 \text{ mg/mL}$).

Après 8 et 16 semaines de cicatrisation, des implants non enfouis de 10 mm ont été placés dans la crête alvéolaire induite par la rhBMP-2.

Les animaux ont été sacrifiés 24 semaines après la mise en place de rhBMP-2 pour des études histométriques des sites implantés.

Résultats

Environ 90 % de la surface des implants encreée dans l'os l'étaient dans de l'os induit par la rhBMP-2.

Des niveaux similaires de contacts os-implant (environ 55 %) ont été observés au niveau de l'os néoformé et au niveau de l'os de départ, quelle que soit la durée de l'ostéointégration (8 ou 16 semaines).

Il n'y avait pas de différence significative de densité osseuse entre l'os induit par la rhBMP-2 et l'os de départ.

Conclusion

Dans cette étude, les auteurs ont montré que la rhBMP-2 utilisée en tant qu'onlay avec comme support une matrice osseuse allogène lyophilisée décalcifiée (MOD) avec du sang autologue pouvait avoir un intérêt clinique pour l'augmentation des défauts de la crête alvéolaire et pour permettre le placement et l'ostéointégration d'implants dentaires. Cependant, l'emploi de substances issues de cadavres telles que la MOD risque d'avoir des difficultés à se faire accepter par les patients. C'est pourquoi il serait intéressant de développer l'emploi de supports synthétiques pour la rhBMP-2. [159]

4.6.2.1.6 Etude de SETO et coll. (2002) [128]

Objectif

Cette étude avait pour but de déterminer si l'os induit par la rhBMP-2 pouvait résister aux forces de mastication appliquées sur des implants dentaires.

Protocole

Cette étude a été réalisée sur les mandibules de 15 chiens beagles. Tout d'abord, les prémolaires ont été extraites. 3 mois plus tard, une résection totale d'une partie de la mandibule a été réalisée (30 mm) et une plaque en titane a été fixée grâce à des vis afin de consolider la mandibule. Une éponge en gélatine recouverte d'acide poly-D, L-lactique co-glycolique imprégnée de rhBMP-2 a été greffée sur les mandibules réséquées. Le nouvel os était présent 8 semaines après la chirurgie (les plaques en titane ont alors été retirées) et 3 implants dentaires ont été insérés dans la mandibule reconstruite 16 semaines après la chirurgie.

Après 8 semaines supplémentaires (24 semaines post-opératoires), la prothèse a été placée sur les implants. Cette dernière a été maintenue en occlusion avec la denture naturelle opposée pour 0, 4, 12, 24 et 48 semaines avant que l'animal ne soit sacrifié (3 chiens pour chaque groupe).

La qualité de l'os régénéré a été évaluée radiologiquement et histologiquement et le pourcentage d'ostéointégration des implants a été mesuré.

Résultats

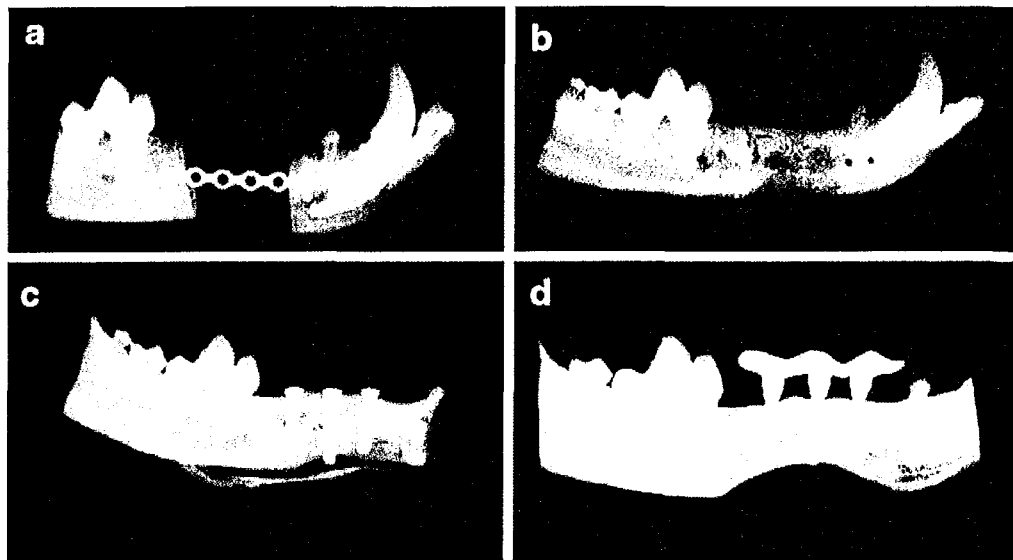


Figure 17 : Radiographies de la zone opératoire.

a : immédiatement après la greffe de rhBMP-2

b : 16 semaines après intervention

c : mise en place des implants

d : 24 semaines après intervention, mise en charge des implants. [128]

A 24 semaines post-opératoires, les radiographies ont montré une parfaite continuité de la mandibule, bien que la radio-opacité de la zone nouvellement formée soit inférieure à celle de l'os adjacent. (Fig. 17) Cette radio-opacité a augmenté avec le temps et aucune résorption osseuse n'a été mise en évidence autour des implants, quelle que soit leur durée de mise en fonction.

Les auteurs ont également mis en évidence une augmentation de l'ostéointégration des implants avec le temps. (Tableau 18)

Durée de mise en fonction des implants	Nombre de sujets	Ostéointégration des implants
0 semaine	3	48,9 ± 5,7 %
4 semaines	3	64,5 ± 4,7 %
12 semaines	3	66,9 ± 8,3%
24 semaines	3	73,2 ± 7,1 %
48 semaines	3	74,5 ± 7,8 %

Tableau 18 : Pourcentage de l'ostéointégration des implants placés dans la mandibule reconstruite grâce à rhBMP-2 en fonction de la durée de mise en fonction. [128]

L'apparence morphologique des ostéoblastes a montré une formation osseuse active au niveau du défaut osseux. Les analyses histologiques ont montré un remodelage de l'os néoformé, qui augmentait avec le temps de mise en fonction des implants.

Après 48 semaines de mise en fonction des implants, l'os néoformé avait subi un remodelage important ainsi qu'une consolidation, sa qualité étant meilleure que celle de l'os entourant les implants qui n'avaient pas été mis en fonction.

Conclusion

Les résultats de cette étude indiquent que l'os néoformé induit par la rhBMP-2 est capable de résister à des forces de mastications appliquées par des implants endo-osseux mais également qu'il peut se remodeler pour avoir les mêmes caractéristiques que l'os normal.

4.6.2.1.7 Etude de WIKESJÖ et coll. (2002) [162]

Objectif

Dans cette étude, les auteurs ont étudié les effets de l'implantation chirurgicale de rhBMP-2 dans un support de phosphate de calcium synthétique (α -BSM®, Etex Corporation, Cambridge, MA, USA) sur les procédures d'augmentation verticale de la crête alvéolaire et sur l'ostéointégration des implants immédiats en titane.

Protocole

L'étude a porté sur 6 chiens avec des défauts péri-implantaires supra-alvéolaires de taille critique (5 mm).

3 animaux ont reçu rhBMP-2/ α -BSM® (rhBMP-2 à 0,40 ou 0,75 mg/mL) au niveau des défauts osseux controlatéraux (environ 1,5 mL du mélange par défaut osseux). (Fig. 18)

3 autres animaux ont reçu α -BSM® sans rhBMP-2 (contrôle).



Figure 18 : Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires de taille critique impliquant 3 implants en titane (photo de gauche) recevant rhBMP-2 dans un support de phosphate de calcium synthétique (photo de droite). [159]

Les animaux ont été sacrifiés 16 semaines après l'intervention et des biopsies ont été réalisées afin de procéder à des analyses histologiques et histométriques. (Fig. 19)

Résultats

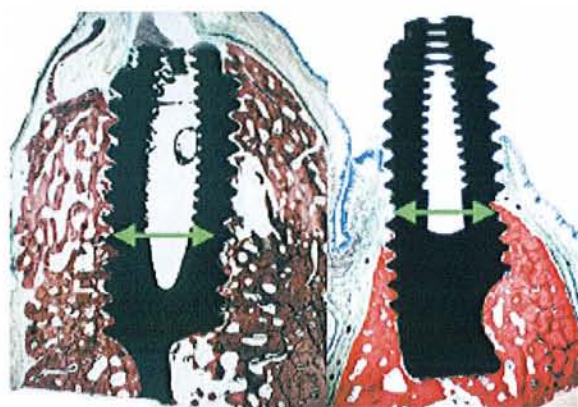


Figure 19 : Photomicrographies après 16 semaines de cicatrisation.

A gauche : site ayant reçu rhBMP-2/ α -BSM® (formation importante d'os robuste et ostéointégration de l'implant).

A droite : site ayant reçu α -BSM® seul (formation d'os presque inexistante).

Les flèches vertes indiquent la position apicale de départ du défaut osseux. [159]

Les sites traités par rhBMP-2/ α -BSM® ont montré une augmentation importante de la crête alvéolaire alors que les sites contrôles n'ont présenté qu'une formation osseuse limitée.

(Tableau 19)

	Gain vertical d'os	Aire d'os néoformé	Densité de l'os néoformé	Contacts implant-os néoformé
α -BSM® + rhBMP-2 (0,40 mg/mL)	4,9 \pm 1,0 mm	8,5 \pm 4,2 mm ²	55,1 \pm 6,4 %	26,9 \pm 17,5 %
α -BSM® + rhBMP-2 (0,75 mg/mL)	5,3 \pm 0,3 mm	9,0 \pm 1,9 mm ²	61,1 \pm 6,0 %	28,5 \pm 1,4 %
α -BSM® seul	0,4 \pm 0,4 mm	0,5 \pm 0,4 mm ²	67,7 \pm 9,5 %	24,6 \pm 16,1 %

Tableau 19 : Résultats de l'étude de WIKESJÖ et coll. [159]

Les résidus de α -BSM® représentaient moins d' 1 % de l'os néoformé.

Conclusion

L' α -BSM® pourrait être utilisé pour de nombreuses indications cliniques car il peut être facilement mis en forme selon les contours désirés et il est apte à maintenir un espace adéquat pour l'induction de la formation osseuse par la rhBMP-2.

De plus, l' α -BSM® est injectable et peut donc être employé dans les cas où la rhBMP-2 doit être mise en place sous forme d'inlay, notamment dans les cas d'élévation du plancher du sinus maxillaire conjointement, avec le placement d'implants dentaires. [159]

4.6.2.1.8 Etudes de WIKESJÖ et coll. (2003-2004) [161]

[160]

Objectif

Dans cette étude, les auteurs ont utilisé une membrane de ROG poreuse en ePTFE pour servir de support à la formation osseuse induite par rhBMP-2/ECR. L'objectif était de procurer un espace suffisant à rhBMP-2/ECR pour empêcher sa compression par les tissus mous, mais aussi de permettre sa vascularisation à partir du tissu conjonctif gingival et ainsi permettre l'induction de tissu osseux.

Protocole

Des défauts péri-implantaires supra-alvéolaires de taille critique bilatéraux ont été créés chez 8 chiens. 3 implants en titane (2 filetés et 1 à la surface mordancée à l'acide) ont été mis en place au niveau de chaque quadrant. (Fig. 20)

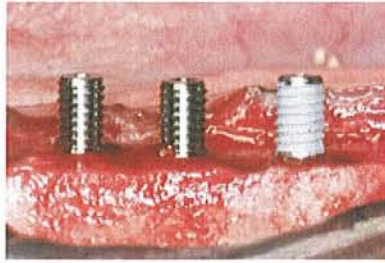


Figure 20 : Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires de taille critique incluant 2 implants filetés (à gauche) et 1 implant mordancé à l'acide (à droite). [161] [160]

4 des animaux ont reçu une membrane de ROG poreuse seule ou rhBMP-2/ECR (0,4 mg de rhBMP-2) combinée à une membrane de ROG poreuse. (**Fig. 21**)

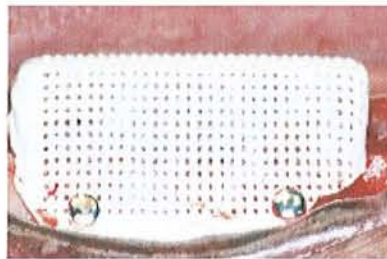


Figure 21 : Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires ayant reçu une membrane de ROG poreuse en ePTFE. [161] [160]

Les 4 autres animaux ont reçu rhBMP-2/ECR seule (0,4 mg de rhBMP-2) (**Fig. 22**) ou rhBMP-2/ECR (0,4 mg de rhBMP-2) combinée à une membrane de ROG poreuse.



Figure 22 : Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires ayant reçu une éponge de collagène résorbable (ECR) enduite de rhBMP-2. [161] [160]

Les chiens ont été sacrifiés 8 semaines après l'intervention chirurgicale pour des analyses histométriques des sites implantés.

Résultats

Les résultats sont regroupés dans le **tableau 20** :

		Gain vertical d'os	Aire d'os néoformé
Membrane seule	<i>Implants filetés</i>	1,8 ± 2,0 mm	1,8 ± 1,3 mm ²
	<i>Implants mordancés</i>	1,3 ± 1,3 mm	1,2 ± 0,6 mm ²
rhBMP-2 seule	<i>Implants filetés</i>	3,5 ± 0,9 mm	7,5 ± 6,2 mm ²
	<i>Implants mordancés</i>		
rhBMP-2 + membrane	<i>Implants filetés</i>	4,7 ± 0,2 mm	9,6 ± 0,7 mm ²
	<i>Implants mordancés</i>		

Tableau 20 : Résultats de l'étude de WIKESJÖ et coll.

Cette étude a montré que la membrane utilisée seule stimulait la formation osseuse de façon limitée.

Les quadrants ayant reçu rhBMP-2/ECR seule ont montré une augmentation significative de la crête alvéolaire. Cependant, la géométrie de l'os alvéolaire néoformé était irrégulière.

D'autre part, les défauts osseux ayant reçu la combinaison rhBMP-2/membrane de ROG ont montré une formation d'os alvéolaire comblant le large espace procuré par la membrane, dans tous les cas, que l'implant de rhBMP-2 comble au départ tout l'espace procuré par la membrane ou seulement une partie de cet espace. **(Fig. 23)**

Il y avait une corrélation hautement significative entre l'aire d'os néoformé et l'espace procuré par la membrane de ROG. L'os néoformé a permis une ostéointégration des implants en titane, sans différence notable entre les implants filetés et mordancés.

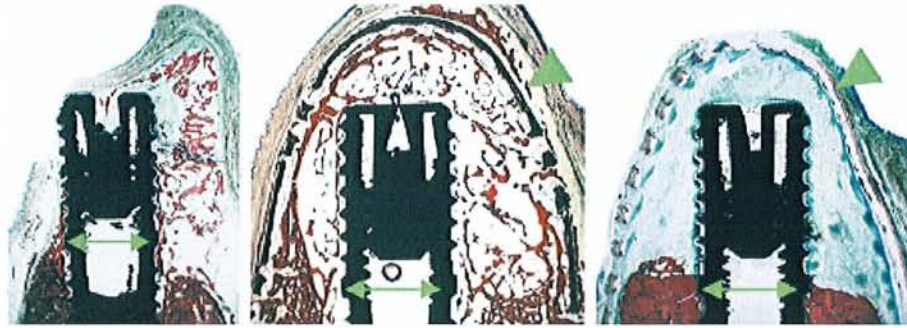


Figure 23 : Photomicrographies après 8 semaines de cicatrisation.

De gauche à droite :

- Site ayant reçu rhBMP-2/ECR seul : formation d'os irrégulière.
- Site ayant reçu rhBMP-2/ECR en combinaison avec une membrane (flèche verte) : formation d'os ajustée à l'espace procuré par la membrane.
- Site ayant reçu une membrane seule : régénération osseuse très limitée. [161] [160]

Conclusion

Selon cette étude, la mise à disposition d'un espace adéquat par la mise en place d'une membrane de ROG poreuse semble essentielle pour tirer un maximum de bénéfices de l'utilisation de la rhBMP-2. [159]

4.6.2.1.9 Etude de JOVANOVIC et coll. (2003) [61]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer la formation osseuse et le contact direct os-implant (BIC ou *bone to implant contacts*) à long terme, lors de la charge d'implants dentaires placés dans l'os induit par la rhBMP-2 dans une éponge de collagène résorbable (ECR).

Protocole

Des lésions du rebord alvéolaire ont été créées chirurgicalement chez 6 jeunes chiens adultes au niveau mandibulaire ($\pm 15 \times 10 \times 10$ mm), à raison de 2 défauts par quadrant. Les lésions ont été immédiatement implantées avec rhBMP-2/ECR. 2 lésions par animal ont reçu une membrane en téflon ou une membrane biorésorbable en fibre polyglycolide. Après 3 mois de cicatrisation, les membranes en téflon ont été retirées et des implants dentaires en titane fileté et usiné ont été placés dans l'os induit par rhBMP-2/ECR et dans l'os résiduel adjacent.

Après 4 mois d'ostéointégration, les implants ont été exposés afin de recevoir les piliers et le traitement prothétique (des bridges de 2 à 3 unités). Quelques implants ont été retirés pour l'étude histologique. Les autres implants ont été exposés à la charge fonctionnelle durant 12 mois après lesquels les animaux ont été euthanasiés pour l'analyse histométrique.

Résultats

L'os induit par rhBMP-2/ECR présentait les mêmes caractéristiques que l'os résiduel, y compris la formation d'une nouvelle corticale osseuse.

Les biopsies à 4 mois montraient une résorption crestale limitée tandis que celles ayant eu une charge durant 12 mois indiquaient quelques résorptions de la crête.

Les implants prélevés à 4 mois signalaient une moyenne de BIC de $40,6 \pm 8,2$ % dans l'os induit par rhBMP-2/ECR contre $52,7 \pm 11,4$ % dans l'os normal.

Les implants dentaires prélevés après 12 mois de mise en fonction indiquaient un BIC moyen de $51,7 \pm 7,1$ % dans l'os induit par rhBMP-2/ECR contre $74,7 \pm 7,0$ % dans l'os normal.

Il n'y avait aucune différence significative entre les implants dentaires placés dans l'os induit par rhBMP-2/ECR et l'os normal pour aucun des paramètres testés.

Conclusion

JOVANOVIC et coll. ont montré que la rhBMP-2 induisait la formation d'un os physiologiquement normal et permettant la mise en place, l'ostéointégration et une mise en

charge fonctionnelle et à long terme des implants dentaires en titane. C'est la première étude à avoir montré l'utilité fonctionnelle de l'os induit par la rhBMP-2 en dentisterie implantaire. [159]

4.6.2.1.10 Etude de MIRANDA et coll. (2005) [94]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer l'augmentation de la crête alvéolaire chez le babouin après l'implantation chirurgicale de rhBMP-2 utilisant 2 nouveaux types de supports qui permettent de procurer de l'espace pour la cicatrisation osseuse.

Protocole

31 défauts osseux standardisés de classe III de la crête alvéolaire ($\pm 15 \times 8 \times 5$ mm) ont été créés chirurgicalement au niveau de zones édentées maxillaires et mandibulaires de 4 babouins. Les défauts osseux ont été comblés avec rhBMP-2 (0,4 mg/mL) dans un support composite de phosphate tricalcique/hydroxyapatite/éponge de collagène résorbable (TCP/HA/ECR) ou dans un ciment phosphocalcique (α -BSM®). Des sites témoins ont reçu TCP/HA/ECR et α -BSM® sans rhBMP-2. Des pointes en acier inoxydable ont été placées à mi-distance des niveaux apical et coronaire des défauts osseux pour donner des points de repère aux mesures cliniques pré et post-implantation. Des empreintes ont été réalisées avant et après la mise en place de rhBMP-2 pour déterminer les changements de volume de la crête alvéolaire. Des radiographies ont également été réalisées avant et après l'implantation de rhBMP-2. Des coupes histologiques des défauts osseux ont été prélevées 16 semaines après l'implantation et ont permis la réalisation d'études histométriques concernant le volume d'os néoformé et la densité osseuse.

Résultats

	Gain d'os alvéolaire en largeur	Volume d'os alvéolaire néoformé	Trabécules osseuses dans l'os néoformé	Moelle osseuse dans l'os néoformé	Densité de l'os néoformé
TCP/HA/ECR seul	2,66 mm	210,68 mm ³	14,96%	46,90%	24,30%
TCP/HA/ECR + rhBMP-2	5,88 mm	340,71 mm ³	41,34%	23,40%	45,40%
α -BSM® seul	3,25 mm	259,29 mm ³	23,66%	43,50%	24,00%
α -BSM® + rhBMP-2	6,88 mm	356,59 mm ³	40,29%	19,90%	47,90%
TCP/HA/ECR + α -BSM® seuls	2,96 mm	234,99 mm ³	19,30%	45,20%	24,20%
TCP/HA/ECR + α -BSM® + rhBMP-2	6,38 mm	348,65 mm ³	40,80%	21,60%	46,60%

Tableau 21 : Résultats de l'étude de MIRANDA et coll. [94]

Les supports sans rhBMP-2 n'ont montré qu'une faible augmentation de la crête alvéolaire. Les sites ayant reçu rhBMP-2 ont montré une augmentation 2 fois plus élevée de la largeur de la crête alvéolaire associée à un plus grand volume d'os néoformé, un plus grand pourcentage de trabécules osseuses et à une meilleure densité osseuse comparativement aux contrôles, sans différence significative entre les 2 protocoles (TCP/HA/ECR ou α -BSM®).

Les études radiographiques à 16 semaines n'ont pas mis en évidence de résidus de matériau support dans les sites ayant reçu α -BSM® ou TCP/HA/ECR. Les sites traités avec rhBMP-2 ont montré une augmentation évidente de la densité osseuse et une restauration de la corticale osseuse dès 4 semaines après implantation.

Les études histologiques ont montré des résidus de TCP/HA/ECR (21,32 %) et d' α -BSM® (32,7%) chez quelques spécimens. Les sites ayant reçu TCP/HA/ECR et α -BSM® ont montré une faible augmentation d'os trabéculaire. En effet, c'est de l'os immature fibreux non lamellaire (« *woven bone* ») qui prédominait dans la nouvelle crête osseuse. Par contre, dans les sites ayant reçu rhBMP-2, l'os lamellaire était plus important que l'os immature.

Conclusion

TCP/HA/ECR et α -BSM® semblent être des supports adéquats pour la rhBMP-2. Les procédures d'augmentation de la crête alvéolaire utilisant l'un ou l'autre de ces supports

combinés avec rhBMP-2 pourraient induire une augmentation clinique importante des défauts de la crête alvéolaire et ainsi permettre la mise en place d'implants dentaires endo-osseux.

4.6.2.2 Etudes humaines

4.6.2.2.1 Etude de HOWELL et coll. (1997) [58]

Objectif

HOWELL et coll. ont étudié les effets de l'association rhBMP-2/ECR sur des patients nécessitant une augmentation de la crête alvéolaire. Cette étude avait pour but principal d'évaluer l'innocuité à court terme (les patients ont été suivis pendant 4 mois) et la faisabilité technique de l'association rhBMP-2/ECR pour cette indication ainsi que d'évaluer les instruments de mesure des modifications osseuses. Secondairement, cette étude a mesuré la quantité d'os formé, l'objectif étant de placer des implants dans les sites traités.

Protocole

L'étude a été menée sur 6 patients qui ont reçu rhBMP-2/ECR afin de procéder à l'augmentation de la crête alvéolaire. La concentration de rhBMP-2 utilisée était de 0,43 mg/mL, mais du fait des variations de volume des sites reconstruits par la rhBMP-2, la dose totale de rhBMP-2 reçue par chaque patient était variable (0,20 à 1,75 mg par site traité, avec une moyenne de 0,83 mg).

Les patients ont été suivis durant 4 mois et leur santé a été évaluée par des examens buccaux, des radiographies et des examens sanguins.

Résultats

Les résultats cliniques suggèrent que rhBMP-2/ECR est bien tolérée localement et de façon systémique.

Selon les auteurs, la manipulation de rhBMP-2/ECR est aisée et cette association est adaptée aux augmentations de la crête alvéolaire.

Il n'a pas été montré d'augmentation significative de la crête osseuse, aussi bien en largeur qu'en hauteur.

Conclusion

Cette étude conclut que la tomographie numérisée est la seule manière d'établir *in vivo* une évaluation reproductible de la hauteur, de l'épaisseur et de la densité osseuse.

Les auteurs ont conclu que l'utilisation clinique de la rhBMP-2/ECR était techniquement réalisable et sûre pour les cas d'augmentation de la crête alvéolaire.

Cependant, la concentration de rhBMP-2 utilisée dans cette étude (0,43 mg/mL) ne semble pas être suffisante pour induire une augmentation osseuse locale de la crête alvéolaire.

[158]

4.6.2.2.2 Etude de COCHRAN et coll. (2000) [26]

Objectif

Cette étude fait suite à celle de HOWELL et coll. (1997) [58]. Les auteurs ont évalué à long terme les patients qui avaient été traités par rhBMP-2/ECR au niveau de sites nécessitant une augmentation de la crête alvéolaire. Cette étude avait pour but principal d'évaluer l'innocuité à long terme de l'association rhBMP-2/ECR et de tester la viabilité des implants placés dans les sites traités par cette association.

Protocole

Les 6 patients traités précédemment par rhBMP-2/ECR (rhBMP-2 à 0,43 mg/mL) pour une augmentation de la crête alvéolaire ont été suivis pendant 3 ans à partir de l'implantation de rhBMP-2. Des examens de contrôle ont été réalisés à 6, 12, 18, 24 et 36 mois après la mise en place de rhBMP-2 et ont consisté en des examens cliniques et radiographiques.

Sur 4 de ces 6 patients, 6 implants endo-osseux ont été placés dans les sites augmentés par rhBMP-2/ECR (16 à 28 semaines après l'implantation de rhBMP-2) et des biopsies de ces sites ont été réalisées pour des études histologiques. Par la suite, des reconstitutions prothétiques ont été mises en place sur les implants.

En raison du nombre très faible de patients évalués, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée.

Résultats

2 ans après l'implantation chirurgicale de rhBMP-2/ECR, il n'a été noté aucune complication sérieuse ou inattendue. Les complications rencontrées (douleur buccal, érythème oral, infection...) étaient pour la plupart bénignes et compatibles avec la mise en place des implants pratiquée sur ces patients et aucun lien n'a été trouvé entre ces complications et rhBMP-2/ECR.

Des mesures directes de l'os induit par la rhBMP-2 ont pu être réalisées au moment de la mise en place des implants. Une augmentation de la crête alvéolaire a été observée chez 5 patients sur 6, avec une augmentation limitée chez certains de ces patients. (**Tableau 22**)

	Nombre de sujets	Moyenne de l'augmentation de la crête alvéolaire
Profondeur osseuse vestibulo-palatine	5	+ 0,4 mm
Largeur osseuse mésio-linguale	5	+ 1,2 mm
Hauteur osseuse	5	- 0,8 mm

Tableau 22 : Mesures de l'augmentation de la crête alvéolaire au moment de la pose des implants.

[26]

Lors de toutes les visites de contrôle, les implants placés dans les zones augmentées par rhBMP-2 étaient cliniquement stables, sans complication clinique ou radiographique. Leur niveau osseux périphérique était stable et l'os péri-implantaire était sain.

Les examens histologiques ont révélé un tissu osseux normal, de bonne qualité, identique à l'os natif environnant.

Au terme des 3 ans d'étude, les 4 patients ayant reçu des implants présentaient des reconstitutions prothétiques stables et fonctionnelles. (**Tableau 23**)

Patient	Cicatrisation osseuse* (semaines)	Ostéointégration** (semaines)	Durée de mise en charge fonctionnelle des implants (semaines)	Prothèses sur implants fonctionnelles au terme de l'étude
A	28	24	52	oui
B	23	30	51	oui
C	17	73	14	oui
D	16	40	48	oui

Tableau 23 : Statut des restaurations prothétiques sur implants après augmentation de la crête alvéolaire.

* : temps écoulé entre l'implantation de rhBMP-2/ECR et la mise en place des implants

** : temps écoulé entre la pose des implants et leur mise en charge fonctionnelle. [26]

Conclusion

Cette étude à long terme montre que rhBMP-2/ECR (0,43 mg/mL) peut être utilisé de façon sûre chez le patient humain pour les augmentations de la crête alvéolaire et que les implants endo-osseux placés dans les zones traitées par rhBMP-2/ECR sont stables et peuvent être utilisés de façon fonctionnelle sans complication.

4.6.2.3 Conclusions

En ce qui concerne les augmentations de la crête alvéolaire, les études précédentes font apparaître les conclusions suivantes :

- **La rhBMP-2 induit de façon significative une augmentation de l'os alvéolaire quand elle est utilisée à des doses pharmacologiques.**
- **La rhBMP-2 induit la formation d'un os semblable à l'os d'origine et permettant la mise en place, l'ostéointégration et la mise en charge fonctionnelle et à long terme d'implants dentaires endo-osseux en titane.**
- **Concernant les supports pour la rhBMP-2 :**
 - **Les ECR ne sont pas en mesure de créer de façon prédictive un espace pour une formation adéquate de l'os induit par la rhBMP-2. Les ECR ne sont donc pas des supports adéquats quand rhBMP-2/ECR est utilisée en tant qu'onlay (défauts osseux supra-alvéolaires) ou dans les défauts osseux de classe III car leur structure n'est pas assez forte pour résister à la compression des tissus mous.**
 - **Par contre, les ECR sont des supports adéquats pour la rhBMP-2 au niveau des défauts de la crête alvéolaire qui leur procurent un espace de cicatrisation approprié (utilisation en tant qu'inlay).**
 - **Les MOD avec du sang autologue sont un support adéquat pour la rhBMP-2 utilisée en tant qu'onlay dans les augmentations de la crête alvéolaire.**
 - **Il n'y a pas de différence significative de densité ou de composition histologique entre l'os induit par rhBMP-2/ECR ou rhBMP-2/MOD et l'os d'origine dans les cas d'augmentation de la crête alvéolaire.**

- **L'α-BSM® semble être un support adéquat pour la rhBMP-2 dans les cas d'augmentation de la crête alvéolaire, pour les utilisations en tant qu'inlay et onlay.**
- **TCP/HA/ECR semble être un support adéquat pour la rhBMP-2 dans les cas de comblement de défauts osseux de classe III.**
- **L'utilisation de la ROG avec une membrane non poreuse en complément des protocoles utilisant la rhBMP-2 en tant qu'inlay n'apporte aucun avantage supplémentaire au niveau de l'induction de la formation osseuse et peut entraîner une mauvaise cicatrisation.**
- **L'utilisation d'une membrane de ROG poreuse en complément des protocoles utilisant la rhBMP-2/ECR en tant qu'onlay permet de procurer un espace de cicatrisation approprié et ainsi d'augmenter la formation osseuse.**

4.6.3 Comblement de défauts péri-implantaires

4.6.3.1 Etudes animales

4.6.3.1.1 Etudes de HANISCH et coll. (1997) [53] [51]

Objectif

HANISCH et coll. ont été les premiers à montrer le comblement osseux et la ré-ostéointégration des implants au niveau de défauts osseux péri-implantaires de type péri-implantite sur des modèles cliniques chez les singes avec la rhBMP-2 dans un support ECR.

Protocole

Des lésions péri-implantaires ont été créées pendant 11 mois autour d'implants recouverts d'hydroxyapatite situés dans les régions maxillaires et mandibulaires postérieures de 4 singes Rhésus adultes. Les lésions ainsi induites ont montré une flore microbienne similaire à celle d'une péri-implantite humaine avancée ainsi qu'une morphologie complexe.

Les défauts ont été débridés chirurgicalement, les surfaces des implants nettoyées correctement avant comblement chirurgical par la rhBMP-2/ECR (rhBMP-2 à 0,4 mg/mL), puis la plaie a été fermée.

Des éponges de collagène résorbables imprégnées d'une solution témoin ont été placées au niveau de défauts contrôles au maxillaire ou à la mandibule en controlatéral.

Une analyse histologique a été réalisée après une cicatrisation de 16 semaines.

Résultats

Le gain vertical était 3 fois plus élevé dans les défauts traités par la rhBMP-2 que dans les défauts contrôles.

La ré-ostéointégration a été évidente dans les défauts traités par la rhBMP-2. (Fig. 24)

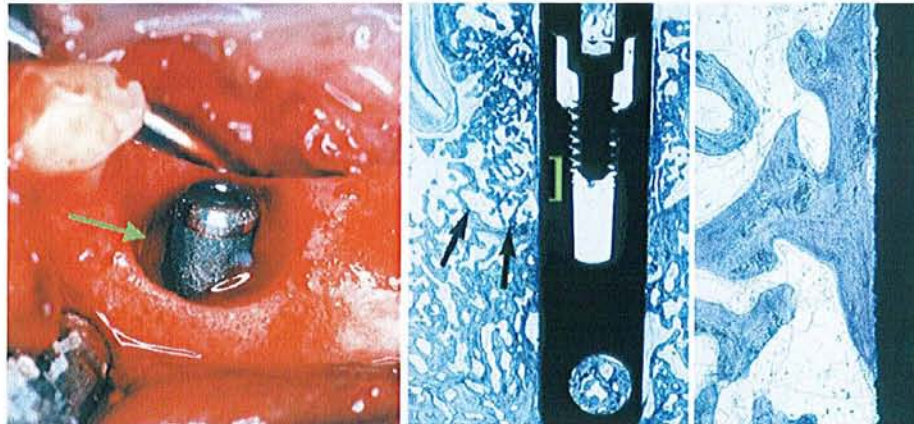


Figure 24 : Vue clinique (à gauche), après exposition chirurgicale et débridement, d'un défaut péri-implantaire de type péri-implantite. La flèche verte indique le site montré dans les photomicrographies.

La photomicrographie centrale montre le défaut osseux ayant reçu rhBMP-2/ECR, après 16 semaines de cicatrisation. Une formation importante d'os approchant du sommet de l'implant peut être observée. Les flèches noires délimitent la base du défaut osseux de départ. Une ré-ostéointégration de l'implant précédemment exposé peut également être notée. (A droite, fort agrandissement de la photomicrographie centrale). [159]

Conclusion

Les résultats obtenus avec ce modèle simien suggèrent que le comblement par la rhBMP-2 peut avoir une utilité clinique significative dans la reconstruction des défauts péri-implantaires et des défauts alvéolaires de moindre complexité. [158][157]

4.6.3.1.2 Etude de COCHRAN et coll. (1999) [28]

Objectif

COCHRAN et coll. ont examiné la formation osseuse dans des défauts circonférentiels intra-osseux péri-implantaires après comblement par la rhBMP-2 avec ou sans ROG (régénération osseuse guidée).

Protocole

Des défauts intra-osseux de 4 mm ont été créés autour d'implants au niveau d'une mandibule édentée chez 6 chiens fox. Des éponges de collagène résorbables imprégnées soit de solution de rhBMP-2 à 0,2 mg/mL, soit d'une solution témoin (contrôle) ont été placées dans ces défauts. La moitié des sites était en outre préparée pour la ROG avec une membrane en ePTFE non poreuse.

Les contrôles ont inclus les défauts traités par les supports avec ou sans ROG.

Les animaux ont été sacrifiés 4 et 12 semaines après la chirurgie.

Résultats

Le comblement par la rhBMP-2 a permis une diminution de la profondeur des défauts par rapport aux contrôles (47 % contre 34 %) dès la quatrième semaine post-opératoire. Les surfaces précédemment exposées des implants présentaient une ostéo-intégration au niveau de l'os nouvellement formé suite à l'induction par la rhBMP-2. [158][157]

Conclusion

Les auteurs ont montré que rhBMP-2/ECR (0,2mg/mL) permettait de réduire les défauts péri-implantaires chez le chien et d'induire une ré-ostéointégration des implants au niveau de l'os nouvellement formé.

4.6.3.1.3 Etude de HANISCH et coll. (2003) [52]

Objectif

L'objectif de cette étude était d'évaluer la formation osseuse et l'ostéointégration d'implants placés dans des alvéoles d'extraction présentant des déhiscences osseuses, après augmentation des défauts osseux par rhBMP-2/ECR.

Protocole

Dans cette étude, des implants ont été placés dans des sites d'extraction controlatéraux (incisives latérales et premières prémolaires maxillaires), chez 4 singes *Cynomolgus* mâles adultes. Suite à la levée de lambeaux muco-périostés, des déhiscences osseuses (6 x 4mm) ont été créées chirurgicalement au niveau de ces alvéoles avant la mise en place des implants.

La moitié des sites ont reçu une solution de rhBMP-2 (solution à 1,5 mg/mL soit 0,1 mg par site) sur une éponge de collagène résorbable (rhBMP-2/ECR) afin de combler les déhiscences, et les autres sites ont servi de sites témoins.

Les lambeaux ont été remis en place et suturés autour de la vis de cicatrisation de façon à laisser l'implant en position trans-muqueuse, non enfouie.

Les singes ont été sacrifiés à 16 semaines post-opératoires et les sites implantés ont été prélevés et préparés pour des analyses histométriques.

Résultats

Au niveau des sites traités par rhBMP-2/ECR, 7 sites sur 8 ont montré des signes cliniques d'ostéointégration avec de l'os néoformé dans le défaut osseux, contre 4 sites sur 8 au niveau des sites témoins. Dans la plupart des sites présentant un échec d'ostéointégration, de l'os néoformé a tout de même été mis en évidence dans les défauts osseux.

Le comblement des défauts osseux était de 74 % pour les sites traités par rhBMP-2/ECR contre 69 % pour les sites témoins. Il n'a pas non plus été mis en évidence de grandes différences entre les sites traités par rhBMP-2/ECR et les sites témoins en ce qui concerne le

gain vertical d'os ($3,9 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$ contre $3,7 \text{ mm} \pm 0,4 \text{ mm}$), les contacts os-implant au niveau coronaire de l'implant ($3,0 \text{ mm} \pm 0,6 \text{ mm}$ contre $3,6 \pm 0,5 \text{ mm}$), le pourcentage de contacts os-implant au niveau de l'os néoformé dans la déhiscence osseuse ($28,5 \% \pm 15,1 \%$ contre $27,4 \% \pm 31,7 \%$) et le pourcentage de contacts os-implants au niveau de l'os d'origine ($46,9 \% \pm 26,8 \%$ contre $47,8 \% \pm 39,4 \%$).

Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que l'observation clinique d'une formation osseuse nouvelle autour de l'implant ne veut pas forcément dire qu'il y a ostéointégration. Ils mettent également en évidence un potentiel ostéogénique natif important de l'alvéole. La formation d'os au niveau des sites de contrôle a été supérieure à celle attendue, limitant ainsi les bénéfices de l'adjonction d'un matériau biologique ostéoinducteur.

4.6.3.2 Conclusions

Ces études animales permettent d'émettre les conclusions suivantes :

- **Le comblement des défauts péri-implantaires de type péri-implantite par rhBMP-2/ECR permet d'obtenir une diminution de la hauteur des défauts osseux et une ré-ostéointégration des implants.**
- **Les bénéfices de l'apport de rhBMP-2 au contact d'implants immédiats placés dans des alvéoles d'extraction restent à démontrer.**
- **Des études cliniques sont nécessaires afin de conclure sur les bénéfices de l'utilisation de rhBMP-2 dans les défauts péri-implantaires chez l'homme.**

4.6.4 Elévation du plancher du sinus maxillaire

Le choix du modèle est primordial dans les études sur les agents inducteurs osseux permettant l'élévation du plancher du sinus maxillaire. En effet, les différences morphologiques entre les modèles animaux et humains (c'est-à-dire la proximité des murs sinusiens et les relations entre le sinus et la crête alvéolaire) peuvent compliquer la transposition des observations pré-cliniques aux applications cliniques. [158]

4.6.4.1 Etudes animales

4.6.4.1.1 Etude de NEVINS et coll. (1996) [104]

Objectif

NEVINS et coll. ont voulu montrer, chez 6 chèvres, que la rhBMP-2 stimulait la croissance osseuse au niveau du sinus maxillaire.

Protocole

Les procédés bilatéraux d'élévation du plancher du sinus maxillaire ont été réalisés et les sites controlatéraux ont reçu des éponges de collagène résorbables imprégnées de 1,7 mg de rhBMP-2 ou d'une solution témoin (contrôle).

Les animaux ont été sacrifiés au bout de 4, 8 et 12 semaines.

Résultats

Des tomographies numérisées effectuées pendant 3 mois ont révélé l'augmentation de la radio-opacité dans les sites ayant reçu la rhBMP-2, tandis que la radio-opacité des contrôles était stable ou réduite. La présence significative d'os nouveau par rapport au contrôle a été

prouvée histologiquement, la physiologie osseuse restant normale. Les observations cliniques n'ont pas révélé d'effets secondaires sérieux vis-à-vis du comblement par rhBMP-2/ECR quant à la toxicité et aux réactions immunologiques.

Conclusion

Cette étude suggère que la rhBMP-2 peut être utilisée de façon sûre afin de stimuler la formation osseuse pour l'élévation du sinus maxillaire. [158] [157]

4.6.4.1.2 Etude de HANISCH et coll. (1997) [54]

Objectif

HANISCH et coll. ont évalué, chez le singe, la formation d'os et l'ostéointégration d'un implant dentaire placé dans l'espace sous-sinusal après comblement par la rhBMP-2. Ce modèle d'étude a été choisi car des parallèles ont été établis en matière de formation osseuse entre le singe *Cynomolgus* et l'homme.

Protocole

Pour l'élévation sous-sinusal bilatérale, des éponges de collagène résorbables imprégnées de rhBMP-2 à 0,4 mg/mL ou d'une solution témoin (contrôle) ont été utilisées pour combler chirurgicalement les espaces sous-sinusiels de 4 singes.

Au bout de 12 semaines de cicatrisation, des implants ont été placés dans les sites sous-sinusiels ayant subi une augmentation et dans les sites contrôles.

Résultats

L'analyse histologique au bout de 12 autres semaines de cicatrisation a révélé de façon significative une plus grande hauteur osseuse au niveau des sites traités par la rhBMP-2 par rapport aux sites contrôles ($6,0 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$ contre $2,6 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$).

La densité osseuse et le contact os-implant ont été similaires dans les sites augmentés par rhBMP-2, dans les sites contrôles et dans l'os présent initialement.

Conclusion

Cette étude met en évidence le gain osseux vertical important dans l'espace sous-sinusal après le comblement chirurgical par la rhBMP-2 qui permet la mise en place et l'ostéointégration des implants dentaires. [158] [157]

4.6.4.1.3 Etude de WADA et coll. (2001) [153]

Objectif

Cette étude avait pour but de comparer les effets de rhBMP-2/ECR et de particules d'os autogène (PCBM = *particulate cancellous bone and marrow*) issues de la crête iliaque sur les élévations du plancher du sinus maxillaire chez le lapin.

Protocole

Des augmentations bilatérales du plancher sinusien ont été réalisées chez 30 lapins blancs japonais adultes. rhBMP-2/ECR ou PCBM ont été greffés dans chaque sinus maxillaire. Les animaux ont été sacrifiés 2, 4 ou 8 semaines après la greffe et les auteurs ont mesuré histologiquement et histométriquement la formation osseuse en réponse à ces greffes.

Résultats

Les analyses histométriques n'ont pas montré de différence significative de volume osseux dans les zones augmentées entre les deux types de protocole. (**Tableau 24**)

Semaines de cicatrisation	Sites ayant reçu rhBMP-2/ECR	Sites ayant reçu PCBM	
	Os néoformé (%)	Os néoformé (%)	Os greffé (%)
2	17,5 ± 4,2	18,4 ± 4,3	7,77 ± 2,2
4	22,1 ± 5,0	23,4 ± 3,6	2,91 ± 0,9
8	22,4 ± 4,4	21,9 ± 4,5	0,53 ± 0,5

Tableau 24 : Os néoformé et os greffé (%) dans les zones augmentées. [153]

Les analyses histologiques n'ont montré aucune perforation de la membrane sinusienne et à 8 semaines post-implantation, le niveau de cicatrisation était le même entre les sites ayant reçu rhBMP-2/ECR ou PCBM.

Conclusion

Dans cette étude, les auteurs ont montré que l'élévation du plancher sinusien maxillaire avec rhBMP-2/ECR était possible sans complication histologique pour la membrane sinusienne.

Les sites ayant reçu de l'os autogène ont tous cicatrisé sans incident. Cependant, une infection sévère du site donneur a été observée dans 2 cas sur 30. rhBMP-2/ECR offre une opportunité d'éviter le risque d'infection du site donneur et de réduire le stress chirurgical pour le patient.

4.6.4.2 Etude humaine de BOYNE et coll. (1997) [15]

Objectif

Les objectifs de cette étude réalisée sur 12 patients étaient d'évaluer l'innocuité locale et systémique de la rhBMP-2, de tester la manipulation de l'association rhBMP-2/ECR et d'établir la méthode la mieux adaptée pour l'évaluation radiographique du tissu osseux induit par la rhBMP-2 au niveau du sinus maxillaire.

Protocole

BOYNE et coll. ont évalué l'effet de la rhBMP-2/ECR (rhBMP-2 à 0,4 mg/mL) sur l'augmentation osseuse du plancher du sinus maxillaire.

Après l'élévation du plancher sinusien, des implants dentaires ont été mis en place dans les sites traités par rhBMP-2. Des biopsies ont été réalisées au niveau des sites implantés, à différents moments après un délai de cicatrisation de 16 semaines à partir de l'implantation.

Résultats

Les résultats indiquent une manipulation clinique aisée de l'association rhBMP-2/ECR et l'absence de tout effet secondaire.

Chez les patients traités, aucun anticorps anti-rhBMP-2 ou anti-collagène humain n'a été détecté. Un patient a montré des anticorps anti-collagène bovin faiblement titrés.

A 16 semaines post-chirurgicales, l'ensemble des 12 patients montrait un comblement osseux radio-dense évident au niveau des sinus.

L'examen histologique a montré une néoformation d'os trabéculaire au niveau des sites implantés. La microscopie à lumière polarisée a montré des aires de remodelage osseux actif avec des sites d'os spongieux et lamellaire. Les échantillons récupérés plus tard montrent des points d'os lamellaire qui ont tendance à être caractérisés par de nombreux ostéoblastes et par des éléments de la moelle.

Aucun échantillon ne contenait d'ECR résiduelle. [158]

Conclusion

D'après cette étude, l'association rhBMP-2/ECR semble pouvoir être utilisée de façon sûre dans les élévations du plancher sinusien chez l'homme. Les auteurs ont montré que rhBMP-2/ECR à 0,4 mg/mL utilisée dans les élévations du plancher sinusien induisait une formation osseuse au niveau des sites implantés et que des implants dentaires endo-osseux pouvaient être placés dans les sites traités par rhBMP-2/ECR.

4.6.4.3 Conclusions

Les études précédentes permettent d'émettre les conclusions suivantes concernant l'utilisation de la rhBMP-2 pour les élévations du plancher sinusien :

- **rhBMP-2/ECR peut être utilisée de façon sûre chez l'animal et l'homme pour les soulevés de sinus.**
- **rhBMP-2/ECR induit la formation d'un os physiologiquement et histologiquement identique à l'os d'origine et qui permet la mise en place d'implants dentaires.**

4.6.5 Conclusions générales sur la rhBMP-2

Les études pré-cliniques montrent que l'utilisation de la rhBMP-2 à des doses pharmacologiques induit la formation d'un os physiologiquement normal au niveau des défauts de l'os alvéolaire. L'os néoformé présente les caractéristiques du tissu osseux adjacent et permet la mise en place ainsi que l'ostéointégration des implants dentaires.

La rhBMP-2 placée dans une éponge de collagène résorbable a montré des capacités à induire une formation osseuse importante dans de nombreuses situations (comblement des alvéoles d'extraction, augmentation de la crête alvéolaire, comblement de défauts péri-implantaires, élévation du plancher sinusien). **Bien que l'association rhBMP-2/ECR soit généralement efficace quand elle est utilisée en tant qu'inlay pour induire une formation osseuse, elle montre une efficacité moindre quand elle est utilisée en tant qu'onlay.** C'est une conséquence de l'intégrité structurale limitée de l'ECR qui est compressée par les tissus mous environnants, ce qui diminue le volume de rhBMP-2/ECR et par conséquent l'espace pour l'os qui doit se former à cet endroit. Ce défaut de l'ECR a motivé la **recherche de nouveaux supports avec une meilleure intégrité structurale et qui permettent de maintenir un espace suffisant pour la formation osseuse (MOD, α -BSM®, TCP/HA/ECR).** L'utilisation d'une membrane de ROG poreuse en complément de l'ECR pourrait également être une solution à son manque d'intégrité structurale.

Les résultats des études menées sur l'homme ont tendance à tendre vers les mêmes conclusions. **L'utilisation de rhBMP-2 semble être une alternative intéressante aux greffes osseuses autogènes, réduisant les gestes chirurgicaux, évitant le risque d'infection du site donneur et réduisant considérablement le stress du patient.**

La rhBMP-2 ouvre un nouveau champ d'investigation à l'implantologie orale et la capacité et la probabilité de provoquer une ostéogénèse par l'utilisation de la rhBMP-2 risquent de devenir une habitude clinique et auront sans doute un impact sur la manière d'exercer la dentisterie.

Cependant, le recul sur les résultats de l'emploi de la rhBMP-2 chez l'homme est sans doute trop faible (une dizaine d'années) pour juger de son innocuité à long terme sur l'organisme humain. **C'est pourquoi des études plus nombreuses, sur un nombre plus important de sujets et à plus long terme sont nécessaires avant que l'utilisation de la rhBMP-2 soit recommandée comme procédure clinique de routine. Elles auraient également pour but d'optimiser les doses.**

5^{ème} partie :

Les concentrés plaquettaires

5 Les concentrés plaquettaires

5.1 *Historique*

L'insuffisance d'os résiduel et une cicatrisation déficiente sont des situations cliniques défavorables que l'on rencontre souvent en implantologie orale. Au cours des dernières décennies, la compréhension des mécanismes moléculaires qui régissent les interactions des cellules osseuses et de leur environnement et la découverte de protéines hautement spécifiques (facteurs de croissance et cytokines) jouant un rôle majeur dans la cicatrisation et le remodelage osseux ont permis d'ouvrir un nouveau champ d'applications en chirurgie implantaire.

De récentes avancées sur l'intérêt des sources autologues de facteurs de croissance, en particulier plaquettaires, dans la réparation osseuse, ont permis des avancées cliniques décisives. [70]

A l'origine, les concentrés plaquettaires pouvaient être définis comme des produits sanguins faisant fonction de médicaments dans certaines pathologies graves. Les recherches les concernant se limitaient alors de façon quasi exclusive aux domaines d'investigation de l'hématologie, principalement dans le cadre de recherches visant à améliorer les transfusions sanguines dans certaines situations difficiles telles que les greffes cardiaques, les pontages coronariens ainsi que la prévention et le traitement des hémorragies dues à des thrombopénies graves.

Depuis, les concentrés plaquettaires ont joué un rôle important dans la recherche de protocoles favorisant l'hémostase et la cicatrisation dans toutes les disciplines chirurgicales. En effet, les cytokines relarguées par les plaquettes seraient aptes à promouvoir des cicatrisations plus rapides et mieux coordonnées, tant au niveau cutanéomuqueux qu'au sein des sites osseux. [34]

C'est la recherche pour le développement d'un matériau hémostatique, à action locale sur les tissus mous et durs, qui a débouché sur la mise au point de colles chirurgicales à base de fibrine. [33]

Les concentrés plaquettaires, en tant que colles biologiques enrichies en cytokines, ont été utilisées dans une multitude de situations cliniques afin d'évaluer leurs effets présumés. En ophtalmologie, ils furent ajoutés au traitement chirurgical des déchirures de la macula. En chirurgie plastique, ils servent de colles de fibrine afin de prévenir la formation de cicatrices chéloïdes. En chirurgies parodontale, péri-implantaire et maxillo-faciale, ils jouent le rôle de liant biologique entre les différents éléments d'une greffe osseuse ou gingivale et de gel de protection du site opératoire, au même titre que les colles de fibrine utilisées antérieurement. [34]

Au début des années 1990, la poursuite des recherches sur ces agents hémostatiques aboutira au gel plaquettaire autologue qui est en fait un dérivé d'une des fractions obtenues par plasmaphérèse. On y retrouve des facteurs de croissance contenus dans les granules α des plaquettes : PDGF, TGF- β et IGF. [33]

En 1994, TAYAPONGSAK propose de mélanger un concentré plaquettaire (*autologous fibrin adhesive : AFA*) à des greffes osseuses autogènes dans les reconstructions mandibulaires. Il identifie radiologiquement une consolidation plus rapide dans 33 cas qu'il attribue à l'augmentation de l'ostéoconduction qui permet à des cellules ostéocompétentes de se développer sur le treillis de fibrine apporté par l'AFA. [70]

Les protocoles de fabrication des concentrés plaquettaires ont ensuite été progressivement simplifiés, faisant évoluer la situation. On est arrivé à la mise au point des PRP (*platelet-rich plasma*), les mal nommés. En effet, ce que l'on désigne sous le nom de PRP ce sont les concentrés plaquettaires standard de l'hématologie transfusionnelle. Or, les protocoles décrits utilisent en général une double centrifugation pour concentrer d'avantage les plaquettes alors que les concentrés plaquettaires transfusionnels ne font l'objet que d'une seule centrifugation. Le terme le plus adéquat serait *concentrated platelet-rich plasma* (cPRP).

Les protocoles de préparation des PRP sont fondés sur une idée simple : une prise de sang est réalisée juste avant l'intervention et le prélèvement est immédiatement transformé en

concentré plaquettaire. Ce dernier est ensuite combiné avec de la thrombine et du chlorure de calcium afin de provoquer une gélification de la préparation. [34]

En 1998, R.E. MARX utilise ce concentré autologue de facteurs de croissance d'origine plaquettaire et démontre l'intérêt de cette technique par l'accroissement de la densité osseuse et l'augmentation de la vitesse de cicatrisation dans les greffes osseuses autogènes. [70] Des mesures qualitatives et quantitatives ont montré que les greffes d'os autologue traitées avec du PRP mettent moins de 2/3 du temps des greffes sans PRP pour être totalement intégrées, ont une radio-opacité de 1,6 à 2,6 fois supérieure et sont 70% plus matures. [137]

En France, la manipulation des produits sanguins est interdite (ajout d'anticoagulants, de thrombine). Il a donc fallu réinventer le concept de concentré plaquettaire dans le cadre de la loi. C'est ainsi qu'en 2000, J. CHOUKROUN propose un procédé de récupération de facteurs de croissance et de cytokines qui semblerait respecter les conditions médico-légales auxquelles sont soumis les utilisateurs en France : le *Platelet-Rich Fibrin*® (PRF) ou fibrine riche en plaquettes. [70]

5.2 *Rappels sur la physiologie de l'hémostase*

La préparation des concentrés plaquettaires se base sur les principes de l'hémostase.

5.2.1 Les plaquettes et le fibrinogène

Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) sont formées dans la moelle osseuse à partir des mégacaryocytes. Ce sont des fragments de cytoplasme de 2 à 5µm de diamètre sous forme de structures discoïdes et anucléées. Elles sont au nombre de 150 000 à 400 000 par mm³ de sang. Leur durée de vie est de 8 à 12 jours. A l'intérieur de leur cytoplasme se trouvent de nombreux granules dont le contenu est secrété au moment de l'activation des plaquettes.

Les granules denses (4 à 6 par plaquette) contiennent essentiellement des éléments d'ordre énergétique :

- adénosine diphosphate (ADP)
- adénosine triphosphate (ATP)
- calcium
- sérotonine
- histamine
- catécholamines
- magnésium

Les granules α sécréteurs (les plus nombreux) contiennent de nombreuses substances biologiques actives parmi lesquelles :

- albumine
- facteur IV plaquettaire
- peptide III activant le tissu conjonctif
- kininogène
- phospholipides
- β-thromboglobuline

- fibronectine
- ostéonectine
- ostéocalcine
- thrombospondine
- fibrinogène
- proaccélérine
- facteur Willebrand
- facteurs de croissance (PDGF, PD-ECGF, EGF, TGF- β 1, IGF)
- inhibiteurs de la fibrinolyse
- immunoglobulines

La membrane plaquettaire est formée d'une bicouche de phospholipides dans laquelle sont insérés des récepteurs pour un certain nombre de molécules (ADP, collagène, thrombine...).

Le fibrinogène est massivement présent à la fois dans le plasma et les granules α des plaquettes. Il joue un rôle déterminant dans l'agrégation des plaquettes entre elles au cours de l'hémostase primaire et il se transforme en une véritable colle capable de consolider l'amas plaquettaire dans un premier temps, puis de former un mur de protection le long d'une brèche vasculaire au cours de la coagulation.

Le fibrinogène est le substrat final de toutes les réactions de coagulation : protéine soluble, il est transformé en fibrine insoluble par la thrombine. [35] [98]

5.2.2 Mécanismes d'action des plaquettes

Lors de l'hémostase primaire, on observe les étapes suivantes : **(Fig. 25)**

- L'adhésion des plaquettes à la surface lésée qui déclenche des signaux intracytoplasmiques ;
- L'activation des plaquettes :

- les plaquettes deviennent sphériques et forment des pseudopodes, les granules se regroupent et fusionnent avec la membrane plaquettaire ;
 - la sécrétion du contenu des granules est brutale : de nombreuses protéines libérées ont pour fonction d'amplifier l'agrégation plaquettaire (ADP, sérotonine...), d'autre de la consolider (fibrinogène...);
 - à ce stade, l'activation des premières plaquettes induit un recrutement en chaîne de toutes les plaquettes passant à proximité, grâce aux actions conjuguées des molécules sécrétées et de celles produites par la plaquette activée (voie du thromboxane A2).
- L'agrégation plaquettaire lors de laquelle le pontage avec le fibrinogène génère la formation du clou plaquettaire (ou thrombus blanc) dense et prêt à supporter le développement de la coagulation. [35] [98]

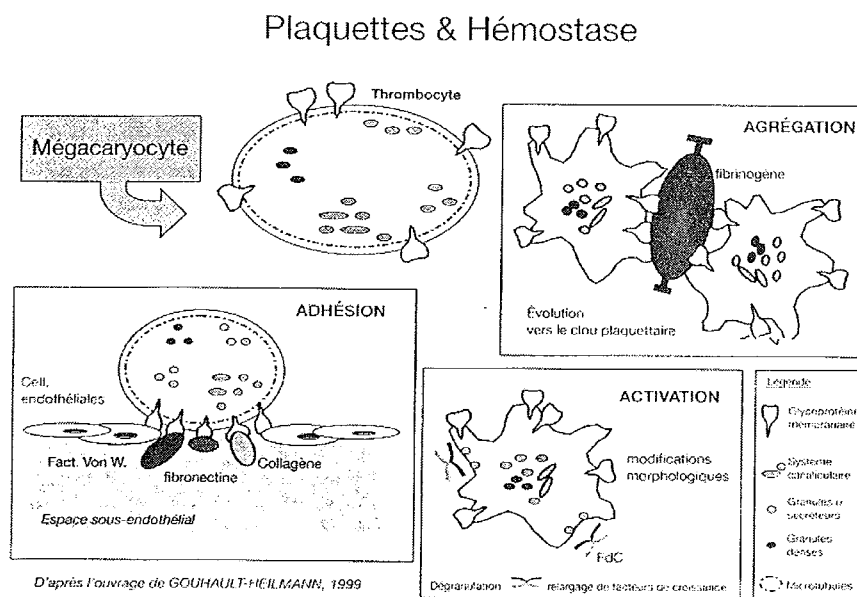


Figure 25 : Rôle des plaquettes dans le processus d'hémostase. [98]

Il est à noter que l'on ajoute un important volume de thrombine pour faire gélifier le PRP. On peut donc se demander si la thrombine ajoutée n'a pas autant d'effets sur la cicatrisation des tissus que le concentré plaquettaire lui-même.

Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, la thrombine convertit le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Cette fibrine forme alors une solide enveloppe autour de l'agrégat plaquettaire pour réaliser le caillot.

Le fibrinogène est constitué de trois paires de chaînes $A\alpha$, $B\beta$ et γ . La thrombine clive l'extrémité N-terminale des chaînes $A\alpha$ et $B\beta$ et sépare ainsi les peptides A et B des monomères de fibrine. Les chaînes α et β ainsi libérées peuvent s'apparier avec les chaînes β et γ d'un monomère voisin pour constituer un polymère instable de fibrine. Il va être stabilisé par le facteur XIII, activé également par la thrombine et régulé par la présence de calcium et de fibrine, dont la fonction est de créer des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine adjacents. Il a également la capacité d'amarrer la fibronectine circulante du caillot de fibrine, ce qui a des conséquences cruciales pour les migrations cellulaires. [35]

5.2.4 La fibrinolyse

La fibrinolyse est la dernière étape de la coagulation, lorsqu'une résorption graduelle du mur de fibrine permet un retour du site lésé à une normalité physiologique. Cette destruction du maillage de fibrine est régulée par l'avancée des travaux cellulaires : le remodelage et la cicatrisation.

En effet, la dissolution progressive de la fibrine se fait sous l'action de la plasmine, une sérine-protéase issue de l'activation du plasminogène plasmatique. Or, ces mécanismes sont soumis à des inhibiteurs très puissants qui maintiennent un équilibre fibrinolytique très poussé, de telle sorte que la fibrinolyse n'agit que là où elle est nécessaire. (Fig. 27) [35]

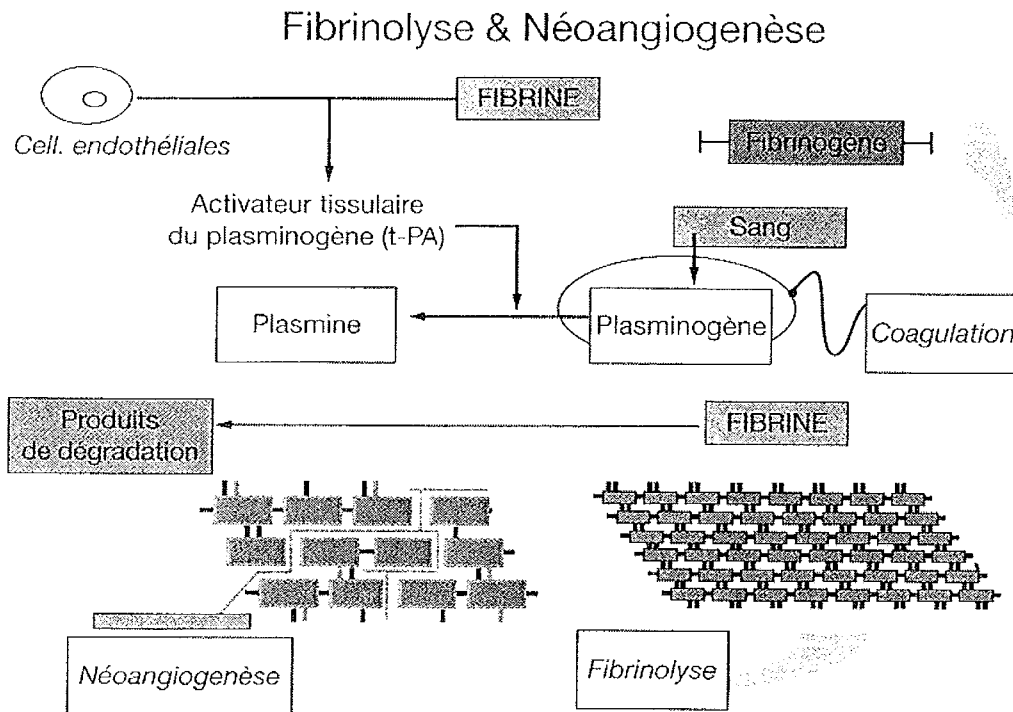


Figure 27 : Dégradation de la fibrine et néoangiogenèse. [98]

5.3 Evolution des procédés de préparation des concentrés plaquettaires autologues

Depuis la découverte des facteurs de croissance plaquettaires et la compréhension de leurs mécanismes d'action dans la réparation osseuse, de nombreuses publications ont proposé différentes méthodes de préparation des concentrés plaquettaires. Elles sont comparées dans le **tableau 25**.

Auteurs	TAYAPONGSAK P. et coll. [145]	MARX R.E. et coll. [90]	LANDESBURG R. et coll. [73]	LOZADA J.L. et coll. [81]	SONNLEITNER D. et coll. [137]	CHOUKROUN J. et coll. [23]	ANITUA E. [2]	PALTI A. et HOCH T. [109]
Année	1994	1998	2000	2000	2000	2001	2001	2002
Appareillage	Plasmaphérèse (milieu spécialisé)	Plasmaphérèse (milieu spécialisé)	Centrifugeuse de table	Plasmaphérèse (milieu spécialisé)	Centrifugeuse de table	Centrifugeuse de table	Centrifugeuse de table	Centrifugeuse de table
Volume de sang veineux prélevé	72 mL	450 mL	10 – 40 mL	200 – 250 mL	18 – 48 mL	40 – 80 mL	5 – 40 mL	14 – 120 mL
Anticoagulants	Citrate de sodium	Citrate phosphate dextrose (CDP)	Acide éthylènediamine-tétra-acétique (EDTA)	Citrate phosphate dextrose adénine (CDP-A)	Tube citraté	Aucun	Tricitrate de sodium à 3,8 %	Citrate phosphate dextrose adénine (CDP-A)
Vitesse de la 1 ^{ère} centrifugation	3200 rpm	5600 rpm	200 g	5600 rpm	1200 rpm ou 160 g	2500 rpm	270 g	2400 rpm
Durée de la 1 ^{ère} centrifugation	10 min	7 – 9 min	10 min	?	20 min	12 min	7 min	10 min
Résultat de la 1 ^{ère} centrifugation	plasma (+ sulfate d'ammonium purifié) → fibrinogène précipité	200 mL PPP 70 mL PRP 180 mL GR	Plasma ?	PPP PRP GR	SEC (plasma + plaquettes + 6 – 8 mm de BCC (GB + GR + plaquettes)	Caillot de fibrine riche en plaquettes PRF	GR + 0,2 mL PVRGF + 0,3 mL PRGF + 0,5 mL PGF + 1 mL PPGF	Plasma + thrombocytes (érythrocytes + leucocytes + thrombocytes)
Vitesse de la 2 ^{ème} centrifugation	3200 rpm	2400 rpm	200 g	2400 rpm	2000 rpm	-	-	3600 rpm
Durée de la 2 ^{ème} centrifugation	3 min	?	10 min	?	15 min	-	-	15 min
Durée totale	< 30 min	20 – 30 min	< 30 min	?	35 min	12 min	10 – 15 min	< 30 min
Résultat final qualitatif	2 mL d'AFA	PRP + 1 mm GR	PPP (moitié sup) PRP (moitié inf)	30 – 40 mL de PRP	0,5 mL de PC	PRF	PRGF (PVRGF+PRGF+PGF)	0,3 mL de thrombocytes
Concentration plaquettaire	?	338 %	205 %	?	> 2,10 ⁶ / 250 µL	?	× 2,5 à 3 fois pour 5 mL	?
Méthode de coagulation du concentré plaquettaire	Thrombine bovine + chlorure de calcium	Thrombine bovine (10 000) + 10 mL de chlorure de calcium	0,5 mL d'ITA (agent gélifiant) + 0,06 mL de chlorure de calcium	Thrombine bovine + chlorure de calcium	TFA (tisseel fibrine adhésive) + chlorure de calcium	Inutile	Sang autologue + 50 µL de chlorure de calcium à 10 %	Sang autologue + β-TCP (phosphate tricalcique β)

Tableau 25 : Comparaison des différentes techniques de préparation des concentrés plaquettaires.

[71]

PPP : platelet-poor plasma ; PRP : platelet-rich plasma ; PRF : platelet-rich fibrin ;

PVRGF : plasma very rich in growth factors ; PRGF : plasma rich in growth factors ; PGF : plasma with growth factors ; PPGF : plasma poor in growth factors ; AFA : autologous fibrin adhesiv ; PC : platelet concentrated ; GR : globules rouges ; SEC : composant du sérum ; BCC : composant cellulaire du sang ;

La fraction centrifugée une deuxième fois est surlignée.

Volume de sang prélevé : le sang prélevé est toujours veineux. Le volume de sang nécessaire pour obtenir un concentré plaquettaire dépend de l'application clinique envisagée.

Anticoagulants : les anticoagulants complexent les ions calcium nécessaires à la coagulation et évitent que le fibrinogène ne précipite en fibrine, ce qui permet de séparer les différents éléments constitutifs du sang lors de la centrifugation. Le plasma obtenu est la partie liquide du sang qui surnage au-dessus des cellules sédimentées après centrifugation du sang prélevé sur un anticoagulant et diffère du sérum sanguin obtenu sans anticoagulant. Le sérum ne contient pas de fibrinogène qui s'est transformé en fibrine lors de la coagulation contrairement au plasma.

Vitesse de la première centrifugation : la qualité de la séparation entre les différentes couches de cellules du sang, et plus particulièrement des plaquettes, dépend d'une part des spécificités du rotor utilisé et, d'autre part, de la force relative de centrifugation (FRC) appliquée. Selon que le rotor supporte des tubes de prélèvement à angle fixe (droit ou incliné) ou à angle libre (qui permet à la nacelle qui supporte le portoir contenant les tubes de prélèvement d'obtenir une séparation plus précise des différentes couches cellulaires du sang), la force relative de centrifugation résultante permet d'obtenir une première séparation des composants du sang. Cette FRC, exprimée en g, dépend de la vitesse de centrifugation initiale, exprimée en révolutions/min et du rayon du rotor, exprimé en mm. Le tableau comparatif montre qu'il existe une confusion entre la FCR et la vitesse de centrifugation dans les publications analysées, certainement parce que les auteurs se réfèrent aux spécificités des fabricants.

Durée de la première centrifugation : le temps de centrifugation dépend de la FCR et donc des spécificités techniques de la centrifugeuse. Mais le plus important est le temps minimum nécessaire pour séparer les différents éléments.

Résultat de la première centrifugation : cette première centrifugation (*hard spin*) correspond à un hématocrite qui est le pourcentage du volume occupé par les globules rouges dans un volume sanguin normal. Le volume des globules rouges est normalement de 40 à 45

ml pour 100 ml de sang chez l'homme et de 38 ml à 42 ml pour 100 ml chez la femme. La quantité de plasma surnageant qui contient les plaquettes, les globules blancs et les facteurs de coagulation varie selon le sexe du donneur entre 55 et 62 %. La récupération du plasma ne permet pas d'obtenir un concentré plaquettaire homogène pour induire une action suffisante sur la cicatrisation et nécessite donc une seconde centrifugation pour séparer les plaquettes des autres éléments du plasma. CHOUKROUN J. et coll. appliquent une technique de centrifugation unique. Ils n'utilisent pas d'anticoagulant dans les tubes de prélèvement en accord avec la législation française actuelle. Ils obtiennent un coagulum contenant du sérum, des plaquettes et des leucocytes, emmêlés dans un réseau dense de fibrine (le fibrinogène s'est transformé en fibrine lors de la coagulation) dans la partie supérieure du tube de prélèvement qu'ils nomment PRF (*platelet-rich fibrin*) et des globules rouges dans la partie inférieure. Ce PRF semblerait contenir des facteurs de croissance et des cytokines ayant une activité ostéogène et anti-inflammatoire.

Vitesse de la deuxième centrifugation : la technique de la double centrifugation permet, à partir du plasma récolté, d'obtenir un concentré plaquettaire enrichi en facteurs de croissance. On sait qu'une vitesse de centrifugation trop importante peut altérer les plaquettes par échauffement et nécessite une centrifugeuse ayant un système de refroidissement, mais aucune étude n'a calculé la vitesse maximale limite pour éviter cette détérioration des plaquettes. De plus, la multiplication des centrifugations peut entraîner une dégranulation prématurée des plaquettes et modifier l'activité des facteurs de croissance. Les vitesses de centrifugation semblent dépendre des spécifications des centrifugeuses données par les fabricants.

Durée de la deuxième centrifugation : dans le tableau comparatif, ce paramètre n'apparaît pas identique pour toutes les techniques et dépend aussi des spécifications des fabricants.

Durée totale : la durée totale pour obtenir un concentré plaquettaire semble toujours inférieure à 35 min, ce qui permet de réduire le temps d'intervention. Une manipulation

5.4 Innocuité des concentrés plaquettaires

L'utilisation des concentrés plaquettaires n'est pas anodine. En effet, il faut se demander si l'ajout ponctuel d'une colle de fibrine, surtout si elle est enrichie en facteurs de croissance plaquettaires, pourrait déclencher ou raviver la conversion tumorale d'une cellule.

Les facteurs de croissance plaquettaires sont en quantité importante, mais leur durée de vie dans un tissu vivant en remaniement est très faible : ils sont absorbés et détruits par le tissu avant même que le drainage vasculaire ne se soit complètement remis en place. Cependant, si leur action est limitée dans le temps, elle peut être suffisante pour raviver violemment la prolifération tumorale : les cellules immortalisées sont bien plus sensibles que les autres aux signaux des facteurs de croissance.

Pour la fibrine, bien qu'elle ne puisse pas être considérée comme promotrice du développement des tumorisations, le problème est identique : la fibrine pourrait servir de support idéal pour la prolifération initiale de cellules immortalisées par un processus tumoral. Le phénomène demeure peu probable, tant les processus de sécurités antitumorales sont nombreux. Cependant, sur un site osseux en plein remaniement, la vascularisation et ses lymphocytes antitumorales, macrophages et polynucléaires prendra un certain temps avant d'être totalement reconstituée et ce temps peut être suffisant pour permettre à un reste de cellules cancéreuses de proliférer avec une virulence amplifiée par la qualité de la matrice qui leur est offerte.

C'est pour cette raison que les concentrés plaquettaires doivent être réservés à des sites considérés comme sains. Il ne serait pas acceptable de prendre le risque, pour améliorer un peu la cicatrisation d'une plaie ou une cohérence intrinsèque d'une greffe osseuse, de donner l'opportunité à un reliquat de cellules cancéreuses de déborder les défenses antitumorales du patient. [35]

5.5 Technique du PRP (Platelet-Rich Plasma)

Ces dernières années, l'utilisation du PRP a été fortement recommandée pour accélérer la reconstruction osseuse chez les patients. Le PRP a reçu une grande attention depuis que MARX R.E. et ses collaborateurs ont publié des résultats prometteurs concernant une augmentation de la densité osseuse suite à l'adjonction de PRP à des greffes de reconstruction de défauts osseux mandibulaires. L'idée a été émise que l'effet stimulant du PRP sur la régénération osseuse serait dû à l'accumulation de plaquettes autogènes qui libèrent une forte concentration de facteurs de croissance plaquettaires. En effet, le platelet-derived growth factor (PDGF) et le transforming growth factor- β (TGF- β) sont reconnus pour jouer un rôle majeur dans la cicatrisation osseuse, et ils sont présents dans les granules α des plaquettes. L'utilisation du PRP est donc très attirante puisqu'il n'y a pas de risque de transmission de maladie et que cette technique est peu coûteuse comparativement à la production de facteurs de croissance par des techniques génétiques. [60]

5.5.1 Protocoles de fabrication

5.5.1.1 Concept

Les protocoles de fabrication des PRP sont des dérivés de ceux utilisés pour produire des colles biologiques à base de fibrine.

1) Le sang veineux est prélevé dans un tube contenant un des anticoagulants suivants :

- citrate-phosphate-dextrose-adénosine (CPDA)
- citrate-dextrose-adénosine acide (ACD-A)

L'utilisation *d'ethylene diamine tetraacetic acid* (EDTA) est à éviter car cet anticoagulant fragmente les plaquettes.

Le prélèvement sous anticoagulant permet d'éviter l'activation et la dégranulation des plaquettes.

2) Une première centrifugation (« *soft spin* ») permet la séparation du sang en trois strates distinctes (Fig. 28) :

- au fond du tube, un culot d'hématies et de leucocytes qui occupe 55 % du volume total.
- en surface, un plasma acellulaire, principalement constitué de molécules plasmatiques circulantes (en particulier le fibrinogène) et pauvre en plaquettes, dénommé PPP (*platelet-poor plasma*). Il occupe 40 % du volume total.
- entre les deux, une strate où les concentrations en plaquettes (et en fibrinogène) sont largement accrues. Elle ne fait que 5 % du volume total et son aspect blanchâtre caractéristique l'a fait appeler « *buffy coat* » (manteau blanchâtre). C'est cette couche qui compose la majeure partie du futur PRP, mais à ce stade, elle est encore difficilement séparable de façon scientifique des autres strates. [34]

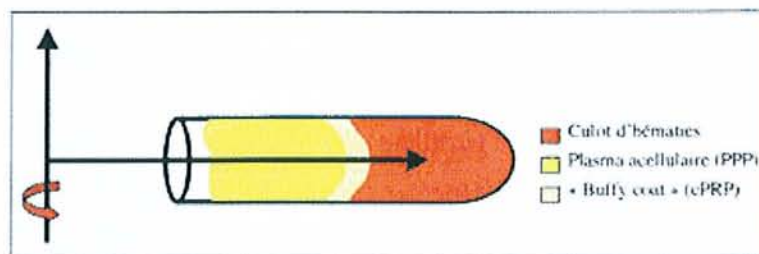


Figure 28 : Une première centrifugation permet la séparation du sang en trois strates distinctes

[34]

La force de centrifugation ne doit pas être excessive pour éviter de fragmenter les plaquettes. Une fragmentation des plaquettes augmenterait la concentration des facteurs de croissance dans la solution mais leur structure serait altérée et leur activité et leur efficacité seraient diminuées. Il est important que la membrane des plaquettes soit préservée et que la libération des facteurs de croissance se fasse par un mécanisme biologique d'exocytose pour que, durant ce phénomène, la formation structurale de ces facteurs s'achève. [32]

- 3) A l'aide d'une seringue stérile, on aspire le PPP, le PRP et un peu d'hématies (attirées de manière malencontreuse et systématique au cours de la manœuvre). Puis l'ensemble est transféré dans un autre tube, sans anticoagulant.
- 4) Ce second tube subit à son tour une centrifugation plus longue et plus rapide que la précédente (« *hard spin* »). Elle permet de faire sédimenter les plaquettes au fond du tube, de manière à obtenir à nouveau trois strates distinctes (**Fig. 29**) :
- quelques hématies résiduelles piégées au fond du tube.
 - une masse de plasma acellulaire (PPP) en surface, occupant 80 % du volume total.
 - entre les deux, une couche blanchâtre : le PRP.

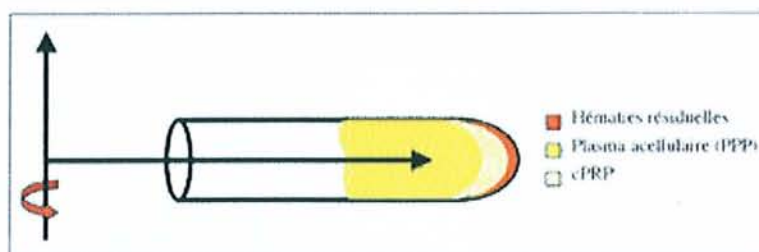


Figure 29 : Une seconde centrifugation permet de concentrer les plaquettes au fond du tube, ce qui facilitera leur prélèvement [34]

- 5) A ce stade, il devient aisé de recueillir le PRP. Avec une seringue, on se débarrasse de la majeure partie du PPP, de manière à n'en laisser que le strict nécessaire à la remise en suspension des plaquettes concentrées. Puis on agite l'ensemble et on obtient un PRP en suspension prêt à l'emploi. A noter que les hématies piégées au fond du tube sont elles aussi remises en suspension par cette dernière manœuvre, ce qui explique l'aspect rosé du PRP final.
- 6) Il ne reste plus qu'à mélanger le PRP avec de la thrombine bovine et du chlorure de calcium au moment de l'application grâce à une seringue d'automélange (**Fig. 30**).

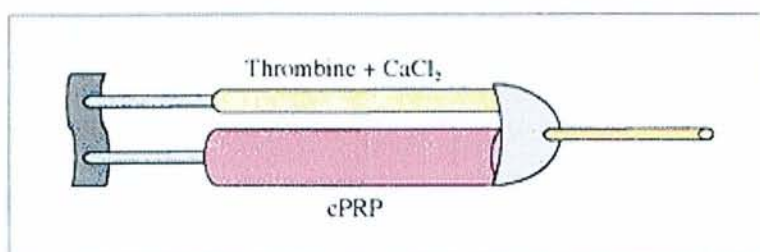


Figure 30 : Seringue d'application du gel de concentré plaquettaire.

Le cPRP est mélangé à la thrombine dans l'embout automélangeur, ce qui permet le dépôt d'un gel hémostatique et adhésif à base de fibrine en cours de polymérisation. [34]

Cette dernière étape permet la gélification du concentré plaquettaire par la polymérisation du fibrinogène (concentré également au cours de la préparation du cPRP) qui constitue une trame de fibrine aux propriétés hémostatiques et adhésives particulièrement intéressantes. Les ponts entre les monomères de fibrine sont de nature tétra-moléculaire et de ce fait peu propices à la migration cellulaire. **(Fig. 31)**

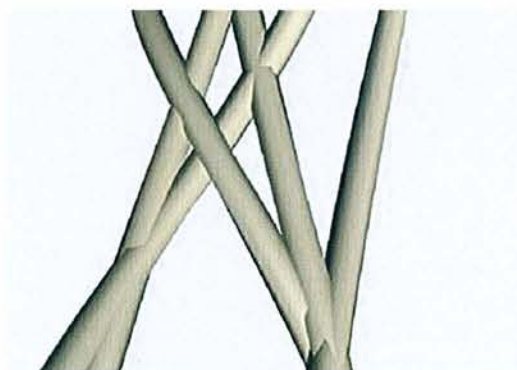


Figure 31 : Jonctions condensées tétra-moléculaires de la fibrine du PRP. [120]

A noter que la thrombine peut être remplacée par l'ITA, un agent gélifiant synthétique. De plus, l'application du PRP peut se faire en gel ou en spray, selon l'embout choisi pour la seringue. Dans les deux cas, la polymérisation de la fibrine se fait en quelques minutes. A noter que pour obtenir un gel plus dense, voire une membrane de PRP, il est possible de rajouter du Tisseel® (produit de scellement à base de fibrine, commercialisé par

Baxter Healthcare Corp.) à la préparation. [34] Le Tisseel® est produit à partir de sérum humain et est constitué de 2 éléments principaux : un concentré de fibrinogène enrichi en facteur XIIIa et de la thrombine à laquelle est ajouté du chlorure de calcium. Il est disponible sous 2 formes différentes :

- congelé (Tisseel® Duo Quick). Le fibrinogène et la thrombine sont stockés à -18°C dans 2 compartiments différents d'une seringue d'application.
- lyophilisé. Il doit être conservé au réfrigérateur à 4°C .

Le Tisseel® a été approuvé par l'Union Européenne et les Etats-Unis. [137]

Plusieurs protocoles de préparation des PRP se basent sur ce concept. Nous allons étudier les quatre suivantes : la plasmaphérèse, les protocoles Curasan® et Friadent-Schütze®, le « platelet concentrate collection system » de 3I et le Harvest SmartPreP®.

5.5.1.2 La plasmaphérèse

C'est la première méthode qui a été utilisée pour obtenir des concentrés plaquettaires. Elle est issue des techniques transfusionnelles. Elle peut être réalisée à flux discontinu (le patient reste connecté à la machine qui lui filtre le sang jusqu'à obtenir le nombre de plaquettes souhaité) ou à partir d'une poche de 500 mL de sang prélevé sous anticoagulant.

Ce protocole est lourd et compliqué à mettre en œuvre (**Fig. 32**) et même si plusieurs études y font référence, il n'est que très rarement utilisé en clinique.

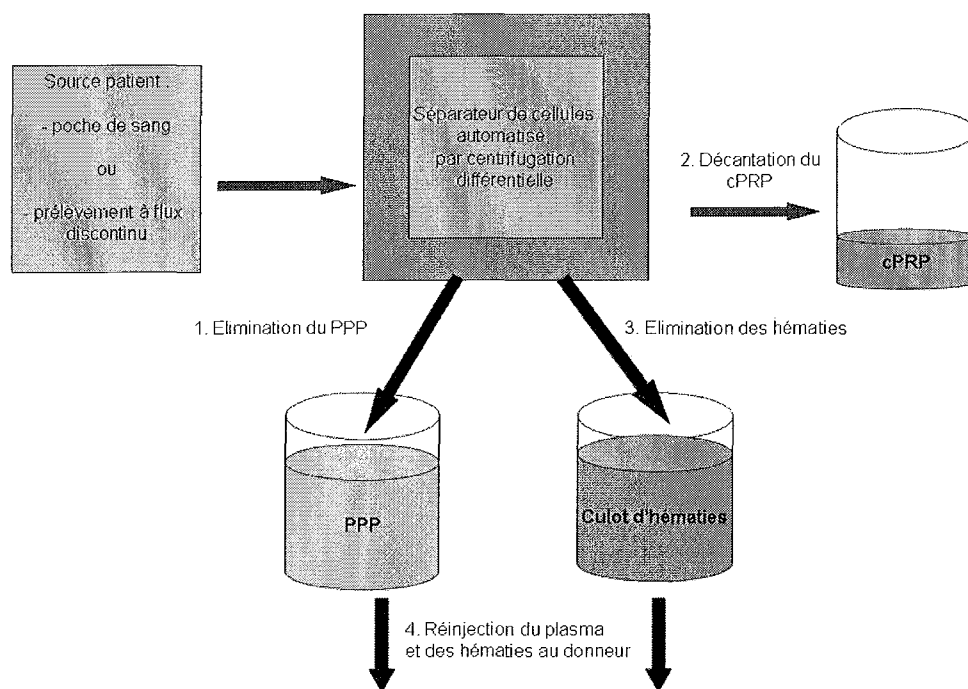


Figure 32 : La plasmaphérèse [34]

Une ultracentrifugation différentielle sépare dans un premier temps le plasma acellulaire (PPP) des éléments figurés du sang et l'évacue soit vers une poche qui peut être réinjectée plus tard, soit directement vers le patient (si celui-ci est connecté à la machine).

Puis un lecteur optique constate que la centrifugation commence à séparer un sérum beaucoup plus blanchâtre (le « *buffy coat* », correspondant à un concentré plaquettaire (PRP)), et fait basculer automatiquement le liquide décanté vers une poche différente, tout en ralentissant la vitesse de centrifugation (pour permettre un clivage précis entre PRP et culot d'hématies).

Enfin, dès que le lecteur optique détecte les premiers éléments rouges, il sait qu'il s'agit du culot d'hématies et le transfère soit vers une troisième poche qui peut être réinjectée plus tard, soit directement vers le patient.

Cette méthode permet d'obtenir 30 à 40 mL de PRP à partir de 450 mL de sang total. A flux discontinu, on peut même récupérer jusqu'à 300 mL de PRP.

A noter que l'on trouve toujours une petite quantité d'hématies dans la poche de PRP.

[34]

5.5.1.3 Protocoles Curasan® et Friadent-Schütze®

Ces protocoles sont des applications basiques du concept. Ils utilisent des centrifugeuses de laboratoire standards et leur jeu de tubes de 10 mL remplis de sang citraté (anticoagulant CPD-A).

- 1) Une première centrifugation de 10 minutes à 2400 rpm (environ 400 g) permet de séparer le sang total en PPP, PRP et culot d'hématies.
- 2) A l'aide d'une seringue, le PPP, le PRP et un peu d'hématies sont aspirés, puis l'ensemble est transféré dans un autre tube, sans anticoagulant.
- 3) Une seconde centrifugation de 15 minutes à 3600 rpm (environ 600 g) permet de faire la séparation entre PPP et PRP. A noter que quelques hématies résiduelles aspirées au cours du transfert se déposent au fond du tube.
- 4) Il ne reste plus qu'à retirer la majeure partie du PPP. Une quantité résiduelle de PPP est utilisée pour remettre les plaquettes en suspension : en théorie 0,4 mL (Curasan®) ou 0,8 mL (Friadent-Schütze®).
- 5) Le PRP est placé dans une seringue d'automélange couplée à de la thrombine bovine (et chlorure de calcium), pour obtenir un gel utilisable cliniquement. [34]

5.5.1.4 « Platelet concentrate collection system » (PCCS) de 3I

Le PCCS reprend les mêmes principes mais apporte un début d'automatisation du protocole. C'est une centrifugeuse classique aménagée pour recevoir un dispositif adapté à la production de PRP : deux poches plastiques solidarisées par un anneau (qui permet leur mise en place dans la centrifugeuse) sont reliées par une tubule clampée.

- 1) 60 mL de sang citraté sont transférés dans la première poche et le dispositif est centrifugé à 3000 rpm (environ 800 g) pendant 3 minutes 45 secondes, afin d'obtenir la première séparation en trois strates du sang total (PPP, PRP et hématies).
- 2) Le praticien retire le clamp de la tubule et, à l'aide d'une seringue, insuffle de l'air par une valve dans la première poche, ce qui a pour effet de chasser le liquide le plus superficiel (PRP et PPP) vers la seconde poche via la tubule ouverte. La manœuvre s'achève quand les premières hématies pénètrent dans la seconde poche.
- 3) La tubule est à nouveau clampée et une deuxième centrifugation à 3000 rpm est lancée pendant 13 minutes afin d'obtenir la sédimentation des plaquettes au fond de la seconde poche.
- 4) Le clamp est à nouveau retiré, de l'air est insufflé par une valve dans la deuxième poche et le PPP est évacué en sens inverse vers la première poche. Il ne reste plus alors dans la seconde poche que le PRP, quelques hématies résiduelles et suffisamment de PPP pour remettre l'ensemble en suspension. Le concentré plaquettaire est alors prêt à être placé dans une seringue à embout automélangeur aux côtés de la thrombine et du chlorure de calcium.

Cette technique correspond au premier pas de l'industrie médicocientifique pour fournir aux professionnels de santé des machines et des protocoles simplifiés parfaitement adaptés aux conditions de l'exercice chirurgical. Cependant, ce protocole demande encore plusieurs interventions humaines délicates. [34] .

5.5.1.5 Harvest SmartPReP®

C'est la méthode la plus évoluée pour produire du PRP. Ce protocole utilise une centrifugeuse automatisée et facile d'utilisation. Un dispositif constitué d'une double chambre de centrifugation, une pour le sang et l'autre pour le plasma, permet une décantation et une séparation automatique des différentes strates du sang centrifugé. (**Fig. 33**)

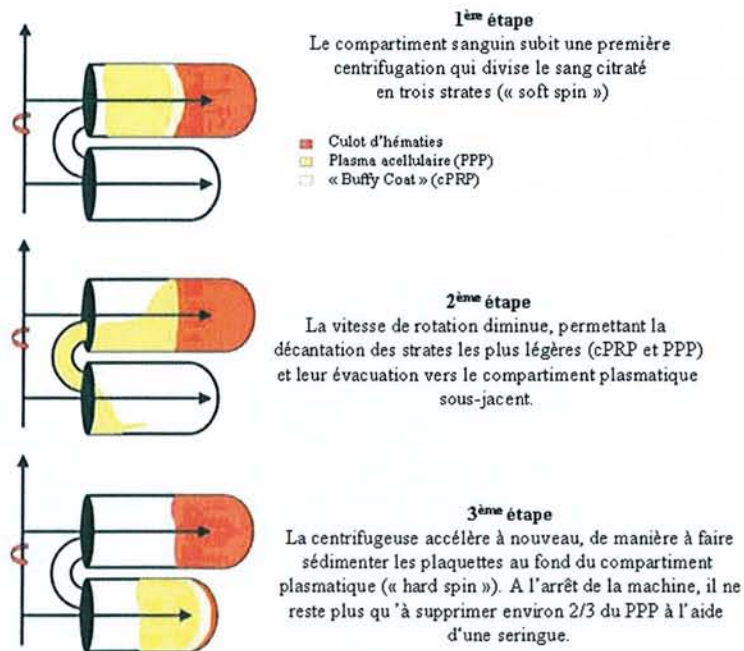


Figure 33 : Protocole Harvest SmartPRP®. [34]

A partir d'un prélèvement de 30 mL de sang citraté, cette technique permet d'obtenir, après suspension dans le PPP résiduel, environ 8 mL de PRP prêt à l'emploi. Ce protocole dure 12 minutes. [34]

5.5.2 Propriétés biologiques du PRP

Le PRP est un concentré autologue de plaquettes humaines dans un petit volume de plasma. Comme c'est un concentré de plaquettes, c'est aussi un concentré des 7 facteurs de croissance sécrétés par les plaquettes pour initier la cicatrisation des plaies. Ces facteurs de croissance incluent les 3 isomères de PDGF, TGF- β 1, TGF- β 2, EGF et VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). [89]

Le PRP contiendrait une concentration de plaquettes jusqu'à 300 % supérieure au niveau normal dans le sang. Il est généralement admis que toutes les plaquettes disponibles dégranuleront et libéreront les facteurs de croissance en 3 à 5 jours et que l'activité des facteurs de croissance expire dans les 7 à 10 jours. Il est donc souhaitable de préparer le PRP dans le même temps opératoire que l'intervention chirurgicale. Une fois préparées, les plaquettes du concentré ont une durée de vie de 8 heures. Pour KASSOLIS et coll., l'utilisation du PRP dans les 6 heures après sa fabrication minimise les risques de dégradation.

Comme les plaquettes sont en suspension dans un petit volume de plasma, le PRP contient également un réseau de fibrine qui va maintenir l'espace pour la régénération et jouer le rôle de matrice pour la migration et la prolifération des cellules.

Le PRP contient aussi une haute concentration de leucocytes qui pourraient réduire les risques d'infection. [32]

Le PRP utilise un sang citraté, c'est-à-dire dont le calcium (qui est un facteur clé de la coagulation) a été neutralisé par le citrate de sodium.

La coagulation est déclenchée plus tardivement par un ajout de chlorure de calcium et amplifiée par de la thrombine bovine, ce qui entraîne la formation d'un gel malléable et aboutit aux effets suivants :

- la texture de la préparation (gel souple) permet une bonne imprégnation des surfaces des sites opératoires par la fibrine contenant des facteurs de croissance ;
- le mode de polymérisation de la fibrine étant artificielle et contraire à la physiologie de l'hémostase, la matrice de fibrine est mal polymérisée, ce qui induit une durée de vie faible pour ce réseau de fibrine.

Le PRP peut être considéré comme une colle biologique dont les effets sont positifs mais limités aux temps opératoires (hémostase, ajustage de fragments osseux...) et post-opératoires immédiats (fermeture facilitée des berges des plaies). Ce rôle de liant biologique est très intéressant car il permet de faciliter certains actes chirurgicaux et de limiter leurs conséquences immédiates (moins de stress biologique, un meilleur contrôle du site opératoire, moins de suites néfastes et donc au final une meilleure cicatrisation). [35]

5.5.3 Indications en chirurgie implantaire

5.5.3.1 *Préservation de la crête alvéolaire après avulsion dentaire*

5.5.3.1.1 Etudes animales

5.5.3.1.1.1 *Etude de SUBA et coll. (2004) [141]*

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer les effets de l'adjonction de PRP à une greffe de phosphate tricalcique β (Cerasorb®) sur la régénération osseuse au niveau d'alvéoles d'extractions mandibulaires chez le chien.

Protocole

12 chiens beagle ont été sélectionnés pour cette étude.

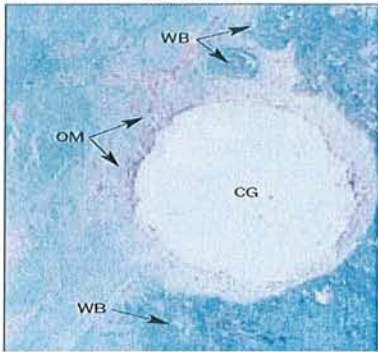
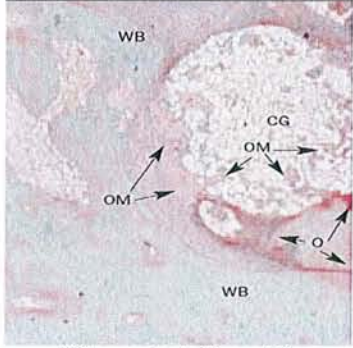
Après les extractions bilatérales des 1^{ères}, 2^{èmes} et 3^{èmes} prémolaires mandibulaires, les alvéoles ont été comblées avec du Cerasorb® seul au niveau du côté contrôle et avec du Cerasorb® + PRP au niveau du côté test.

Le PRP a été préparé grâce au procédé Curasan® puis ajouté à un mélange de Cerasorb® et de sang autologue provenant de l'alvéole.

Des biopsies bilatérales ont été réalisées chez chaque chien à 6, 12 et 24 semaines de cicatrisation (soit un total de 72 biopsies) afin de procéder à des analyses histologiques et histomorphométriques.

Résultats

Les résultats de l'analyse histologique des biopsies sont présentés dans le **tableau 26**.

Temps de cicatrisation	Résultats de l'analyse histologique	
	Cerasorb® seul	Cerasorb® + PRP
6 semaines	<p>Granules de Cerasorb® enchâssées dans un tissu mésenchymateux riche en cellules. Pas de croissance osseuse significative dans les pores du Cerasorb®. Capillarisation abondante du tissu conjonctif. Formation d'os immature avec production de substance ostéoïde et minéralisation de l'os nouvellement formé. La substance ostéoïde et la nouvelle formation osseuse apparaissent à la périphérie de quelques granules de Cerasorb®.</p>  <p>CG : granule de Cerasorb® OM : tissu mésenchymateux ostéogénique WB : Woven Bone (os immature) (Grossissement × 10)</p>	<p>Abondante prolifération de tissu mésenchymateux cellulaire ostéogénique, pénétrant dans les pores du Cerasorb®. Production de substance ostéoïde et d'os immature.</p>  <p>CG : granule de Cerasorb® OM : tissu mésenchymateux ostéogénique WB : Woven Bone (os immature) O : substance ostéoïde (Grossissement × 10)</p>
12 semaines	<p>Processus dynamique de remodelage osseux. Arrangement aléatoire de tissu mésenchymateux ostéogénique riche en cellules et d'os immature aux environs du matériau du greffon. Présence de lacunes de résorption osseuse par les ostéoclastes, entraînant le remplacement de l'os immature par un os lamellaire présentant moins de cellules, une meilleure minéralisation et une meilleure organisation structurelle. Les pores du Cerasorb® sont partiellement envahis par des filaments de substance ostéoïde ou des petits îlots osseux formant un fin réseau. Pas de résorption active du Cerasorb®.</p>	<p>Apposition notable de substance ostéoïde et d'os immature autour des granules de Cerasorb® ayant pénétré le centre des particules du greffon. Le bourgeonnement à l'intérieur des granules de Cerasorb® du tissu mésenchymateux ostéogénique richement capillarisé et la profusion de petits îlots osseux suggèrent un remplacement actif du Cerasorb® par de l'os nouvellement formé. Les surfaces concaves des granules se résorbant et le dépôt de substance ostéoïde ou d'os au contact du greffon démontrent également une active formation osseuse. Aucun signe de résorption active du greffon par les ostéoclastes.</p>

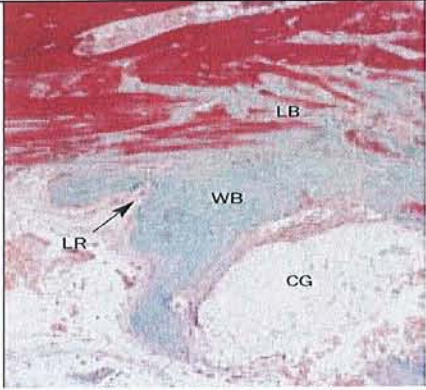
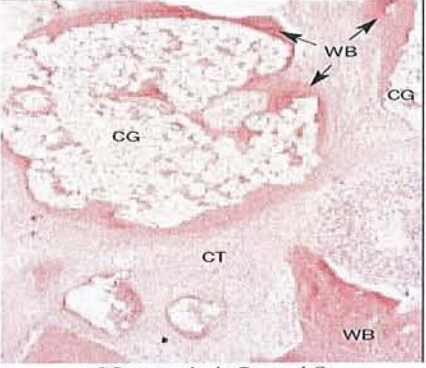
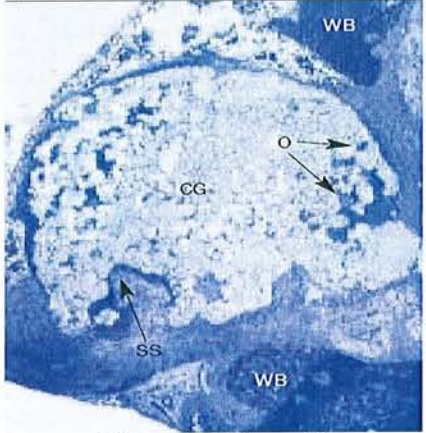
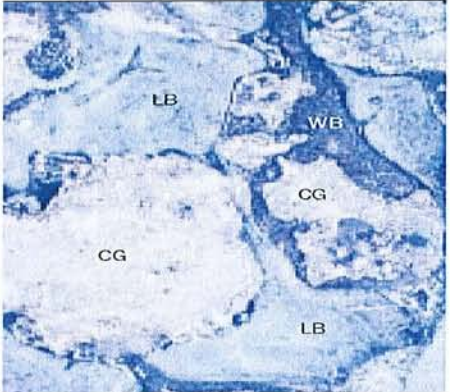
	 <p>CG : granule de Cerasorb® WB : Woven Bone (os immature) LR : lacune de résorption osseuse LB : os lamellaire (Grossissement × 10)</p>	 <p>CG : granule de Cerasorb® WB : Woven Bone (os immature) CT : tissu conjonctif (Grossissement × 10)</p>
24 semaines	<p>Le processus régénératif a rattrapé le niveau du groupe test. La majorité des granules de Cerasorb® sont enchâssées dans de l'os lamellaire nouvellement formé. Résorption partielle des granules de Cerasorb®. Substance ostéoïde ou formation d'os à la périphérie des granules.</p>  <p>CG : granule de Cerasorb® WB : Woven Bone (os immature) O : substance ostéoïde SS : surface festonnée du Cerasorb® (Grossissement × 10)</p>	<p>Les trabécules osseuses nouvellement formées et les résidus de greffon sont intimement mélangés. L'os lamellaire nouvellement formé et les résidus de Cerasorb® partiellement résorbé forment un support mécaniquement stable, résistant et sûr, approprié pour la pose d'implants.</p>  <p>CG : granule de Cerasorb® WB : Woven Bone (os immature) LB : os lamellaire (Grossissement × 25)</p>

Tableau 26 : Résultats de l'analyse histologique des biopsies. [141]

Les résultats de l'analyse histomorphométrique des biopsies sont présentés dans le **tableau 27**. Ils révèlent qu'après 6 semaines de cicatrisation, le pourcentage d'os nouvellement formé est plus faible dans les groupes contrôle que dans les groupes test. Cette

différence est moins marquée à 12 semaines et elle a pratiquement disparue après 24 semaines.

Il n'a pas été trouvé de différence significative de résorption du greffon entre les deux groupes.

Après 6 et 12 semaines de cicatrisation, la formation osseuse était plus marquée dans le groupe test que dans le groupe contrôle. Après 24 semaines, la formation osseuse était à un stage avancé dans les deux groupes, sans différence significative entre les deux.

Temps de cicatrisation	Proportion d'os nouvellement formé		Proportion de greffon		Proportion de granules présentant un dépôt de substance ostéoïde ou d'os.	
	Cerasorb® seul	Cerasorb® + PRP	Cerasorb® seul	Cerasorb® + PRP	Cerasorb® seul	Cerasorb® + PRP
6 semaines	30,8 ± 18,8 %	45,9 ± 20,6 %	7,1 ± 3,9 %	6,8 ± 3,7 %	11,5 ± 5,8 %	27,1 ± 12,6 %
12 semaines	49,4 ± 17,7 %	52,5 ± 18,4 %	6,9 ± 4,1 %	6,3 ± 3,6 %	36,5 ± 18,2 %	49,6 ± 24,2 %
24 semaines	62,9 ± 22,4 %	61,9 ± 16,8 %	6,5 ± 3,8 %	6,3 ± 2,9 %	70,9 ± 31,4 %	75,9 ± 41,5 %

Tableau 27 : Résultats de l'analyse histomorphométrique des biopsies. [141]

Conclusion

Les auteurs concluent que cette étude confirme les propriétés ostéoconductrices du Cerasorb® utilisé seul dans des alvéoles d'extraction, qui permettent à l'os de se développer à la surface des granules et dans leurs pores.

Les résultats tendent à prouver que ce processus peut être facilité par l'adjonction de PRP, et plus spécialement dans les premiers stades de la formation osseuse. En effet, les études histologiques et histomorphométriques montrent une régénération osseuse plus précoce et plus intensive au niveau des groupes ayant reçu du PRP.

Ces résultats sont à confirmer chez l'homme.

5.5.3.1.2 Etudes humaines

5.5.3.1.2.1 Etude de ANITUA (1999) [3]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer si l'ajout de PRP mixé avec de l'os autogène dans des alvéoles d'extraction permettait de limiter la résorption osseuse et d'améliorer la qualité de l'os en vue de poser des implants dans un second temps.

Protocole

L'étude a porté sur 20 patients chez qui une extraction dentaire était indiquée et chez qui la mise en place secondaire d'implants était prévue.

Sur 10 des 20 patients, du PRP a été introduit dans les alvéoles d'extraction. Chez 5 de ces patients, le PRP a été mixé avec de l'os autologue afin de soutenir les tissus mous.

Chez les 10 autres patients, le protocole était le même mais le PRP n'a pas été utilisé (sites extractionnels de contrôle).

Chez 3 autres patients supplémentaires, des extractions multiples ont été réalisées dans différentes zones de la cavité buccale et sur chaque patient, du PRP a été mis en place dans une zone mais pas dans l'autre; De cette façon, il était possible d'avoir le meilleur groupe de contrôle puisque les deux traitements étaient réalisés chez le même patient, avec les mêmes procédures chirurgicales, et les mêmes conditions microbiologiques.

Le protocole utilisé par ANITUA [2] pour préparer le PRP (ou PRGF) a été décrit précédemment dans le **tableau 25**.

Des biopsies des sites d'extraction ont été réalisées après 10 à 16 semaines de cicatrisation.

Résultats

Le **tableau 28** présente les résultats obtenus pour les 20 patients ayant reçu du PRP ou n'ayant rien reçu.

Groupes	Nombre de cas	Cicatrisation des tissus mous	Cicatrisation osseuse
Patients ayant reçu PRP	8	Excellente	Régénération osseuse complète. Os compact mature, bien organisé et morphologiquement normal.
	2	Excellente	Régénération osseuse incomplète. Présence de tissu conjonctif et de trabécules mal organisées.
Patients contrôles	10	Normale (moins bonne que celle des patients traités par PRP)	Présence de tissu conjonctif contenant de l'os trabéculaire. Os mature trouvé dans certains cas.

Tableau 28 : Résultats de l'étude d'ANITUA. [3]

Chez les trois patients traités à la fois avec et sans PRP, la cicatrisation des sites traités avec du PRP était beaucoup plus rapide que celle des sites n'ayant pas reçu de PRP. Les biopsies réalisées sur les sites traités avec du PRP ont montré un os plus mature avec une meilleure organisation trabéculaire et une meilleure régénération osseuse.

Conclusion

ANITUA a comparé la cicatrisation alvéolaire avec et sans PRP et a conclu que le PRP augmentait et accélérât la régénération osseuse et la fermeture des tissus mous.

5.5.3.1.2.2 Etude de GARG (2000) [42]

Cette étude a porté sur 20 patients qui ont subi des extractions avant le placement d'implants dentaires.

Les patients traités avec les greffes osseuses mélangées au PRP ont montré de bien meilleures largeurs d'os et épithélialisations que le groupe de contrôle à 16 semaines. [32]

5.5.3.1.3 Conclusion

En ce qui concerne la préservation de la crête alvéolaire après avulsion dentaire, les études sur le PRP sont trop peu nombreuses et les protocoles différents ne permettent pas de faire des comparaisons. Cependant, **les résultats tendent à montrer que l'ajout de PRP à une greffe osseuse d'os autogène ou de β -TCP au niveau d'une alvéole d'extraction permet une régénération de l'os et des tissus mous plus précoce et plus importante. Les effets du PRP ne semblent se faire sentir que dans les phases précoces de la cicatrisation.**

5.5.3.2 Augmentation de la crête alvéolaire

5.5.3.2.1 Etudes animales

5.5.3.2.1.1 Etude de FENNIS et coll. (2001) [36]

Objectif

Le but de cette étude était de réaliser la reconstruction de l'angle mandibulaire avec des greffes d'os autogène avec ou sans PRP chez la chèvre, et de voir, entre autres, si le PRP améliore la cicatrisation de la greffe.

Protocole

L'étude a porté sur 28 chèvres. Une résection unilatérale de l'angle mandibulaire a été réalisée chez tous les animaux. Les 28 chèvres ont été divisées en 2 groupes de 14 animaux chacun.

Dans le premier groupe, la moelle osseuse du segment réséqué a été retirée et l'os cortical restant a été rempli avec de l'os spongieux autologue provenant de la crête iliaque de l'animal. Des perforations ont été créées dans l'os cortical pour favoriser la reprise de la vascularisation du greffon. Le greffon obtenu a ensuite été remplacé dans sa position d'origine,

au niveau de l'angle mandibulaire, et maintenu en place grâce à des plaques et des vis en titane.

Les 14 chèvres du second groupe ont reçu le même traitement mais l'os spongieux greffé a été mixé avec du PRP (contenant plus de 800.10^9 plaquettes).

Des radiographies des sites reconstruits ont été réalisées immédiatement après la chirurgie. Les chèvres ont été divisées en 3 groupes, sacrifiés respectivement à 3, 6 et 12 semaines de cicatrisation. Les héli-mandibules reconstruites ont été prélevées et soumises à des analyses radiographiques. Des scores concernant plusieurs paramètres ont été attribués à chaque mandibule. Ces scores sont décrits dans le **tableau 29**.

Paramètres	Scores
Espaces antérieurs et postérieurs entre le greffon et la mandibule d'origine.	0 : complètement visible.
	1 : fermeture partielle.
	2 : fermeture > 90 %.
	3 : radio-opacité autour des espaces fermés.
Perforations de l'os cortical du greffon.	0 : complètement visibles.
	1 : comblées à moins de 50 %.
	2 : comblées à plus de 50 %.
	3 : non visibles.
Soudure osseuse du greffon à la mandibule (antérieure et postérieure).	0 : non.
	1 : oui.
Résorption osseuse interne (dans le greffon).	0 : non.
	1 : oui.
Résorption osseuse externe (au niveau du site d'ostéotomie).	0 : non.
	1 : oui.

Tableau 29 : Paramètres et scores utilisés pour l'évaluation radiographique. [36]

Résultats

Les résultats des analyses radiographiques sont présentés dans le **tableau 30**.

Durée de cicatrisation	Nombre de sujets	Fermeture des espaces antérieurs et postérieurs.	Comblement osseux des perforations.	Soudure osseuse.	Résorption osseuse interne.	Résorption osseuse externe.
Groupe 1 (sans PRP)						
3 semaines	6	0,92±0,67	1,17±0,72	0,92±0,29	0,17±0,39	0,33±0,49
6 semaines	6	1,58±0,90*	1,58±0,90	0,67±0,49*	0,33±0,49	0,17±0,39
12 semaines	2	1,50±1,29*	1,75±1,26	0	0,75±0,50*	0,25±0,50
Groupe 2 (avec PRP)						
3 semaines	6	1,17±1,11	1,17±0,94	0,92±0,29	0,25±0,45	0,33±0,49
6 semaines	6	2,33±0,78*	1,67±0,65	1±0*	0,33±0,49	0,08±0,29
12 semaines	2	3±0*	2,5±0,58	0,5±0,58	0*	0,25±0,50

Tableau 30 : Moyennes des scores trouvés pour les différents paramètres en fonction des durées de cicatrisation et des traitements.

* : différence statistiquement significative entre le groupe 1 et le groupe 2 ($p < 0,05$). [36]

Les scores moyens à 3 semaines de cicatrisation n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes.

A 6 et 12 semaines de cicatrisation, la fermeture des espaces antérieurs et postérieurs indique une cicatrisation osseuse. Cette cicatrisation est plus marquée dans le groupe ayant reçu du PRP. Ceci est bien illustré par la présence de zones radio-opaques au niveau des espaces antérieurs et postérieurs refermés, visibles uniquement à 6 et 12 semaines chez les animaux ayant reçu du PRP. Les résorptions osseuses internes et externes étaient moins visibles dans le groupe ayant reçu du PRP, quelle que soit la durée de cicatrisation. Ceci n'était cependant pas statistiquement significatif, excepté pour les résorptions internes à 12 semaines de cicatrisation.

Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que l'ajout de PRP à des greffes d'os autogène dans le cas de reconstruction de l'angle mandibulaire chez la chèvre semble accélérer considérablement la cicatrisation osseuse.

5.5.3.2.1.2 *Etude de JENSEN et coll. (2005) [60]*

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet, sur la régénération osseuse, de l'adjonction de PRP à des greffes autogènes ou des greffes de substituts osseux dans des défauts osseux standardisés.

Protocole

L'étude a porté sur 12 mini-porcés adultes. Trois défauts osseux standardisés de taille non critique (9 mm de diamètre et 5 mm de profondeur) ont été créés au niveau de chaque angle mandibulaire de chaque animal.

De chaque côté, les 3 défauts ont été greffés avec un matériau différent : de l'os autogène (provenant de la mandibule), de l'os bovin anorganique (Bio-Oss®) ou du phosphate tricalcique β (β -TCP).

Chez chacun des 12 animaux, du PRP (1 mL) a été ajouté aux greffons sur un côté de la mandibule. Ces défauts ont ensuite été recouverts d'une membrane en Gore-Tex®.

Le PRP a été préparé grâce au *Platelet Concentrate Collection System*® de 3I.

Les animaux ont été divisés en quatre groupes (de 3 animaux chacun), qui ont été sacrifiés respectivement à 1, 2, 4 et 8 semaines post-opératoires. Des analyses histologiques et histomorphométriques des zones mandibulaires traitées ont été réalisées. Les concentrations en plaquettes et en facteurs de croissance ont été mesurés pour essayer de mettre en évidence une corrélation entre ces concentrations et les résultats histologiques et histomorphométriques.

Résultats

La concentration plaquettaire du PRP (1870 ± 317.10^9 plaquettes /L) était environ 4,4 fois plus importante que celle du sang circulant (421 ± 82.10^9 plaquettes/L) mais il n'a pas pu

être mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre la concentration initiale en plaquettes dans le sang total et la concentration finale dans le PRP.

Aucune corrélation statistiquement significative n'a pu être trouvée entre la concentration en plaquettes du PRP et la concentration en PDGF ou TGF- β .

Les analyses histologiques n'ont pas montré de différence entre les sites traités avec ou sans PRP, à quelque moment que ce soit, en ce qui concerne la reprise de la vascularisation du greffon, la formation osseuse, la maturation osseuse ou la dégradation du matériau greffé.

Les analyses histomorphométriques n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les sites traités avec ou sans PRP, en ce qui concerne la formation osseuse, les résidus de matériau de greffe et le pourcentage de tissus mous occupant le défaut osseux, et ceci pour chacun des matériaux testés et chacune des durées de cicatrisation.

Conclusion

Cette étude n'a pas montré d'effet positif du PRP sur la formation osseuse quand il est associé à des greffes d'os autogènes ou de substituts osseux.

5.5.3.2.1.3 Etude de GERARD et coll. (2006) [44]

Objectif

Cette étude avait pour but d'examiner de façon radiographique et histomorphométrique les effets du PRP sur les greffes mandibulaires d'os autogène immédiates chez le chien.

Protocole

L'étude a porté sur 13 chiens. Des défauts osseux bilatéraux ont été créés au niveau du bord inférieur de la mandibule, de 1 cm \times 2 cm.

Sur 12 de ces chiens, le défaut osseux de droite a été greffé immédiatement avec de l'os autogène provenant de la crête iliaque mixé avec 2 cc de PRP. Le défaut de gauche a été greffé immédiatement avec de l'os autogène provenant de la crête iliaque, sans ajout de PRP.

Le PRP a été préparé en suivant le protocole Harvest SmartPrep®.

3 animaux ont été sacrifiés à 1, 2, 3 et 6 mois post-opératoires.

Un 13^{ème} chien a reçu uniquement du PRP au niveau du défaut osseux de droite et n'a rien reçu à gauche. Ce chien a été sacrifié à 6 mois post-opératoires.

Au moment du sacrifice des animaux, des prélèvements osseux de la greffe et de l'os natif adjacent ont été réalisés pour des analyses radiographiques et histomorphométriques.

Résultats

L'analyse radiographique a montré qu'à 1 mois post-opératoire, les greffes sans PRP étaient plus denses que les greffes avec PRP. Cette différence était statistiquement significative. A 2 mois, les greffes sans PRP étaient encore plus denses, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. A 3 et 6 mois, il n'y avait plus de différence de densité entre les greffes avec ou sans PRP. Il est à noter que l'os néoformé est radiographiquement moins dense que l'os autogène greffé.

L'analyse histomorphométrique a montré qu'à 1 et 2 mois post-opératoires, les sites greffés ayant reçu du PRP contenaient un volume d'os greffé (non viable) plus faible que les sites n'ayant pas reçu de PRP. Cette différence était statistiquement significative. Le volume d'os néoformé était significativement plus important au niveau des sites ayant reçu du PRP qu'au niveau des sites n'ayant pas reçu de PRP.

A 3 mois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les sites avec ou sans PRP en ce qui concerne le volume d'os greffé et d'os néoformé.

A 6 mois post-opératoires, l'os greffé a été complètement remplacé par de l'os néoformé au niveau des sites avec ou sans PRP.

L'analyse histologique des sites greffés chez le chien contrôle a montré une cicatrisation osseuse incomplète à 6 mois des 2 côtés de la mandibule, suggérant que les défauts osseux créés étaient de taille critique.

Conclusion

Les auteurs concluent que pour ce modèle animal, le PRP améliore le processus de cicatrisation des greffes d'os autogènes immédiates au niveau de la mandibule des chiens, uniquement durant les 2 premiers mois de cicatrisation. Les auteurs suggèrent que les effets précoces du PRP sont dus à 2 processus différents. Premièrement, le PRP augmente la quantité d'os néoformé, probablement en augmentant le nombre d'ostéoblastes qui étaient actifs dans le site greffé. Deuxièmement, le PRP accélère la dégradation de l'os greffé non viable, probablement en augmentant le nombre d'ostéoclastes actifs dans le site greffé.

L'ajout de PRP n'influe pas sur le degré final de cicatrisation osseuse.

5.5.3.2.1.4 Etude de GERARD et coll. (2007) [45]

Objectif

Cette étude décrit les effets du PRP sur le nombre de cellules dans les greffes d'os autogène mandibulaires chez le chien.

Protocole

L'étude a porté sur 12 chiens. Des défauts osseux bilatéraux ont été créés au niveau du bord inférieur de la mandibule, de 1 cm × 2 cm.

Sur ces chiens, le défaut osseux de droite a été greffé immédiatement avec de l'os autogène provenant de la crête iliaque mixé avec 2 cc de PRP. Le défaut de gauche a été greffé immédiatement avec de l'os autogène provenant de la crête iliaque, sans ajout de PRP.

Le PRP a été préparé en suivant le protocole Harvest SmartPrep®.

3 animaux ont été sacrifiés à 1, 2, 3 et 6 mois post-opératoires.

Au moment du sacrifice des animaux, des prélèvements osseux de la greffe et de l'os natif adjacent ont été réalisés et des analyses microscopiques sur des coupes divisées en 32 champs de 2,5 mm² ont été menées afin de déterminer le nombre d'ostéoblastes et ostéoclastes présents.

Résultats

Le nombre total d'ostéoblastes et d'ostéoclastes était significativement plus important dans les sites greffés avec du PRP que dans les sites sans PRP à 1 mois post-opératoire. Cependant, en comparant les 32 champs de chaque coupe avec PRP entre eux, 14 de ces champs n'ont pas montré de différence de nombre d'ostéoblastes et d'ostéoclastes. Les ostéoblastes et ostéoclastes étaient plus importants au niveau des zones supérieures et latérales de la greffe que dans les autres zones.

Les champs le long du bord inférieur des greffes ont montré le plus petit nombre de cellules, que ce soit pour les sites ayant reçu ou non du PRP.

A 2, 3 et 6 mois, il n'y avait plus de différence significative du nombre total d'ostéoblastes et ostéoclastes dans les sites avec ou sans PRP, quelque soit la région de la greffe.

Conclusion

Cette étude montre que l'ajout de PRP à des greffes d'os autogène à la mandibule chez le chien augmente le nombre d'ostéoblastes et ostéoclastes recrutés au niveau du site greffé à 1 mois post-opératoire. Cette augmentation est plus marquée au niveau des zones supérieures et latérales de la greffe (qui sont le lieu d'une reprise de la vascularisation plus précoce) que dans les autres zones.

Les résultats indiquent également que l'augmentation du nombre de cellules due à l'ajout de PRP ne dure pas dans le temps et que les greffes d'os autogène sans PRP présentent le même nombre de cellules osseuses actives après 1 mois de cicatrisation dans ce modèle animal.

5.5.3.2.2 Etudes humaines

5.5.3.2.2.1 Etude de MARX et coll. (1998) [90]

Objectif

Le but de cette étude était d'explorer le potentiel du PRP à favoriser la formation osseuse lors d'une greffe et à augmenter la densité de l'os formé après 6 mois.

Protocole

Cette étude a porté sur 88 greffes osseuses autogènes (os iliaque comme donneur) réalisées pour reconstruire des défauts mandibulaires (de 5 cm ou plus) dus à des résections suite à des tumeurs bénignes ou malignes (sans radiothérapie). Les patients ont été divisés en deux groupes de 44.

Un groupe a reçu une greffe osseuse sans PRP.

Le deuxième groupe a reçu une greffe osseuse additionnée de PRP.

La technique de préparation du PRP de MARX et coll. a été présentée dans le **tableau 25**.

Les greffes ont pu se consolider et mûrir durant 6 mois. Des radiographies panoramiques ont été réalisées à 2, 4 et 6 mois après la greffe, permettant d'évaluer la maturité de la greffe. Le rapport entre le niveau réel de maturité de la greffe et son niveau estimé a donné l'indice de maturité de la greffe (*Graft Maturity Index* ou GMI)

Enfin, après 6 mois de cicatrisation, un implant a été placé dans chaque site greffé. Durant la pose des implants, un échantillon osseux a pu être prélevé afin de réaliser des analyses histomorphométriques.

Résultats

Les estimations de la maturité des greffes osseuses sont présentées dans le **tableau 31**. La maturité de la greffe est plus importante chez les patients ayant reçu du PRP à 2 mois de

cicatrisation. Cette différence de niveau de maturité de la greffe entre les patients ayant reçu ou non du PRP diminue avec le temps.

Durée de cicatrisation	Graft Maturity Index	
	Greffe seule	Greffe + PRP
2 mois	0,92	2,16
4 mois	0,88	1,88
6 mois	1,06	1,62

Tableau 31 : Niveau de maturité de la greffe osseuse au cours du temps. [90]

Les résultats des analyses histomorphométriques après 6 mois de cicatrisation (Tableau 32) indiquent que les greffes osseuses en général produisent plus d'os trabéculaire que la mandibule d'origine. De plus, les greffes auxquelles du PRP a été ajouté ont montré une plus grande formation d'os trabéculaire que les greffes osseuses sans PRP.

	Nombre de cas	Pourcentage d'os trabéculaire
Mandibule d'origine	10	38,9 % ± 6 %
Greffe osseuse	44	55,1 % ± 8 %
Greffe osseuse + PRP	44	74,0 % ± 11%

Tableau 32 : Proportion d'os trabéculaire après 6 mois de cicatrisation. [90]

Conclusion

Les résultats de cette étude suggèrent que l'adjonction de PRP à des greffes d'os autogène accélère durant les 6 premiers mois la formation osseuse au niveau de ces greffes ainsi que leur maturation.

Le rôle du PRP semble s'atténuer avec le temps.

5.5.3.2.2.2 Etude de KASSOLIS et coll. (2000) [63]

Cette étude sera décrite au 5.5.3.4.2.1.

5.5.3.2.2.3 Etude de MANNAI (2006) [85]

Objectif

Le but de cette étude était l'évaluation de la reconstruction de la crête maxillaire avec la mise en place simultanée d'implants dentaires. La reconstruction de la crête maxillaire était réalisée dans tous les cas avec une petite quantité d'os autogène procurant des cellules viables, une grande quantité d'os xénogénique et du PRP.

Protocole

L'étude a porté sur 97 patients présentant une atrophie sévère des maxillaires et nécessitant une greffe osseuse afin de pouvoir mettre en place des implants.

Des greffes osseuses ont été réalisées chez ces patients et des implants dentaires ont été mis en place simultanément dans les zones greffées. Les greffes étaient composées de 25 à 30 % d'os autogène intra-oral, 70 à 75 % d'os d'origine bovine. Du PRP préparé grâce au protocole Harvest SmartPRP® a été ajouté au greffon, formant ainsi un matériau de greffe facilement modelable.

Un total de 314 implants a été placé au niveau antérieur, ou postérieur ou des 2 cotés du maxillaire de ces patients.

Du gel de PRP a été placé au dessus des zones greffées et implantées, évitant ainsi la mise en place de membranes.

Après 3 mois de cicatrisation, les implants ont été mis en charge. Suite à la pose des prothèses, les patients ont été revus à 1, 3 et 6 mois la première année, puis 1 fois chaque année suivante.

Résultats

Après 3 mois de cicatrisation, seuls 7 implants n'étaient pas totalement ostéointégrés. Pour tous les autres (97,8 %), la cicatrisation des tissus durs et mous était excellente. La

maturation osseuse était excellente à 3 mois, comme l'ont montré les analyses radiographiques et les scanners (Fig. 34).

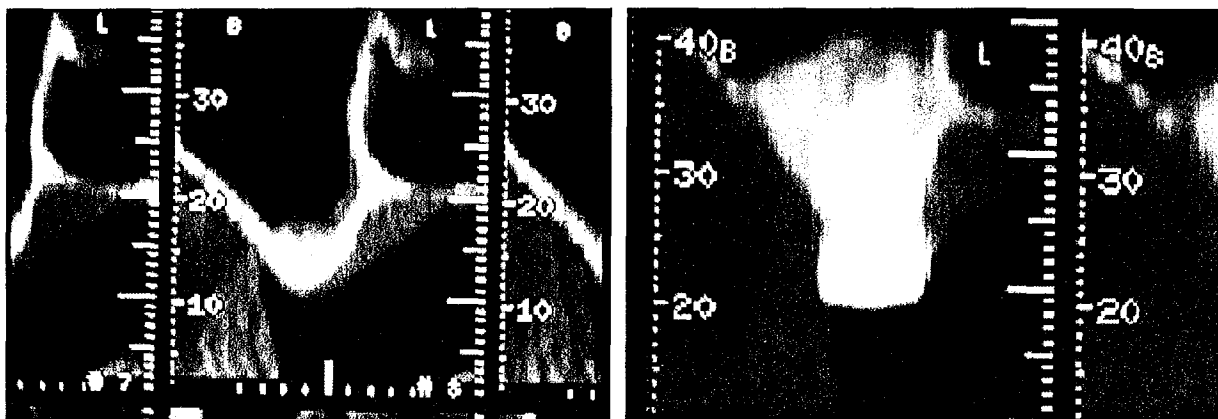


Figure 34 : Scanners pré-opératoire (à gauche) et post-opératoire (à droite).

A gauche : le scanner pré-opératoire montre une faible quantité d'os disponible.

A droite : le scanner post-opératoire montre la cicatrisation osseuse péri-implantaire après 3 mois. [85]

Conclusion

L'ajout de PRP à la greffe osseuse a permis de réduire à 3 mois la durée de cicatrisation (qui est habituellement de 6 à 8 mois). De plus, l'ajout de PRP permet de réduire la quantité d'os autogène nécessaire, réduisant ainsi les problèmes dus aux prélèvements extra-oraux. Enfin, le PRP permet d'obtenir un matériau de greffe facilement modelable qui autorise la mise en place simultanée d'implants et réduit considérablement le temps total du traitement.

5.5.3.2.3 Conclusion

Exceptée l'étude de JENSEN et coll. [60] ne montrant pas d'effet favorable du PRP, les résultats des études sur le rôle du PRP dans les procédures d'augmentation de la crête alvéolaire tendent à montrer que :

- **Le PRP joue un rôle favorable dans les stades précoces de la régénération osseuse en améliorant le processus de cicatrisation et en augmentant le nombre d'ostéoblastes.**
- **Le PRP n'influe pas sur le degré final de cicatrisation.**
- **L'ajout de PRP aux substituts osseux est une alternative fiable aux greffes d'os autogène, permettant d'éviter les prélèvements chirurgicaux d'os autogène extra-oraux.**
- **L'ajout de PRP aux greffons osseux permet d'obtenir un matériau facilement malléable qui autorise la mise en place simultanée des implants et réduit le temps de traitement.**

5.5.3.3 Comblement de défauts péri-implantaires

5.5.3.3.1 Etudes animales

5.5.3.3.1.1 Etude de KIM et coll. (2002) [66]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la poudre d'os décalcifié lyophilisé (*Demineralized Freeze-Dried Bone* ou DFDB) seule ou en association avec du PRP quand elle est utilisée pour améliorer l'ostéointégration des implants dentaires chez le chien.

Protocole

L'étude a porté sur 10 chiens bâtards. 3 défauts osseux de 4 mm de haut et 6 mm de large ont été préparés au niveau de la crête iliaque de chaque animal. 1 implant dentaire en titane (10 mm de long et 4 mm de diamètre) a été placé dans chacun de ces défauts osseux de façon à ce que 3 spires de l'implant soient exposées au niveau du défaut osseux. Au total, 30 implants ont été mis en place.

Sur chaque animal, les 3 défauts osseux ont été traités avec, respectivement :

- 1) Aucun traitement (contrôle) (Groupe 1)
- 2) DFDB seul (Groupe 2)
- 3) DFDB + PRP (Groupe 3)

La concentration moyenne en plaquettes du sang circulant était de 443 000/mm³ et la concentration moyenne en plaquettes du PRP était de 1 735 000/mm³, soit une augmentation de 392 %.

Les animaux ont été sacrifiés à 6 et 12 semaines post-opératoires. Les 30 implants et les tissus à leurs contacts ont été récupérés et soumis à des analyses histologiques, histomorphométriques et statistiques.

Résultats

Les analyses histologiques ont montré que tous les défauts osseux péri-implantaires traités avec du DFDB, avec ou sans PRP, étaient comblés par de l'os néoformé. Les défauts contrôles ont montré une formation osseuse uniquement au niveau des portions inférieures de l'implant.

Les résultats des analyses histomorphométriques ont mis en évidence un plus grand pourcentage de contacts os/implant au niveau des sites traités avec DFDB + PRP qu'au niveau des sites contrôles ou traités avec du DFDB seul. (**Tableau 33**)

Durée de cicatrisation	Contacts os/implants (%)		
	Groupe contrôle	DFDB seul	DFDB + PRP
6 semaines	10 ± 18,4	48 ± 10,5	74 ± 13,3
12 semaines	17 ± 2,5	56 ± 15,9	80 ± 15,2

Tableau 33 : Moyennes des contacts os/implant à 6 et 12 semaines post-opératoires en fonction du traitement reçu. [66]

Au final, les résultats suivants ont été trouvés :

- La plus grande formation osseuse a eu lieu dans le groupe 3, suivi par le groupe 2 puis par le groupe contrôle.
- Le groupe 1 a présenté une plus grande formation de tissu fibreux, suivi par le groupe 2 puis le groupe 3.
- Le groupe 3 a présenté une plus grande maturité osseuse, suivi par le groupe 2 puis par le groupe 1.
- L'os néoformé a recouvert entièrement la surface des implants uniquement dans le groupe 3.

Conclusion

Les résultats de cette étude suggèrent que les défauts osseux péri-implantaires peuvent être traités avec succès avec du DFDB et que le PRP améliore la formation osseuse et diminue

la durée nécessaire à la cicatrisation osseuse autour des implants. Ceci pourrait avoir des implications importantes en clinique dans les cas où des défauts péri-implantaires sont présents lors de la pose d'implants.

Cependant, il est important de noter que des résultats différents pourraient être obtenus au niveau clinique car cette étude a été réalisée au niveau de l'os de la crête iliaque où la possibilité d'une contamination bactérienne est relativement faible comparativement à la cavité buccale. De plus, la durée de l'étude est faible et des études à plus long terme sont nécessaires.

5.5.3.3.1.2 Etude de ZECHNER et coll. (2003) [170]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer histologiquement et histomorphométriquement la formation osseuse à la suite de l'application de PRP durant la mise en place d'implants dentaires chez le mini-porc.

Protocole

Les 6 prémolaires mandibulaires de 12 mini-porcs adultes ont été extraites et les 72 sites ont été préparés pour la pose d'implants. Avant la mise en place des implants, du PRP autogène a été placé dans les sites d'extraction du côté gauche de la mandibule.

Les animaux ont été sacrifiés par groupes de 4 à 3, 6 et 12 semaines post-opératoires et des analyses histologiques et histomorphométriques des sites implantés ont été réalisées.

Résultats

Les analyses histomorphométriques ont montré de manière significative une plus grande quantité de contacts directs os/implants dans les phases précoces de la cicatrisation (6 semaines) au niveau des sites ayant reçu du PRP par rapports aux sites contrôles. A 12 semaines de cicatrisation, les contacts étaient comparables dans les 2 groupes.

	Durée de cicatrisation	Sites contrôles	Sites + PRP
Contacts directs os/implant (%)	3 semaines	15,41 ± 6,32	28,31 ± 6,32
	6 semaines	24,20 ± 7,00	44,21 ± 5,96
	12 semaines	51,34 ± 5,92	41,76 ± 5,24

Tableau 34 : Pourcentage de contacts os/implant en fonction du temps de cicatrisation et de l'ajout ou non de PRP.

Différence statistiquement significative. [170]

Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que l'application topique de PRP augmente significativement l'activité de la régénération osseuse autour des implants dans les phases précoces de la cicatrisation.

5.5.3.3.1.3 Etude de SANCHEZ et coll. (2005) [122]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer l'influence du PRP ajouté à des greffes d'os xénogène sur la régénération osseuse au niveau de défauts péri-implantaires chez le chien.

Protocole

90 implants dentaires ont été insérés au niveau des mandibules de 9 chiens (5 implants de chaque côté de la mandibule). Des défauts osseux péri-implantaires mésiaux et distaux entourés de 3 murs osseux ont été créés (2 mm de distance mésio-distale, 3 mm de distance vestibulo-linguale, 5 mm de distance corono-apicale).

Les défauts osseux ont été comblés, de façon aléatoire, avec l'un de ces 3 types de greffon : du DFDB avec du PRP, du DFDB seul ou aucun traitement.

Les animaux ont été sacrifiés par groupes de 3 chiens à 1, 2 ou 3 mois post-opératoires et des prélèvements des zones greffées ont été réalisés afin d'effectuer des analyses

histomorphométriques (pourcentage d'os néoformé dans les spires des implants, contacts os-implants, pourcentage d'os néoformé à la périphérie des implants).

Résultats

La cicatrisation s'est déroulée normalement pour tous les implants et chaque implant a montré des signes histologiques et cliniques évidents d'ostéointégration.

Pourcentage d'os néoformé dans les spires des implants : ce pourcentage différait de façon significative mais limitée en fonction du traitement : 58,8 % pour les défauts péri-implantaires traités avec DFDB + PRP, 44,6 % pour les défauts traités avec DFDB seul et 46,2 % pour les défauts n'ayant reçu aucun traitement. Ce pourcentage différait également de façon limitée en fonction de la durée de cicatrisation : le pourcentage moyen était de 59,2 % pour les défauts ayant cicatrisé 3 mois (tous traitements confondus), 41,7 % pour les défauts ayant cicatrisé 1 mois et 40,8 % pour les défauts ayant cicatrisé 2 mois.

Pourcentage de contacts os-implants : ce pourcentage différait de façon significative mais limitée en fonction du traitement : 33,8 % pour les défauts péri-implantaires traités avec DFDB + PRP, 28,5 % pour les défauts traités avec DFDB seul et 27,9 % pour les défauts n'ayant reçu aucun traitement. Ce pourcentage différait également de façon limitée en fonction de la durée de cicatrisation : le pourcentage moyen était de 38,0 % pour les défauts ayant cicatrisé 3 mois (tous traitements confondus), 29,1 % pour les défauts ayant cicatrisé 1 mois et 23,1 % pour les défauts ayant cicatrisé 2 mois.

Pourcentage d'os néoformé à la périphérie des implants : ce pourcentage différait de façon significative mais limitée entre les défauts traités avec DFDB + PRP (51,6 %) et ceux n'ayant reçu aucun traitement (43,3 %). Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre les défauts traités avec DFDB + PRP et ceux traités avec DFDB seul. Enfin, l'effet de la durée de cicatrisation sur le pourcentage d'os néoformé à la périphérie des implants n'était pas significatif.

Conclusion

Les auteurs concluent que l'adjonction de PRP au DFDB démontre une efficacité faible pour améliorer la formation osseuse dans les défauts péri-implantaires dans ce modèle animal.

5.5.3.3.1.4 Étude de SANCHEZ et coll. (2005) [123]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer si la densité de la matrice osseuse minéralisée changeait après des thérapies de régénération osseuse utilisant du DFDB + PRP ou du DFDB seul au niveau de défauts osseux péri-implantaires (entourés de 3 murs osseux) chez le chien.

Protocole

Les prémolaires et molaires mandibulaires de 9 chiens adultes ont été extraites et 2 mois plus tard 90 sites ont été préparés pour la mise en place d'implants dentaires. Avant la pose des implants, un total de 162 défauts péri-implantaires mésiaux et distaux (entourés de 3 murs osseux) ont été créés chirurgicalement (2 mm de distance mésio-distale, 3 mm de distance vestibulo-linguale, 5 mm de distance corono-apicale). Les défauts osseux ont été traités aléatoirement avec l'un de ces greffons : DFDB + PRP, ou DFDB seul, ou aucun traitement.

Les animaux ont été sacrifiés à 1, 2 ou 3 mois post-opératoires et des échantillons des zones traitées ont été prélevés pour subir des analyses et déterminer la densité de l'os minéralisé (BMD = *bone mineral density*, en mg/cm²) et la quantité d'os minéralisé (BMC = *bone mineral content*, en mg).

Résultats

Pour chaque traitement, la BMD et la BMC augmentaient avec la durée de cicatrisation.

Pour les défauts ayant cicatrisé 3 mois, la moyenne de BMD était significativement plus importante au niveau des défauts traités avec DFDB seul (0,6667 mg / cm²) qu'au niveau des défauts n'ayant reçu aucun traitement (0,5606 mg / cm²).

Pour les défauts ayant cicatrisé 3 mois, la moyenne de BMC était significativement plus importante au niveau des défauts traités avec DFDB seul (0,0276 mg) qu'au niveau des défauts n'ayant reçu aucun traitement (0,0236 mg).

Aucune autre différence significative n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne les BMD et BMC en fonction des traitements.

Conclusion

Les résultats de cette étude n'ont pas montré de manière significative que le PRP avait une influence sur la densité osseuse au niveau des greffes de DFDB dans les défauts péri-implantaires chez le chien.

5.5.3.3.2 Conclusion

Les résultats des études animales sur le comblement de défauts péri-implantaires avec du PRP sont contradictoires. Cependant, les résultats sont difficilement comparables car les modèles choisis diffèrent d'une étude à l'autre. De plus, il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude permettant de juger de l'efficacité du PRP sur les défauts péri-implantaires chez l'homme.

5.5.3.4 Elévation du plancher du sinus maxillaire

5.5.3.4.1 Etudes animales

5.5.3.4.1.1 Etude de FÜRST et coll. (2003) [41]

Objectif

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les effets du PRP associé à de l'hydroxyapatite (HA) d'origine bovine sur les élévations de sinus maxillaire et l'ostéointégration des implants chez le mini-porc.

Protocole

L'étude a porté sur 12 mini-porcs adultes soit 24 sinus maxillaires.

Sur 12 sinus, une élévation de la membrane sinusienne a été réalisée avec pour matériau de greffe de l'hydroxyapatite (HA) d'origine bovine (Bio-Oss®) mélangée à du PRP autogène activé.

Les 12 autres sinus ont été greffés avec du Bio-Oss® seul.

Dans le même temps que la greffe, 2 implants dentaires (10 mm de long et 3,75 mm de large) ont été placés au niveau de chaque sinus.

Les animaux ont été sacrifiés par groupe de quatre animaux à 3, 6 et 12 semaines après la chirurgie afin de réaliser des analyses histologiques des sinus greffés et mesurer le niveau d'ostéointégration des implants. Pour cela, les implants ont été divisés en deux parties : la partie entourée par de l'os d'origine et la partie de l'implant entourée par le greffon.

Résultats

Chez tous les animaux, la cicatrisation s'est déroulée sans problème.

En ce qui concerne les segments d'implants enfouis dans de l'os natif : les études à 3 et 6 semaines ont montré un pourcentage d'ostéointégration plus faible au niveau des sinus greffés avec HA+PRP qu'au niveau des sinus contrôles. A 12 semaines, les pourcentages d'ostéointégration étaient équivalents pour les deux groupes.

En ce qui concerne les segments d'implants enfouis dans le greffon, le pourcentage d'ostéointégration au niveau des sinus greffés avec HA+PRP était équivalent à celui des sinus contrôles à 3 semaines. Par contre, ce pourcentage était inférieur à celui des sites contrôles à 6 semaines et le redépassait à 12 semaines.

	Durée de cicatrisation	HA+PRP	HA seul
Pourcentage de contacts os natif/implant	3 semaines	10,4 %	17,5 %
	6 semaines	15,9 %	22,5 %
	12 semaines	34,0 %	34,8 %
Pourcentage de contacts os néoformé/implant	3 semaines	0,4 %	0,4 %
	6 semaines	2,3 %	3,3 %
	12 semaines	15,9 %	7,3 %

Tableau 35 : Ostéointégration des implants placés dans les sinus greffés avec HA+PRP ou HA seul. [41]

Conclusion

Les auteurs concluent que le PRP a un effet différent sur l'ostéointégration des implants au niveau de l'os natif ou de l'os greffé. La combinaison du PRP à l'hydroxyapatite n'a pas montré de potentiel supérieur à l'hydroxyapatite seule en ce qui concerne les soulevés de sinus et l'ostéointégration des implants chez le mini-porc.

5.5.3.4.1.2 Etude de JAKSE et coll. (2003) [59]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer la capacité d'induction de la régénération osseuse du PRP dans le cas de greffe osseuse au niveau du sinus chez le mouton.

Protocole

Douze moutons adultes ont subi une élévation bilatérale du plancher du sinus avec de l'os spongieux provenant de la crête iliaque. Chez chaque mouton, le sinus gauche a été greffé avec de l'os spongieux mélangé à du PRP.

Après 4 semaines de cicatrisation (pour 6 moutons) et 12 semaines de cicatrisation (pour les 6 autres moutons), des biopsies des sites greffés ont été réalisées et des implants dentaires mis en place dans ces sites.

Le pourcentage d'os néoformé à l'intérieur du site greffé et le pourcentage de contact entre l'os greffé et l'os néoformé ont été évalués par histomorphométrie.

Résultats

Une analyse statistique des résultats n'a révélé aucune différence significative entre les sites ayant reçu ou non du PRP en ce qui concerne la proportion d'os néoformé et les aires de contact entre le greffon et l'os néoformé. (**Tableau 36**)

Durée de cicatrisation	Proportion d'os néoformé		Proportion de la surface du greffon recouverte par de l'os néoformé	
	4 semaines	12 semaines	4 semaines	12 semaines
Os autogène + PRP	29,2 %	51,1 %	78,5 %	90,1 %
Os autogène seul	26,1 %	46,9 %	73,0 %	87,2 %

Tableau 36 : Résultats des analyses histomorphométriques de l'étude de JAKSE et coll. [59]

Conclusion

Les résultats de cette étude suggèrent que la capacité du PRP à induire la régénération osseuse chez le mouton est très faible. De plus nombreuses études s'avèrent nécessaires pour mettre en évidence les possibilités du PRP dans la régénération osseuse.

5.5.3.4.1.3 Etude de BUTTERFIELD et coll. (2005) [16]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer de manière quantitative l'effet du PRP sur le remodelage d'une greffe d'os autogène lors d'une élévation de sinus chez le lapin.

Protocole

12 lapins ont été divisés aléatoirement en 3 groupes (de 4 individus chacun) qui ont été sacrifiés respectivement à 2, 4 et 8 semaines post-opératoires.

Tous les lapins ont subi une augmentation bilatérale des sinus maxillaires avec une greffe d'os autogène provenant de la crête iliaque.

Les sinus maxillaires gauches ont reçu de l'os autogène seul (1 cm³) et les sinus maxillaires droits ont reçu de l'os autogène (1 cm³) mélangé à du PRP (0,5 cm³). Des volumes équivalents d'os autogène ont été insérés dans chaque sinus.

Le PRP contenait environ $2\,061\,000 \pm 854\,000$ plaquettes/mm³.

Les animaux ont reçu des injections de calcéine (florochrome) et de xylenol orange respectivement 10 jours et 2 jours avant leur sacrifice afin de marquer la formation d'os nouveau pour les analyses histomorphométriques dynamiques.

Les animaux ont été sacrifiés à 2, 4 et 8 semaines post-opératoires et tous ont été soumis à des analyses histomorphométriques statiques et dynamiques et des tomographies numérisées quantitatives (évaluation de la densité osseuse) des zones greffées ont été réalisées. Les résultats ont été soumis à des analyses statistiques.

Résultats

Les tomographies numérisées n'ont pas montré de différence statistiquement significative de densité osseuse entre les sinus ayant reçu du PRP et les sinus contrôle à 2, 4 et 8 semaines post-opératoires. (**Tableau 37**)

	Densité osseuse moyenne (mg/cm ³)	
	Os autogène + PRP	Os autogène seul
2 semaines	350 ± 51	331 ± 55
4 semaines	381 ± 77	349 ± 67
8 semaines	396 ± 47	370 ± 58

Tableau 37 : Evaluation de la densité osseuse grâce aux analyses des tomographies numérisées.

[16]

Les analyses histomorphométriques statiques n'ont pas montré de différence statistiquement significative de pourcentage d'os entre les sinus ayant reçu du PRP ou non et quelle que soit la durée de cicatrisation (**Tableau 38**). Les comparaisons à l'intérieur de chaque groupe ont montré une différence statistiquement significative uniquement dans le groupe ayant reçu du PRP, entre 2 et 4 semaines de cicatrisation.

	Proportion moyenne d'os (%)	
	Os autogène + PRP	Os autogène seul
2 semaines	26,4 ± 5,7	25,4 ± 4,0
4 semaines	17,8 ± 0,7	20,6 ± 4,3
8 semaines	21,1 ± 5,9	20,7 ± 6,7

Tableau 38 : Résultats des analyses histomorphométriques statiques. [16]

Le **tableau 39** montre les résultats histomorphométriques dynamiques de la formation osseuse en fonction du temps. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ayant reçu du PRP ou non, quelle que soit la durée de cicatrisation. Les comparaisons à l'intérieur de chaque groupe ont montré une différence statistiquement significative dans le groupe ayant reçu du PRP entre 2 et 4 semaines et entre 2 et 8 semaines uniquement.

	Formation osseuse ($\mu\text{m}^2/\text{jour}/\mu\text{m}$)	
	Os autogène + PRP	Os autogène seul
2 semaines	0,09 \pm 0,06	0,23 \pm 0,13
4 semaines	0,55 \pm 0,17	0,48 \pm 0,21
8 semaines	0,85 \pm 0,02	0,80 \pm 0,05

Tableau 39 : Résultats des analyses histomorphométriques dynamiques. [16]

Conclusion

Les auteurs concluent que cette étude a montré, à travers des analyses objectives (tomographies numérisées quantitatives, analyses histomorphométriques statiques et dynamiques), que le PRP ne réussissait pas à produire une stimulation statistiquement significative de la cicatrisation des greffes d'os autogène au niveau des élévations de sinus maxillaires chez le lapin.

5.5.3.4.1.4 Etude de KLONGNOI et coll. (2006) [69]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer les effets à court et à long terme du PRP sur les élévations du sinus maxillaire avec mise en place d'implants, utilisant de l'os autogène ou de la fluorohydroxyapatite (Algipore®) chez le mini-porc.

Protocole

Cette étude a porté sur 16 mini-porcs. Les 3 prémolaires maxillaires des animaux ont été extraites bilatéralement. Après alvéolectomie et fermeture des plaies, l'os a cicatrisé durant 2 mois.

Ensuite, des élévations bilatérales des sinus maxillaires ont été réalisées en utilisant les matériaux de greffe suivants : de l'os autogène ou de l'Algipore®, avec PRP d'un côté et sans

PRP de l'autre. 3 implants dentaires de 14 mm de long et 3,5 mm de large ont été mis en place simultanément dans chaque sinus. Quatre groupes de sinus ont été formés comme suit :

Groupe A : os autogène ;

Groupe B : os autogène + PRP ;

Groupe C : Algipore® ;

Groupe D : Algipore® + PRP.

Le PRP a été préparé en utilisant le protocole Curasan®.

Quatre animaux ont été sacrifiés à chaque période d'observation (1, 2, 8 et 12 mois après l'intervention) et des échantillons des zones greffées et implantées ont été prélevés afin de réaliser des analyses histologiques et radiographiques et mesurer l'ostéointégration des implants.

Résultats

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **tableau 40**.

Les pourcentages de contacts os-implant et d'os néoformé ont augmenté avec le temps pour les quatre groupes. L'ajout de PRP au matériau de greffe a conduit à des valeurs moyennes plus faibles (sauf pour le 1er mois) que pour les greffes sans PRP mais aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée.

A 1, 2 et 8 mois, les implants placés dans les sinus greffés avec de l'os autogène ont montré un meilleur niveau d'ostéointégration que ceux placés dans les sinus greffés avec de l'Algipore®. A 12 mois, les niveaux d'ostéointégration étaient comparables.

Les pourcentages de résidus de substituts osseux étaient similaires pour les groupes traités avec ou sans PRP.

Durée de cicatrisation	Matériau greffé	Contacts os-implants (%)	Os néoformé (%)	Analyse histologique	Résidus de substitut osseux (%)
1 mois	Os autogène	25,1 ± 9,96	21,5 ± 2,61	Identification de résidus d'os autogène. Formation d'os immature.	
	Os autogène + PRP	28,4 ± 4,64	21,2 ± 2,46	Ilots de résorption osseuse. Formation d'os mature avec une grande quantité de tissu ostéogénique. Petite quantité d'os trabéculaire immature.	
	Algipore®	20,1 ± 7,25	18,3 ± 2,75	Quelques particules d'Algipore® montrent des signes de résorption superficielle. Formations d'os spongieux entre les particules d'Algipore®.	62,0 ± 3,47
	Algipore® + PRP	19,33 ± 5,03	18,1 ± 2,79	Résultats similaires à ceux du groupe Algipore® sans PRP.	61,3 ± 3,94
2 mois	Os autogène	40,1 ± 5,25	38,5 ± 2,94	Remodelage osseux des 2/3 de la zone traitée. Os néoformé présentant des canaux de Havers et des ostéoclastes.	
	Os autogène + PRP	34,1 ± 8,92	36,8 ± 3,44	L'adjonction de PRP conduit à une plus grande quantité d'os immature avec des ostéoblastes en périphérie.	
	Algipore®	28,6 ± 8,91	22,5 ± 3,93	Pas de différence significative par rapport au groupe C à 1 mois, à part une plus grande quantité de fibres de collagène. Présence de particules fibreuses encapsulées au centre de la zone traitée.	59,7 ± 3,79
	Algipore® + PRP	24,4 ± 6,07	22,0 ± 3,79	Résultats similaires à ceux du groupe Algipore® sans PRP.	60,2 ± 3,60
8 mois	Os autogène	51,7 ± 9,96	50,1 ± 4,46	Os néoformé présentant une structure principalement lamellaire.	
	Os autogène + PRP	47,7 ± 6,71	48,5 ± 4,80	Résultats similaires à ceux du groupe os autogène sans PRP.	
	Algipore®	41,0 ± 15,27	30,5 ± 2,99	Particules d'Algipore® pour la plupart ostéointégrées avec le tissu osseux environnant. La majorité de l'os néoformé a une structure lamellaire. Petites quantités d'os immature également trouvées.	45,1 ± 5,20
	Algipore® + PRP	37,1 ± 9,52	30,1 ± 2,91	Résultats similaires à ceux du groupe Algipore® sans PRP.	45,0 ± 4,78
12 mois	Os autogène	55,1 ± 13,10	56,0 ± 5,19	Observation d'un os compact au contact des implants avec une formation extensive de trabécules osseuses.	
	Os autogène + PRP	52,5 ± 17,06	55,2 ± 5,83	Résultats similaires à ceux du groupe os autogène sans PRP.	
	Algipore®	55,9 ± 11,30	36,2 ± 4,01	Pas de différence significative par rapport au groupe C à 8 mois, à part une plus grande résorption des particules d'Algipore®. Os néoformé ou « marrow stroma » visibles dans les pores des particules en résorption.	41,4 ± 7,27
	Algipore® + PRP	52,7 ± 12,30	35,3 ± 3,83	Résultats similaires à ceux du groupe Algipore® sans PRP.	40,7 ± 7,13

Tableau 40 : Résultats de l'étude de KLONGNOI et coll. [69]

Conclusion

Les auteurs concluent que les résultats de cette étude ne révèlent pas d'effet inducteur significatif du PRP sur les contacts os-implant, la formation osseuse et la dégradation du substitut osseux à la suite des élévations de sinus avec de l'os autogène ou de l'Algipore®. Les auteurs émettent l'idée que ces résultats sont dus à la méthode de préparation du PRP et à sa concentration en plaquettes.

Les techniques de préparation du PRP appropriées et les concentrations optimales doivent être déterminées.

5.5.3.4.1.5 Etude de KLONGNOI et coll. (2006) [68]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer les effets à court et à long terme du PRP sur l'ostéointégration des implants à la suite d'une élévation du sinus maxillaire avec de l'os autogène ou du Biogran® (bioverre).

Protocole

Cette étude a porté sur 24 mini-porcs. Les 3 prémolaires maxillaires des animaux ont été extraites bilatéralement. Après alvéolectomie et fermeture des plaies, l'os a cicatrisé durant 2 mois.

Ensuite, des élévations bilatérales des sinus maxillaires ont été réalisées en utilisant les matériaux de greffe suivants : de l'os autogène ou du Biogran®, avec PRP d'un côté et sans PRP de l'autre. 3 implants dentaires de 14 mm de long et 3,5 mm de large ont été mis en place simultanément dans chaque sinus. Quatre groupes de sinus ont été formés comme suit :

- Groupe A : os autogène ;
- Groupe B : os autogène + PRP ;
- Groupe C : Biogran® ;
- Groupe D : Biogran® + PRP.

Le PRP a été préparé en utilisant le protocole Curasan®.

Six animaux ont été sacrifiés à chaque période d'observation (1, 2, 8 et 12 mois après l'intervention) et des échantillons des zones greffées et implantées ont été prélevés afin de réaliser des analyses histologiques et radiographiques et mesurer l'ostéointégration des implants. Des analyses statistiques des résultats ont été réalisées.

Résultats

Les contacts os-implant (BIC : *bone to implant contacts*) ont augmenté avec le temps pour les deux types de matériau, que ce soit pour les groupes avec ou sans PRP.

L'utilisation d'os autogène a résulté en un pourcentage d'ostéointégration allant de $25,1 \pm 9,96$ % à 1 mois jusqu'à $55,1 \pm 13,10$ % à 12 mois. L'ajout de PRP a conduit à un BIC allant de $28,4 \pm 4,64$ % à 1 mois jusqu'à $52,5 \pm 17,06$ % à 12 mois. L'ajout de PRP à l'os autogène a conduit à un BIC à 1 mois légèrement supérieur à celui sans PRP mais aucune différence statistique n'a pu être trouvée entre les greffes d'os autogène avec ou sans PRP, quelque soit le moment de l'observation.

L'utilisation de Biogran® a résulté en un pourcentage d'ostéointégration allant de $21,7 \pm 4,33$ % à 1 mois jusqu'à $46,6 \pm 19,37$ % à 12 mois. L'ajout de PRP a conduit à un BIC allant de $16,3 \pm 4,64$ % à 1 mois jusqu'à $37,6 \pm 16,40$ % à 12 mois. L'ajout de PRP au Biogran® a conduit à un BIC à 2 mois nettement inférieur à celui sans PRP. Pour les autres périodes d'observation, l'ajout de PRP n'a pas influencé significativement les résultats.

Conclusion

Les résultats de cette étude n'ont pas montré d'effet significativement positif du PRP sur l'ostéointégration des implants placés dans des sinus augmentés avec de l'os autogène ou du Biogran® chez le mini-porc.

Les auteurs émettent l'idée que ce manque d'effets est dû au choix des périodes d'observation et qu'au bout d'un mois, les effets positifs des facteurs de croissance du PRP se sont déjà atténués.

5.5.3.4.2 Etudes humaines

Pour une greffe au niveau du sinus maxillaire, il est nécessaire de prélever 4 à 5 tubes de sang de 6 mL pour chaque sinus, combinés avec 1 à 2 mL de Tisseel® et des quantités adéquates d'os autologue ou de substitut osseux. [137]

5.5.3.4.2.1 Etude de KASSOLIS et coll. (2000) [63]

Objectif

Cette étude avait pour but d'évaluer les effets de l'association PRP/FDBA sur les élévations du sinus maxillaire et les augmentations de la crête alvéolaire.

Protocole

15 patients nécessitant une élévation du sinus maxillaire et/ou une augmentation de la crête alvéolaire avant le placement d'implants dentaires ont participé à cette étude.

17 zones différentes (14 sinus et 3 crêtes alvéolaires maxillaires) ont été traitées grâce à la régénération osseuse guidée (ROG).

Le PRP a été préparé environ 1 heure avant l'intervention chirurgicale.

Des lambeaux ont été réalisés au niveau des sites à augmenter (sinus et crêtes) afin de procéder à la ROG. Pour tous les sites, le matériau de greffe était composé de FDBA (*freeze-dried bone allograft*) et de PRP. Avant la mise en place du greffon dans les sites, le mélange FDBA/PRP a été activé par de la thrombine autologue (coagulation du PRP), permettant ainsi au greffon de prendre la consistance d'un gel et ainsi de faciliter sa mise en place dans le site à greffer.

Les greffons FDBA/PRP ont été recouverts d'un gel de PRP.

Au total, 36 implants ont été placés chez ces patients, dont 29 au moment de la procédure de ROG (dans les sites où il y avait déjà assez d'os pour stabiliser l'implant) et des biopsies des zones augmentées ont été réalisées.

Résultats

Sur 36 implants placés, 32 (89 %) sont considérés cliniquement et radiologiquement comme des succès à 1 an après leur mise en charge.

L'examen histologique des biopsies a révélé de nombreux îlots ostéoïdes et une formation osseuse autour des particules de FDBA et aucune évidence de cellules inflammatoires.

Conclusion

Les auteurs concluent que les greffes sinusiennes et les augmentations de crête avec FDBA/PRP sont une alternative thérapeutique intéressante et fiable pour la préparation des sites implantaires. L'utilisation d'un matériau de greffe osseuse allogénique comme le FDBA élimine la nécessité de prélever chirurgicalement de l'os autogène. Il reste à démontrer si le PRP améliore la formation et la maturation osseuse quand il est associé à des matériaux de greffe allogénique.

5.5.3.4.2.2 Etude de FROUM (2002) [39]

Objectif

Cette étude teste l'efficacité du PRP dans trois cas de greffes bilatérales de sinus avec des greffons d'os bovin anorganique contenant très peu ou pas du tout d'os autogène.

Protocole

Cette étude a été menée sur trois patients nécessitant une augmentation bilatérale des sinus maxillaires afin de pouvoir mettre en place des implants.

Les six sinus de cette étude ont été greffés avec de l'os bovin anorganique (0,25 à 1 mm de Bio-Oss® spongieux) seul ou avec un très faible pourcentage d'os autogène, et chez

chaque patient, un sinus a été implanté avec du Bio-Oss® pur (côté témoin) et l'autre avec du Bio-Oss® hydraté avec du PRP (côté expérimental).

Du côté expérimental, le Bio-Oss® a été hydraté avec du PRP et la thrombine bovine a été ajoutée juste avant la mise en place du greffon, provoquant la formation d'un gel de plaquettes autogène qui s'incorpore aux particules de matériau de greffon.

Des membranes ont été placées au-dessus des six sites d'intervention pour donner de meilleurs pourcentages d'os vital.

Chez le patient N°1, des implants expérimentaux miniatures ont été placés dans l'os crestal jusqu'aux greffons sinusiers.

La mise en place des implants permanents a été réalisée à 7 mois, 7,5 mois et 11 mois pour respectivement les patients N°1, N°2 et N°3.

Lors de la mise en place des implants, des carottes osseuses ont été prélevées sur les sites greffés et les implants miniatures ont été retirés pour des évaluations histologiques et histomorphométriques.

Résultats

Le **tableau 41** présente les résultats des analyses histomorphométriques des carottes osseuses prélevées lors de la pose des implants permanents.

Cas	Composition du greffon	Durée de cicatrisation	% d'os vital avec PRP (côté expérimental)	% d'os vital sans PRP (côté témoin)
1	100% Bio-Oss®	7 mois	15	13
2	> 95 % Bio-Oss® < 5 % os autogène	7,5 mois	21	19
3	100 % Bio-Oss®	11 mois	34	32

Tableau 41 : analyse histomorphométrique d'os vital dans les sinus greffés. [39]

Les deux implants expérimentaux placés dans le sinus avec PRP présentent des pourcentages de contacts os-implant légèrement supérieurs (37,6 % et 38,8 %) à ceux de l'implant témoin placé dans le sinus sans PRP (33,8 %).

Conclusion

De ces trois cas, l'auteur tire les conclusions suivantes :

- Le PRP ne donne pas une différence significative de production d'os vital dans les sinus greffés avec le Bio-Oss®.
- Le PRP ne donne pas une différence significative de contact osseux à l'interface os-implant dans les sinus greffés avec le Bio-Oss®.
- L'utilisation de PRP avec des greffons faits de 100 % de Bio-Oss® ne fait que faciliter la manipulation des particules de matériau de greffon grâce à l'activation du PRP par la thrombine.

Selon FROUM, si le greffon ne contient pas d'os autogène et qu'il est volumineux, le PRP ne peut pas provoquer de réponse stimulante, car la stimulation nécessite la présence de cellules osseuses vitales. Il semblerait que l'utilisation d'un matériau support inducteur et vital soit donc nécessaire. [32]

5.5.3.4.2.3 Etude de WILTFANG et coll. (2002) [163] [164]

Objectif

Le but de cette étude était de déterminer si l'application de PRP associé à du phosphate tricalcique β (β -TCP) pouvait accélérer la dégradation et la substitution osseuse de ce matériau allogénique dans le cas d'élévation du plancher du sinus maxillaire.

Protocole

Des élévations de sinus ont été réalisées avec du β -TCP chez 35 patients sains.

Chez 17 de ces patients, les sinus ont été greffés avec un mélange de granules de β -TCP avec du PRP. Le PRP a été préparé grâce au protocole Curasan®.

Chez les 18 autres patients, les sinus ont été greffés avec du β -TCP pur.

Des implants dentaires ont été mis en place dans les sites greffés après 6 mois de cicatrisation. Durant cette procédure, des biopsies osseuses des sites augmentés ont été réalisées pour des analyses histologiques.

Résultats

Lorsque le PRP était ajouté au β -TCP, la régénération osseuse était légèrement favorisée (38 % pour les sites avec PRP contre 29 % pour les sites sans PRP).

L'observation au microscope optique a révélé que les résidus de β -TCP étaient entourés par de l'os nouveau trabéculaire. Des contacts directs os/ β -TCP ont pu être mis en évidence, ainsi que des particules de β -TCP encapsulées dans des pellicules de tissu mou. Des cellules géantes de type corps étranger ont été détectées dans ces pellicules de tissu mou qui étaient présentes en plus grande quantité dans les échantillons osseux des patients traités avec du PRP. Selon les auteurs, la présence de ces tissus mous en plus grande quantité chez les patients traités avec du PRP peut être expliquée par le fait que le PRP contient du TGF qui a un effet chimiotactique sur les fibroblastes.

Une dégradation plus rapide du substitut osseux en céramique n'a pas pu être mise en évidence chez les patients ayant reçu du PRP.

Conclusion

L'ajout de PRP au substitut osseux β -TCP ne semble augmenter que légèrement la formation osseuse au niveau des sites greffés.

Les auteurs concluent que l'application de PRP ne résulte dans l'accélération de la formation osseuse que si des ostéoblastes ou des ostéocytes sont présents. Une dégradation plus rapide du β -TCP ne peut pas être attendue.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'influence des différentes concentrations de PRP sur les processus de cicatrisation, seul ou en association avec d'autres substituts osseux que celui testé dans cette étude.

Une étude à plus long terme serait également intéressante pour suivre les pourcentages de succès des implants placés dans les sites augmentés par l'association β -TCP/PRP.

5.5.3.4.2.4 *Etude de RODRIGUEZ et coll. (2003) [116]*

Objectif

Le but de cette étude était d'étudier les effets de l'os bovin déprotéiné mixé avec du PRP sur les élévations de sinus maxillaires humains avec la pose simultanée d'implants endosseux.

Protocole

L'étude a porté sur 15 patients nécessitant une élévation du plancher du sinus maxillaire afin de poser des implants.

Des scanners ont été réalisés avant l'opération.

Avant l'intervention, le PRP a été préparé grâce au système Smart Prep® vu précédemment et mélangé à du Bio-Oss®. Le mélange PRP/Bio-Oss® a été placé dans les sites à augmenter puis des implants ont été mis en place dans chaque site opératoire (plusieurs implants par patient).

Après 4 mois de cicatrisation, les implants ont été mis en charge.

Sur un des patients, un échantillon osseux a été prélevé au niveau du sinus précédemment augmenté et soumis à une analyse histologique.

Résultats

Tous les implants étaient ostéointégrés lors de leur mise en charge.

Après 4 mois de cicatrisation, les radiographies panoramiques montraient que la greffe présentait la même densité osseuse que l'os natif.

La densité osseuse a aussi été mesurée sur 3 patients grâce au programme *Simplant* à partir de scanners :

- la densité osseuse mesurée au niveau des zones greffées était comprise entre 851,49 et 1449,76 HU (*Hounsfield Unit*).

- la densité osseuse mesurée au niveau de l'os natif adjacent était comprise entre 448,49 et 1223,66 HU.

Au total, 5 implants (sur 4 patients) ont été perdus après leur mise en charge.

L'analyse histologique de l'échantillon osseux prélevé a mis en évidence une formation d'os nouveau viable au contact direct de la xénogreffe.

Conclusion

Les auteurs concluent que l'utilisation du PRP associé à du Bio-Oss® est efficace dans les cas d'augmentation des sinus maxillaires avec mise en place simultanée d'implants endosseux.

Habituellement, le temps recommandé pour la cicatrisation complète des greffes de substituts osseux (sans apport d'os autogène) au niveau des sinus maxillaires (avec une perte d'os très importante) est comprise entre 6 et 12 mois. Après cette période, les implants peuvent être mis en place et le temps nécessaire à leur ostéointégration est d'environ 6 mois après lesquels les implants peuvent être mis en charge.

Dans cette étude, les implants ont été mis en place en même temps que la greffe et mis en charge après seulement 4 mois, ce qui divise le temps de traitement par 3 ou 4 par rapport au protocole classique.

Cependant, les résultats de cette étude, basés sur seulement 15 patients et une seule analyse histologique auraient besoin d'être confirmés sur une plus large population. De plus, il n'y a pas de témoin (greffe sans PRP) permettant de faire des comparaisons.

5.5.3.4.2.5 Etude de RAGHOEBAR et coll. (2005) [113]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer les effets du PRP sur le remodelage des greffes d'os autogène utilisées pour les élévations du plancher du sinus maxillaire chez l'homme.

Protocole

Cette étude a porté sur 5 patients édentés présentant une insuffisance de rétention de leur prothèse amovible due à une résorption sévère de la crête maxillaire (moins de 5 mm de hauteur osseuse). Sur ces patients, une élévation bilatérale du plancher du sinus maxillaire a été réalisée avec une greffe d'os autogène provenant de la crête iliaque.

Du PRP a été ajouté aléatoirement à l'os greffé au niveau du sinus gauche ou droit de chaque patient. Après 3 mois de cicatrisation, des biopsies osseuses ont été réalisées au niveau des sites augmentés destinés à recevoir des implants. Trois implants ont été mis en place de chaque côté au niveau des sites traités (soit un total de 30 implants).

Les implants ont reçu des prothèses sur overdenture après 6 mois de cicatrisation et ont été suivis pendant $20,2 \pm 4,3$ mois.

Résultats

La cicatrisation des plaies s'est déroulée sans problème et aucune différence clinique n'a été observée entre les sites traités avec ou sans PRP.

Les examens microradiographiques (densité osseuse) et histomorphologiques (proportion os/moelle osseuse, formation osseuse, espace occupé par l'os néoformé) des biopsies n'ont pas révélé de différence statistiquement significative entre les sites traités avec ou sans PRP.

Un implant placé dans un site traité avec du PRP a été perdu durant la phase de cicatrisation. Tous les autres implants ont été des succès après leur mise en charge.

Conclusion

Cette étude n'a pas montré d'augmentation significative de la formation osseuse suite à l'ajout de PRP aux greffes d'os autogène.

Les auteurs suggèrent que l'absence de différence significative entre les sites ayant reçu ou non du PRP peut être due au fait que la majorité de la régénération osseuse a lieu durant le premier mois de cicatrisation. De plus, ce pourrait également être dû au mode

d'action des plaquettes. En effet, leur dégranulation et le relargage de leurs facteurs de croissance ne dure que 3 à 5 jours et les facteurs de croissance n'agissent que pendant 7 à 10 jours. [39]

Les auteurs concluent que l'ajout de PRP à une greffe osseuse utilisée pour une élévation de sinus n'apporte pas d'avantage clinique quand les implants ne sont pas mis en place simultanément à la greffe osseuse.

5.5.3.4.2.6 Etude de CONSOLO et coll. (2007) [29]

Objectif

Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet du PRP sur la régénération osseuse au cours du temps au niveau de sites destinés à recevoir des implants, et notamment au niveau de sites nécessitant une élévation du plancher du sinus maxillaire.

Protocole

L'étude a porté sur 16 patients qui nécessitaient une élévation bilatérale du plancher du sinus maxillaire afin de pouvoir poser des implants dentaires.

Tous les patients ont été soumis à des examens cliniques et radiographiques avant et après l'intervention. Des radiographies panoramiques, des scanners et des évaluations de la densité osseuse ont été réalisés au niveau des sites étudiés, avant et après le traitement.

Sur chaque patient, un sinus a été greffé avec de l'os autologue (provenant de la crête iliaque) mélangé à du PRP et l'autre sinus avec de l'os autologue seul.

Après l'élévation de sinus, les patients ont été séparés en quatre groupes de quatre patients chacun :

minutes avant l'extubation du patient.

Les sutures ont été retirés après 10 jours.

- Des mesures de la densité en capillaires vasculaires au niveau de la plaie ont été prises grâce à la technique d'imagerie OPS (*Orthogonal Polarization Spectral*) utilisant une émission de lumière polarisée dans les tissus. Ces

mesures ont été réalisées avant l'opération, puis chaque jour durant les 10 jours suivant l'intervention, puis une fois par semaine jusqu'à la 5^e semaine post-opératoire. Groupe 1 : pose des implants après 4 mois de cicatrisation.

- Groupe 2 : pose des implants après 5 mois de cicatrisation.
- Groupe 3 : pose des implants après 6 mois de cicatrisation.
- Groupe 4 : pose des implants après 7 mois de cicatrisation.

Une étude de la densité osseuse a été réalisée environ 15 jours avant la pose des implants, au même niveau que l'étude réalisée lors de la greffe.

Des biopsies osseuses ont été pratiquées lors de la pose des implants afin de procéder à des analyses histologiques.

Résultats

Dans l'ensemble, la greffe a été un succès. Un seul patient a présenté une résorption massive de l'os greffé au niveau des deux sinus.

L'examen clinique n'a pas montré de différence significative entre les 2 côtés, excepté le fait que les sinus traités avec du PRP ont présenté un niveau d'inflammation locale plus faible que les sinus traités avec de l'os autologue seul.

La densité osseuse à 4 mois de cicatrisation était plus importante au niveau des sites ayant reçu du PRP, mais les valeurs étaient quasiment identiques pour les deux côtés après 7 mois de cicatrisation. (**Tableau 42**)

	Densité osseuse Os autogène seul	Densité osseuse Os autogène + PRP
105 jours	522,9 HU	890,7 HU
135 jours	462,6 HU	820 HU
165 jours	427,5 HU	626,2 HU
195 jours	392,5 HU	376,2 HU

Tableau 42 : Moyenne de la densité osseuse (Unités Hounsfield = HU) au niveau des sites greffés à 105, 135, 165 et 195 jours après la greffe (15 jours avant la pose des implants). [29]

Les analyses histologiques des biopsies osseuses ont montré une activité osseuse quatre mois après la chirurgie plus importante au niveau des sites traités avec du PRP. Cette activité osseuse était diminuée pour les deux côtés à 5, 6 et 7 mois de cicatrisation.

La quantité d'os, plus importante au niveau des sites traités avec du PRP, diminuait au niveau des deux côtés avec le temps.

Conclusion

Ces résultats semblent mettre en évidence un effet positif du PRP sur la régénération osseuse quand il est utilisé avec de l'os autologue. Cependant, les auteurs soulignent que cet effet semble être limité dans le temps. Une disparition progressive de l'effet du PRP sur la régénération osseuse est enregistrée après une durée supérieure à 6-7 mois.

5.5.3.4.2.7 Etude de LINDEBOOM et coll. (2007) [79]

Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer les effets du PRP sur la densité capillaire au niveau de la cicatrisation de la muqueuse buccale chez des patients subissant une chirurgie pré-implantaire (élévation du plancher du sinus maxillaire).

Protocole

Cette étude a été menée sur 10 patients édentés nécessitant une élévation bilatérale du plancher du sinus maxillaire afin de poser des implants.

Les soulevés de sinus ont été réalisés bilatéralement, sous anesthésie générale.

10 sinus choisis au hasard ont été greffés avec de l'os autogène mixé avec du PRP et les 10 autres sinus avec de l'os autogène mixé avec un placebo.

Le PRP a été préparé en utilisant le protocole Curasan® vu précédemment.

Après fermeture du site opératoire, la muqueuse a été recouverte avec le même gel que celui mélangé à la greffe osseuse (PRP ou placebo). Ce gel a été laissé en place durant 15 minutes avant l'extubation du patient.

Les sutures ont été retirées après 10 jours.

Des mesures de la densité en capillaires vasculaires au niveau de la plaie ont été prises grâce à la technique d'imagerie OPS (*Orthogonal Polarization Spectral*) utilisant une émission de lumière polarisée dans les tissus. Ces mesures ont été réalisées avant l'opération, puis chaque jour durant les 10 jours suivant l'intervention, puis une fois par semaine jusqu'à la 5^e semaine post-opératoire.

Résultats

Chez les 10 patients, les sites opératoires ont cicatrisé sans signe d'infection ni de rejet de la greffe.

La concentration moyenne en plaquettes des PRP préparés était de $975 \times 10^9/L$.

Les mesures de la densité vasculaire au niveau des plaies muqueuses traitées avec du PRP ou un placebo sont présentées dans la **figure 35**.

Nombre de capillaires



Figure 35 : Densités en capillaires au niveau des plaies muqueuses des sites traités avec du PRP ou un placebo. [79]

Les auteurs ont noté une densité en capillaires significativement plus importante au niveau des sites traités avec du PRP durant la première semaine post-opératoire.

Après 2 semaines de cicatrisation, les densités en capillaires étaient équivalentes entre les sites traités avec du PRP ou un placebo.

Le maximum de densité capillaire au niveau des sites traités par du PRP a été observée au 7^e jour post-opératoire, puis a diminué graduellement pour rejoindre ensuite au 10^e jour post-opératoire le niveau des sites traités avec un placebo.

Conclusion

Les auteurs concluent que les résultats de cette étude montrent que le PRP ne favorise pas seulement la régénération osseuse en chirurgie maxillo-faciale mais qu'il accélère également la reprise de la microcirculation vasculaire après une chirurgie, ce qui conduit à la réparation des tissus mous.

5.5.3.4.3 Conclusion

Concernant les élévations du plancher du sinus maxillaire, les études animales ne mettent pas en évidence d'effet positif du PRP sur la régénération osseuse.

Les résultats des études humaines sont plus nuancés, mettant en évidence un effet positif de l'ajout de PRP aux greffes d'os autogène dans les phases précoces de la cicatrisation. Selon FROUM et coll. [39] et WILTFANG et coll. [163], le PRP aurait besoin de cellules osseuses vitales pour pouvoir améliorer la cicatrisation osseuse.

En dehors de son rôle présumé sur la régénération osseuse, le PRP, mixé aux greffons osseux, permet une manipulation plus aisée des substituts osseux et permet de mettre en place des implants dans le même temps que la greffe.

Enfin, le PRP réduirait l'inflammation locale et permettrait une reprise de la microcirculation vasculaire plus précoce, entraînant une réparation des tissus mous plus rapide.

5.5.3.5 *Conclusions générales sur le PRP*

La recherche orientée vers l'utilisation du PRP pour la chirurgie implantaire n'en est qu'à ses débuts mais ces dernières années, l'utilisation du PRP a été fortement recommandée chez les patients nécessitant une reconstruction osseuse pré-implantaire, pour améliorer la régénération osseuse.

L'intérêt pour le PRP a commencé depuis que MARX et coll. [90] ont publié des résultats prometteurs concernant la densité osseuse obtenue en ajoutant du PRP à des greffes d'os autogène. Il a été émis l'idée que l'effet stimulateur du PRP était le résultat de l'accumulation de plaquettes autogènes, procurant une forte concentration de facteurs de croissance qui ont un impact sur la régénération osseuse.

Les résultats pré-cliniques et cliniques sur les effets du PRP sur la régénération osseuse dans les cas de reconstructions osseuses pré-implantaires sont contradictoires mais quelques conclusions peuvent être émises :

- **L'ajout de PRP permet une meilleure cicatrisation des tissus mous.**

Au niveau des tissus mous, tous les résultats de la littérature concordent : les auteurs rapportent moins de douleurs post-opératoires, moins de complications infectieuses ou mécaniques. La cicatrisation muco-gingivale est stimulée par la fibrine et les cytokines du PRP, très actives sur les lignées fibroblastiques et endothéliales. Si le résultat final est identique au résultat obtenu sans PRP, les auteurs estiment que les suites opératoires sont simplifiées et que le site est mieux protégé.

- **Dans les cas de greffes d'os autogène, l'ajout de PRP semble améliorer la cicatrisation osseuse dans ses phases précoces.**

Certaines études suggèrent des bénéfices quand le PRP est combiné avec de l'os autogène. Il semble qu'un apport de cellules osseuses viables soit nécessaire pour observer un effet positif du PRP. RAGHOEBAR et coll. [113] suggèrent que le PRP, en raison de son rôle de régulateur local de la régénération osseuse, a un effet bénéfique sur la cicatrisation osseuse des défauts de taille critique et des défauts osseux avec une vascularisation sanguine

compromise, alors qu'il n'a pas d'intérêt pour les petits défauts osseux et les élévations de sinus.

- **Les effets du PRP ne semblent se faire sentir que dans les phases précoces de la cicatrisation.**

Ceci pourrait être dû au mode d'action des plaquettes contenues dans le PRP. En effet, selon FROUM [39], leur dégranulation et le relargage de leur facteurs de croissance ne dure que 3 à 5 jours et les facteurs de croissance n'agissent que pendant 7 à 10 jours.

- **L'ajout de PRP n'influe pas sur le résultat de la cicatrisation.**
- **L'ajout de PRP à des substituts osseux est une alternative fiable aux greffes d'os autogène et permet d'obtenir un greffon de volume plus important et ainsi éviter les prélèvements d'os autogène extra-oraux (os iliaque, os pariétal) quand la quantité d'os autogène intra-oral n'est pas assez importante. Ceci réduit les gestes chirurgicaux et le stress du patient.**
- **L'ajout de PRP aux greffons osseux permet d'obtenir un matériau facilement malléable qui autorise la mise en place simultanée des implants et réduit le temps de traitement.**

Indubitablement, tous les cliniciens espèrent que le PRP puisse avoir un réel bénéfice dans la cicatrisation des greffes osseuses. Cependant, à ce stade précoce des investigations, les résultats sont loin d'être concluants. Actuellement, il semble y avoir une utilisation clinique disproportionnée du PRP si on considère la faible quantité et la nature conflictuelle des études parues sur le PRP dans la littérature scientifique.

La nature contradictoire des résultats est sans doute due au fait que les modèles étudiés, les matériaux de greffe et les méthodes de préparation des PRP varient d'une étude à l'autre, rendant les comparaisons difficiles.

Des études animales plus nombreuses et utilisant des modèles d'étude reproductibles devraient être développées pour étudier le PRP, même si ce matériau est autologue. Ensuite, des études humaines rigoureuses et standardisées devraient être menées pour prouver ses bénéfices.

La recherche devra également déterminer la concentration optimale des différents facteurs de croissance et identifier les autres facteurs qui peuvent exister dans le PRP pour mieux expliquer le bénéfice de ce traitement dans le processus de cicatrisation et de formation osseuse.

Il n'y a pas actuellement de méthode de préparation du PRP permettant de produire un PRP standard dans lequel un taux de plaquettes dans le sang initial résulterait dans un PRP avec un taux de plaquettes et de facteurs de croissance prévisible.

Des résultats cohérents ne peuvent pas être attendus tant que la concentration idéale en facteurs de croissance n'aura pas été déterminée et que des méthodes de préparation des PRP permettant d'obtenir cette concentration n'auront pas été mises au point. [60]

Une étude prometteuse de JENSEN et coll. [60] semble indiquer que la concentration idéale du PRP pour avoir le meilleur effet biologique est de 1 000 000 plaquettes/ μ L (soit 3 à 5 fois la concentration du sang circulant). Le PRP avec une concentration plus faible ne semble pas influencer sur la régénération osseuse. Il semble également qu'il y ait un effet inhibiteur sur la régénération osseuse quand des concentrations plus élevées sont utilisées. Ces résultats sont à confirmer à plus grande échelle.

5.6 *Technique du PRF (Platelet Rich Fibrin)*

5.6.1 Protocole de production

Le platelet-rich fibrin (PRF) ne nécessite ni anticoagulant, ni thrombine bovine (ou tout autre agent gélifiant). Il ne s'agit que de sang centrifugé, sans aucun ajout, ce qui lui permet d'esquiver toutes les restrictions des lois françaises liées à la réimplantation de ce qui pourrait être considéré comme un dérivé de produit sanguin.

Le protocole est le suivant : un prélèvement de sang total est réalisé dans des tubes de 10 mL sans anticoagulant. Les tubes sont immédiatement centrifugés à 3000 rpm durant 10 minutes (**Fig. 36**).



Figure 36 : Centrifugeuse PC 02 de Process

L'absence d'anticoagulant induit l'activation, en quelques minutes, de toutes les plaquettes contenues dans le prélèvement au contact des parois du tube, et le déclenchement des cascades de réaction de la coagulation. Le fibrinogène est, dans un premier temps, concentré dans la partie haute du tube, avant que la thrombine circulante ne fasse son effet et ne le transforme en fibrine. On obtient ainsi un caillot de fibrine en plein cœur de la masse de plasma acellulaire. (Fig. 37) On suppose que ce caillot contient un maximum de plaquettes piégées au sein des mailles de fibrine.



Figure 37 : Obtention de 3 niveaux dans le tube après centrifugation : les globules rouges en bas, le coagulum de fibrine au milieu (PRF) et le sérum en surface. [22]

La réussite de cette technique repose entièrement sur la rapidité du prélèvement et du transfert vers la centrifugeuse : en effet, sans anticoagulant, le sang prélevé commence à coaguler dès qu'il entre en contact avec le verre du tube. Or, il faut au moins quelques minutes de centrifugation pour concentrer le fibrinogène dans la zone médiane et supérieure du tube, seule solution pour obtenir un caillot de fibrine chargé de sérum et de plaquettes utilisable cliniquement. Si le temps mis pour prélever le sang et lancer la centrifugation est trop important, c'est l'échec et la fibrine polymérise de façon diffuse dans le tube. On n'obtient qu'un amas flasque et sans consistance de sang vaguement centrifugé.

L'autre particularité de cette méthode, c'est qu'elle déclenche l'activation massive de toutes les plaquettes et donc le relargage de toutes les cytokines qu'elles contiennent. Ces molécules légères sont concentrées dans le plasma acellulaire au cours de la centrifugation. Ce qui nous amène à penser que le sérum piégé dans le caillot pourrait avoir autant de valeur

que le caillot lui-même : cette idée a déjà trouvé quelques applications cliniques, mais aucune publication n'est, jusqu'à ce jour, venue l'étayer.

Au final, ce protocole permet de recueillir un caillot de fibrine dense chargée de sérum plasmatique enrichi en cytokines plaquettaires. **(Fig. 38)**

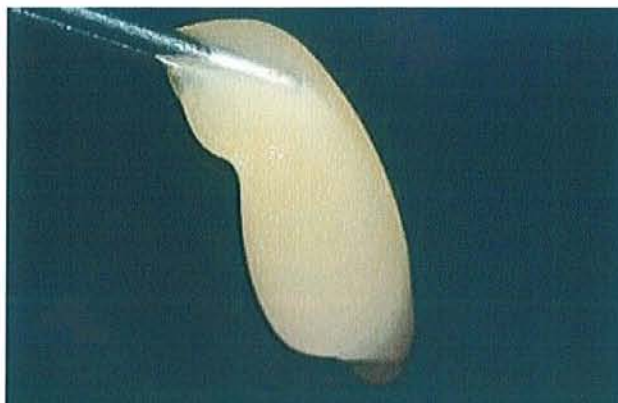


Figure 38 : Le PRF est prélevé du tube à l'aide d'une pince droite. [22]

En chassant les fluides piégés dans cette trame de fibrine, on obtient une membrane très résistante à base de fibrine pontée. [34] **(Fig. 39)**



Figure 39 : Membrane obtenue à partir du coagulum [22]

5.6.2 Effets biologiques du PRF

Le gel de PRF peut être considéré comme un gel de fibrine enrichi en sérum, comme une matrice chargée en éléments nutritifs qui peut servir de support de culture tissulaire *in vivo*. Il doit alors être incorporé à des sites sujets à des remaniements importants, où sa trame de fibrine saura diriger le développement et le remodelage.

Contrairement au PRP, le caillot de fibrine du PRF s'est formé de manière naturelle et la polymérisation de la fibrine a été parfaitement physiologique. La fibrine du PRF est donc mieux pontée, donc plus solide et plus résistante au pouvoir de clivage de la plasmine. Cela renforce son rôle à long terme au sein des processus de remodelage tissulaire et lui permet d'être utilisée en membrane après expression de tout le sérum contenu dans le caillot.

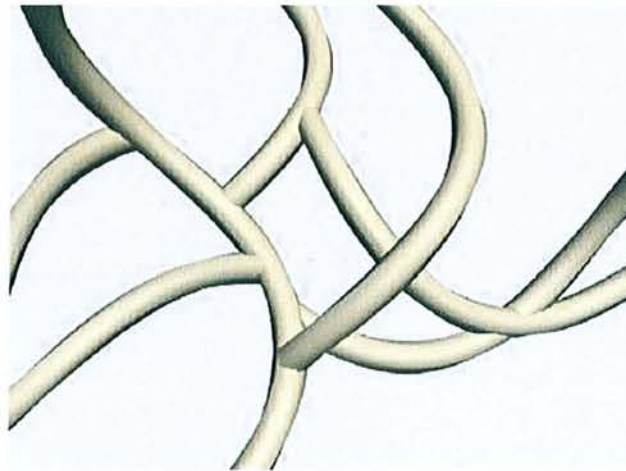


Figure 40 : Jonctions trimoléculaires de la fibrine du PRF permettant une croissance cellulaire rapide. [120]

Utilisé en tant que membrane, le PRF permet de protéger les sites opératoires et de favoriser la cicatrisation des tissus mous.

Enfin, il faut noter que le sérum piégé dans les mailles de fibrine d'un caillot de PRF est riche en facteurs de croissance (car ils sont tous relargués au cours de la centrifugation sans anticoagulant) et qu'en tant que tel, il peut servir de liant biologique. [35]

5.6.3 Indications en chirurgie implantaire

Spécialité française, le PRF n'est pratiquement pas documenté dans la littérature internationale. Cependant, il est possible de lui attribuer plusieurs fonctions en chirurgie implantaire :

- en gel, on peut l'incorporer à un matériau de comblement osseux ;
- en membrane, il permet de recouvrir et de protéger un site opératoire. [43]

Les effets du PRF sur la régénération osseuse ne sont décrits que dans une étude de CHOUKROUN et coll., publiée en 2004. [25]

5.6.3.1 Etude de CHOUKROUN et coll. (2004) [25] [24]

Objectif

L'objectif de cette étude histologique était de déterminer le pourcentage d'os néoformé sous l'action du PRF au sein d'un greffon sinusien en cours de maturation.

Protocole

Afin de pouvoir réaliser des prélèvements de greffon osseux de taille suffisante, il n'a été inclus dans l'étude que des sinus nécessitant des greffes très importantes. Les sinus ont été greffés avec de l'os allogène (FDBA, os humain de banque Phoenix TBF®).

L'étude a été menée sur 9 élévations du plancher sinusien. Pour chaque cas, les membranes sinusiennes ont été réclinées sans déchirure et le prélèvement osseux a été placé sur le site après avoir été fragmenté. L'association de l'os TBF® avec du PRF a été effectuée dans 6 de ces cas, avec un mode de préparation du PRF à 2500 rpm pendant 12 minutes. Pour les 3 autres cas, les sinus ont été greffés avec de l'os TBF® seul (contrôle).

Les caillots de PRF obtenus ont pu être utilisés de 2 manières :

- Certains ont été placés dans une cupule stérile et découpés en fragments de quelques mm³ afin de pouvoir les mélanger aux prélèvements osseux et constituer ainsi une masse de matériau de greffe homogène ;
- D'autres ont été placés sur des compresses stériles et comprimés afin d'obtenir des membranes de fibrine très résistantes qui ont pu être plaquées au fond du sinus (contre la membrane sinusienne afin de prévenir toute déchirure), ainsi que par dessus le matériau de comblement avant fermeture du site, et enfin juste sous le trait d'incision pour accélérer la cicatrisation muquo-gingivale.

Après 4 mois de cicatrisation, des prélèvements osseux ont été réalisés sur les 6 patients ayant reçu du PRF et des implants ont été mis en place. Pour les 3 patients sans PRF, la pose des implants et la collecte des prélèvements n'ont été réalisés qu'au bout de 8 mois en raison d'un aspect radiologique défavorable à 4 mois. A 8 mois, le protocole a pu être repris comme pour la série avec PRF.

Les prélèvements osseux ont été soumis à des analyses histologiques et histomorphométriques.

Résultats

Les analyses préliminaires ont permis de mettre en évidence des travées osseuses riches en ostéocytes, avec des bordures ostéoïdes importantes, en rapport avec des fronts cellulaires denses d'ostéoblastes.

Dans certains secteurs cependant, il a été observé des travées moins massives, plus espacées et parfois entourées de tissu adipeux. Il s'agissait toujours des parties les plus apicales des prélèvements, ce qui peut s'expliquer par l'impossibilité chirurgicale d'un tassement parfaitement homogène du greffon dans l'ensemble de la cavité sinusienne. Cependant, si ces secteurs osseux étaient moins denses, ils n'en présentaient pas moins une forte activité de remaniement matriciel.

Il a été retrouvé environ 1/3 d'os inerte greffé dans les prélèvements, pour 2/3 d'os vivant néoformé.

La caractéristique essentielle de ces biopsies réside donc dans la richesse en tissu ostéoïde qui témoigne d'un remaniement important.

Les résultats étaient sensiblement équivalents au sein des différents prélèvements, qu'il s'agisse de greffons avec PRF à 4 mois ou sans PRF à 8 mois.

Conclusion

Les analyses histomorphométriques réalisées confirment une architecture osseuse comparable, voire superposable, entre les greffons avec PRF à 4 mois et sans PRF à 8 mois. L'adjonction de PRF semble donc permettre de raccourcir le temps de maturation d'une greffe puisqu'un site implantable est obtenu en 4 mois avec PRF au lieu des 8 à 12 mois classiquement établis avec ce genre de greffon FDBA (*freeze-dried bone allograft*) sans PRF.

Ces analyses mettent également en évidence un autre avantage à l'utilisation du PRF : l'adjonction du PRF au matériau de comblement osseux permet d'augmenter le volume du greffon sans nuire à la qualité de sa maturation. Ce qui implique qu'il serait possible de limiter le volume de certains prélèvements osseux en les complétant avec du PRF au cours des chirurgies de greffe.

Enfin, les membranes de PRF semblent être capables de traiter les perforations sinusiennes.

5.6.3.2 Conclusion

Les résultats de l'étude de CHOUKROUN et coll. sont prometteurs mais insuffisants pour en tirer des conclusions définitives quant à l'utilisation des PRF en chirurgie implantaire. Les publications concernant les PRF se limitent actuellement à l'exposition de cas cliniques. Leurs auteurs rapportent, grâce à l'utilisation des PRF en association avec des greffes osseuses pré-implantaires :

- **Une accélération de la cicatrisation osseuse.**
- **Une accélération de la cicatrisation gingivale.**
- **Une accélération de l'angiogénèse.**
- **Une accélération de la fermeture des sites opératoires, ce qui paraît avoir une incidence directe sur la qualité de la cicatrisation osseuse.**
- **L'obtention d'un greffon compact grâce à la fibrine.**
- **Une protection et une stabilisation du greffon par les membranes de PRF.**

Cette **technique simple et peu coûteuse** semble augmenter la prédictibilité de l'ensemble des interventions, tout en simplifiant les protocoles chirurgicaux.

Si le PRF fait partie d'une nouvelle génération de concentrés plaquettaires, il n'en demeure pas moins, avant tout, une technologie des fibrines. En effet, l'activité biologique de cette molécule suffit en elle-même à donner un pouvoir cicatriciel important au PRF, d'autant que son mode de polymérisation lent confère à sa membrane une architecture physiologique particulièrement propice au soutien de la cicatrisation.

Cependant, il est désormais important d'approfondir les aspects plaquettaires et inflammatoires de ce biomatériau, car seule une parfaite connaissance de ses constituants et de leur agencement permettra de comprendre les résultats cliniques constatés, puis d'étendre les champs d'applications thérapeutiques de ce protocole. [189]

Ces résultats prometteurs créent un véritable engouement chez chirurgiens dentistes à l'utilisation des PRF en chirurgie implantaire. Ils doivent ouvrir la voie à des recherches cliniques et histologiques plus sérieuses qui viendront les confirmer.

5.7 Aspects médico-légaux de l'utilisation du PRP et du PRF en France

Depuis plusieurs années, les chirurgiens dentistes hésitaient à pratiquer des prélèvements en cabinet libéral du fait de l'absence de législation dans ce domaine.

Une loi de bioéthique prévoyant ce type de situation et en préparation depuis 1996 a trouvé son cadre juridique de référence par le vote de la directive européenne 2004/23/CE, le 31 mars 2004.

Cette directive énonce les normes européennes de qualité et de sécurité relatives au don et à l'utilisation de cellules et de tissus humains. Elle précise que les prélèvements destinés à être utilisés chez le même patient au cours de la même séance sont exclus du champ de la directive. Les prélèvements autologues extemporanés, non conservés, sont donc exclus du champ de la directive et ne peuvent faire l'objet d'une quelconque restriction.

La loi de bioéthique a été définitivement votée le 8 juin 2004, puis publiée dans le Journal Officiel du 7 août 2004. Elle vient compléter la notion de prélèvement autologue en l'autorisant en cabinet libéral.

Les articles L. 1242-1 et L. 1243-6 précisent la possibilité de prélever et d'administrer des tissus et cellules dans les cabinets dentaires libéraux.

Les articles 1243-2 et 1243-6 précisent les modalités autorisées et spécifient que le prélèvement ainsi que la centrifugation ne peuvent être effectués que dans une salle d'opérations (pas de prélèvement ni de centrifugation dans un laboratoire d'analyses médicales, même situé à proximité immédiate), dans un établissement de santé et par des personnes qualifiées et autorisées à pratiquer ce genre de manipulation.

Il semblerait que les techniques décrites jusqu'à aujourd'hui et concernant les protocoles de préparation du PRP ne puissent trouver une couverture légale en secteur libéral au regard des niveaux dispositifs de loi (manipulations biochimiques sanguines nécessaires pour la neutralisation et la réactivation de la coagulation).

Un guide des bonnes pratiques a été édité par le Syndicat National des Parodontologistes et Implantologistes (SNPI), en accord avec le décret de biovigilance du 12 décembre 2003. Ce guide précise l'environnement et le protocole de l'utilisation des PRF, puis il propose trois fiches nécessaires pour recueillir les données référençant les praticiens qui utilisent cette technique, ainsi que les incidents ou complications signalés par ces praticiens. [98] [121]

6^{ème} partie :

Conclusions générales

6 Conclusions générales

La régénération osseuse avant la pose d'implants endo-osseux est un défi permanent pour les chirurgiens-dentistes implantologistes. Les avancées considérables ces dernières années sur la biologie du tissu osseux et notamment sur le rôle des facteurs de croissance dans sa régénération ont poussé les auteurs à chercher des applications cliniques aux facteurs de croissance en chirurgie osseuse pré-implantaire.

Si les résultats des études *in vitro* sur les facteurs de croissance sont parfois contradictoires, ceux des études *in vivo* abondent majoritairement dans le même sens : plusieurs facteurs de croissance jouent un rôle très important dans le domaine de la régénération osseuse, et notamment IGF, PDGF, TGF- β , FGF, PD-ECGF, EGF et BMP. Ils permettent de favoriser et d'accélérer la cicatrisation osseuse (ceci étant d'autant plus vrai lorsqu'ils sont associés les uns avec les autres), ce qui laisse entrevoir des possibilités d'applications cliniques en chirurgie implantaire pour l'aménagement des futurs sites implantaires et du volume osseux autour des implants. Les facteurs de croissance augmentent à la fois le nombre de cellules synthétisant de l'os mais aussi la quantité de matrice déposée par chacune d'elles.

Rappelons qu'il est possible de promouvoir la régénération osseuse de trois manières : l'ostéogénèse, l'ostéoinduction et l'ostéoconduction. Les facteurs de croissance ne sont donc pas les seuls éléments qu'il faut prendre en compte. **La matrice permettant leur apport local intervient en tant qu'échaffaudage du chantier cellulaire qu'est la régénération osseuse, ainsi que sur le mode et la durée de diffusion des facteurs de croissance. Les cellules présentes sur le site sont elles aussi un élément primordial.**

En réalisant une synthèse de l'ensemble des travaux publiés sur les facteurs de croissance dans la régénération osseuse, on se rend compte à quel point leur place y est légitime. L'application clinique future des facteurs de croissance en thérapeutique régénérative est encourageante. En effet, des chercheurs ont constaté **qu'ils pourraient éventuellement remplacer les greffes autogènes et allogènes pour favoriser**

L'osté induction dans des sites déficients. Néanmoins, certaines zones d'ombre persistent et le mécanisme d'action de ces facteurs n'est pas complètement éclairé. Cela rend le passage de l'expérimentation animale à l'utilisation clinique délicat. Des recherches supplémentaires sont nécessaires, à la fois au niveau moléculaire et clinique, pour améliorer la prévisibilité de leur utilisation en thérapeutique osseuse régénérative. Sur ce point, le traitement par facteurs de croissance est encore au stade expérimental de développement. Beaucoup reste à découvrir sur la biologie de la cicatrisation des plaies, les cellules appropriées qui devraient être idéalement ciblées avec les applications de facteurs de croissance, les combinaisons idéales, les doses, l'ordre d'application des facteurs pour un traitement régénérateur, et un système optimal de diffusion. Les essais futurs continueront à évaluer l'efficacité des facteurs de croissance en régénération osseuse.

Actuellement, les deux applications cliniques des facteurs de croissance qui paraissent, selon les données publiées, les plus adaptées à une utilisation clinique en chirurgie implantaire, sont la rhBMP-2 et les concentrés plaquettaires.

L'utilisation de la rhBMP-2 à des doses pharmacologiques dans les cas de préservation de la crête alvéolaire après avulsion dentaire, d'augmentation de la crête alvéolaire, de comblement des défauts péri-implantaires ou de soulèvement de sinus **montre une capacité à induire la formation d'un os présentant les mêmes caractéristiques que l'os natif et permettant la mise en place, l'ostéointégration et la mise en charge fonctionnelle d'implants endo-osseux lorsqu'elle est utilisée avec le support adéquat (ECR pour les cas d'utilisation en tant qu'inlay ou en tant qu'onlay en association avec une membrane poreuse de ROG; MOD, α -BSM® et TCP/HA/ECR pour les cas d'utilisation en tant qu'onlay ou dans les défauts osseux de classe III).** Dans l'avenir, la rhBMP-2 pourrait remplacer avantageusement les greffes osseuses autogènes, souvent contraignantes pour le patient. Cependant, cette technique faisant appel au génie génétique est très coûteuse. C'est pourquoi les chercheurs se sont tournés vers les concentrés plaquettaires, qui permettent de concentrer des facteurs de croissance à partir du sang du patient.

Actuellement, seul le PRP est bien documenté dans la littérature internationale. **Les résultats des études concernant le PRP associé à des greffes osseuses (os autogène ou substituts osseux) sont encourageants. Il permet une meilleure cicatrisation des tissus mous et des greffes d'os autogène. Ses effets ne se font sentir que dans les phases précoces de la cicatrisation et il ne semble pas influencer sur le résultat final de la cicatrisation. Son ajout aux greffons osseux permet une manipulation plus aisée, une réduction des gestes chirurgicaux et autorise la mise en place simultanée des implants endo-osseux.**

Les résultats des cas cliniques avec du PRF sont prometteurs et mettent en évidence une accélération de la fermeture des sites opératoires, ce qui paraît avoir une incidence directe sur la qualité de la cicatrisation osseuse et muqueuse. De plus, l'utilisation du PRF en tant que membrane permet une protection du site opératoire. Mais en analysant de façon critique l'ensemble des publications, on ne peut que constater l'étendue des spéculations biologiques sur lesquelles sont fondés ces travaux. Cependant, tous reposent sur une idée simple : ces préparations sont au moins des colles ou des liants biologiques à base de fibrine autologue, mécaniquement capables d'améliorer nos protocoles chirurgicaux.

L'étonnante succession d'évènements qui a conduit ces technologies à des applications cliniques, avant même d'être réellement approuvées par les autorités compétentes, a permis d'ouvrir la porte à l'utilisation d'une forme avancée de techniques de culture cellulaire au sein même de patients humains. A ce titre, le PRF, associé à des greffes osseuses ou utilisé en tant que membrane biologique, est voué à devenir un outil très prometteur pour potentialiser bien des phénomènes de cicatrisation et de remodelage.

En conclusion, il semble que les facteurs de croissance soient destinés à être de plus en plus utilisés en chirurgie osseuse pré-implantaire. Cependant, avant d'envisager une utilisation clinique de routine de ces agents biologiques, des études plus poussées sont nécessaires afin de déterminer leur rôle exact sur le tissu osseux et mettre au point des protocoles précis de production (technique, concentrations...), fiables et reproductibles, aussi bien en ce qui concerne la rhBMP-2 que les PRP et les PRF. De plus, le recul actuel sur ces facteurs de croissance est encore trop faible (une dizaine

d'années) pour juger de leur totale innocuité pour l'organisme humain lorsqu'ils sont administrés à des doses pharmacologiques.

Index des tableaux et illustrations



Index des tableaux :

Tableau 1 : Composés organiques dans le tissu osseux.....	16
Tableau 2 : Résultats des études sur le rôle de l'IGF sur le tissu osseux réalisées <i>in vitro</i> . [70].	40
Tableau 3 : Résultats des études sur le rôle de l'IGF sur le tissu osseux réalisées <i>in vivo</i> . [70]......	41
Tableau 4 : Résultats des études sur le rôle du PDGF sur le tissu osseux réalisées <i>in vitro</i>	43
Tableau 5 : Résultats des études sur le rôle du PDGF sur le tissu osseux réalisées <i>in vivo</i> [70][33].	44
Tableau 6 : Résultats des études sur le rôle du TGF- β sur le tissu osseux réalisées <i>in vitro</i> . [70].	46
Tableau 7 : Résultats des études sur le rôle du TGF- β sur le tissu osseux réalisées <i>in vivo</i> [70].	47
Tableau 8 : Résultats des études sur le rôle du FGF sur le tissu osseux réalisées <i>in vivo</i> [70].	49
Tableau 9 : Résultats des études sur le rôle des BMPs sur le tissu osseux réalisées <i>in vitro</i> . [70][158][33]......	54
Tableau 10 : Résultats des études sur le rôle des BMPs sur le tissu osseux réalisées <i>in vivo</i> [70].	55
Tableau 11 : Rôle des associations de différents facteurs de croissance sur la régénération osseuse : études <i>in vitro</i> . [33]	56
Tableau 12 : Rôle des associations de différents facteurs de croissance sur la régénération osseuse : études <i>in vivo</i> . [33]	57
Tableau 13 : Les rôles des facteurs de croissance sur la régénération osseuse et leur localisation.....	58
Tableau 14 : Résultats du traitement de lésions parodontales supra-alvéolaires par implantation de rhBMP-2 en fonction du type de support. [158]......	64

Tableau 15 : Mesures de l'augmentation osseuse des alvéoles d'extraction au moment de la pose des implants. [26]	70
Tableau 16 : Statut des restaurations prothétiques sur implants après comblement des alvéoles d'extraction par rhBMP-2.	71
Tableau 17 : Résultats de l'étude de BIANCHI et coll. [10].....	73
Tableau 18 : Pourcentage de l'ostéointégration des implants placés dans la mandibule reconstruite grâce à rhBMP-2 en fonction de la durée de mise en fonction. [128].....	87
Tableau 19 : Résultats de l'étude de WIKESJÖ et coll. [159]	89
Tableau 20 : Résultats de l'étude de WIKESJÖ et coll.	92
Tableau 21 : Résultats de l'étude de MIRANDA et coll. [94]	96
Tableau 22 : Mesures de l'augmentation de la crête alvéolaire au moment de la pose des implants. [26]	99
Tableau 23 : Statut des restaurations prothétiques sur implants après augmentation de la crête alvéolaire.....	100
Tableau 24 : Os néoformé et os greffé (%) dans les zones augmentées. [153]	111
Tableau 25 : Comparaison des différentes techniques de préparation des concentrés plaquettaires. [71]	126
Tableau 26 : Résultats de l'analyse histologique des biopsies. [141].....	145
Tableau 27 : Résultats de l'analyse histomorphométrique des biopsies. [141].....	146
Tableau 28 : Résultats de l'étude d'ANITUA. [3]	148
Tableau 29 : Paramètres et scores utilisés pour l'évaluation radiographique. [36]....	150
Tableau 30 : Moyennes des scores trouvés pour les différents paramètres en fonction des durées de cicatrisation et des traitements.	151
Tableau 31 : Niveau de maturité de la greffe osseuse au cours du temps. [90].....	158
Tableau 32 : Proportion d'os trabéculaire après 6 mois de cicatrisation. [90]	158
Tableau 33 : Moyennes des contacts os/implant à 6 et 12 semaines post-opératoires en fonction du traitement reçu. [66]	163
Tableau 34 : Pourcentage de contacts os/implant en fonction du temps de cicatrisation et de l'ajout ou non de PRP.	165
Tableau 35 : Ostéointégration des implants placés dans les sinus greffés avec HA+PRP	170

Tableau 36 : Résultats des analyses histomorphométriques de l'étude de JAKSE et coll. [59]	171
Tableau 37 : Evaluation de la densité osseuse grâce aux analyses des tomographies numérisées. [16]	173
Tableau 38 : Résultats des analyses histomorphométriques statiques. [16]	173
Tableau 39 : Résultats des analyses histomorphométriques dynamiques. [16]	174
Tableau 40 : Résultats de l'étude de KLONGNOI et coll. [69]	176
Tableau 41 : analyse histomorphométrique d'os vital dans les sinus greffés. [39]	181
Tableau 42 : Moyenne de la densité osseuse (Unités Hounsfield = HU) au niveau des sites greffés à 105, 135, 165 et 195 jours après la greffe (15 jours avant la pose des implants). [29]	188

Index des illustrations :

Figure 1 : Les cellules souches mésenchymateuses d'après SELL (2003) [99].....	13
Figure 2 : Représentation schématique des différentes cellules osseuses :	15
Figure 3 : Physiologie du remodelage osseux. [99].....	18
Figure 4 : Facteurs de croissance contrôlant l'ostéogénèse. [70]	21
Figure 5 : Fermeture d'une alvéole d'extraction dentaire, d'après LANG et coll. (2003). [99].....	22
Figure 6 : Comparaison des résultats au maxillaire entre des implants fibro-intégrés et des implants ostéointégrés après 15 ans. [8]	24
Figure 7 : Comparaison des résultats à la mandibule entre des implants fibro-intégrés et des implants ostéointégrés après 15 ans. [8].....	25
Figure 8 : Modes de diffusion des facteurs de croissance [70].....	30
Figure 9 : Schéma simplifié des mécanismes d'action des facteurs de croissance sur la cellule [70].....	31
Figure 10 : Cycle cellulaire (schéma d'après HARTWEEL)	32
Figure 11 : Relations entre les différents acteurs de la régénération osseuse [33]	37
Figure 12 : Résumé des techniques permettant la production de la rhBMP-2 [158]....	61

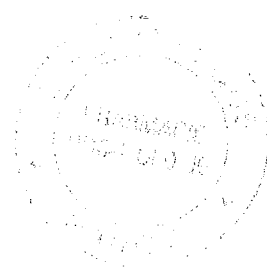


Figure 13 : Modèle de défaut parodontal supra-alvéolaire de taille critique chez le chien.	66
Figure 14 : Modèle de défaut péri-implantaire supra-alvéolaire de taille critique chez le chien.	67
Figure 15 : Photomicrographies après 16 semaines de cicatrisation.	78
Figure 16 : Photomicrographies après 16 semaines de cicatrisation comparant les études de CAPLANIS et SIGURDSSON.....	79
Figure 17 : Radiographies de la zone opératoire.	86
Figure 18 : Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires de taille critique impliquant 3 implants en titane (photo de gauche) recevant rhBMP-2 dans un support de phosphate de calcium synthétique (photo de droite). [159].....	88
Figure 19 : Photomicrographies après 16 semaines de cicatrisation.	89
Figure 20 : Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires de taille critique incluant 2 implants filetés (à gauche) et 1 implant mordancé à l'acide (à droite). [161] [160].....	91
Figure 21 : Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires ayant reçu une membrane de ROG poreuse en ePTFE. [161] [160].....	91
Figure 22 : Défauts péri-implantaires supra-alvéolaires ayant reçu une éponge de collagène résorbable (ECR) enduite de rhBMP-2. [161] [160].....	91
Figure 23 : Photomicrographies après 8 semaines de cicatrisation.	93
Figure 24 : Vue clinique (à gauche), après exposition chirurgicale et débridement, d'un défaut péri-implantaire de type péri-implantite. La flèche verte indique le site montré dans les photomicrographies.	104
Figure 25 : Rôle des plaquettes dans le processus d'hémostase. [98]	122
Figure 26 : Coagulation et formation de la fibrine. [98].....	123
Figure 27 : Dégradation de la fibrine et néoangiogénèse. [98].....	125
Figure 28 : Une première centrifugation permet la séparation du sang en trois strates distinctes [34]	133
Figure 29 : Une seconde centrifugation permet de concentrer les plaquettes au fond du tube, ce qui facilitera leur prélèvement [34].....	134
Figure 30 : Seringue d'application du gel de concentré plaquettaire.	135
Figure 31 : Jonctions condensées tétra-moléculaires de la fibrine du PRP. [120].....	135

Figure 32 : La plasmaphérese [34]	137
Figure 33 : Protocole Harvest SmartPRP®. [34].....	140
Figure 34 : Scanners pré-opératoire (à gauche) et post-opératoire (à droite).	160
Figure 35 : Densités en capillaires au niveau des plaies muqueuses des sites traités avec du PRP ou un placebo. [79].....	191
Figure 36 : Centrifugeuse PC 02 de Process	196
Figure 37 : Obtention de 3 niveaux dans le tube après centrifugation : les globules rouges en bas, le coagulum de fibrine au milieu (PRF) et le sérum en surface. [22]	197
Figure 38 : Le PRF est prélevé du tube à l'aide d'une pince droite. [22].....	198
Figure 39 : Membrane obtenue à partir du coagulum [22].....	198
Figure 40 : Jonctions trimoléculaires de la fibrine du PRF permettant une croissance cellulaire rapide. [120].....	199

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE :

1. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, COMMITTEE ON RESEARCH, SCIENCE AND THERAPY
The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration.
J. Periodontol., 1996, 67, 545-553.
2. ANITUA E.
The use of plasma-rich in growth factors (PRGF) in oral surgery.
Pract. Proced. Aesthet. Dent., 2001, 13, 6, 487-493.
3. ANITUA E.
Plasma rich in growth factors : preliminary results of use in the preparation of futures sites for implants.
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 1999, 14, 4, 529-535.
4. ANTOSZ M.E., BELLOWS C.G., AUBIN J.E.
Effects of transforming growth factor beta and epidermal growth factor on cell proliferation and the formation of bone nodules in isolated fetal rat calvaria cells.
J. Cell. Physiol., 1989, 140, 2, 386-395.
5. BAKER N.L., CARLO RUSSO V., BERNARD O., et al.
Interactions between bcl-2 and the IGF system control apoptosis in the developing mouse brain.
Brain Res. Dev. Brain Res., 1999, 118, 1-2, 109-118.
6. BARBOZA E.P., LEITE DUARTE M.E., GEOLÁS L., et al.
Ridge augmentation following implantation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in the dog.
J. Periodontol., 2000, 71, 488-496.
7. BECKER W., LYNCH S.E., LEKHOLM U., et al.
A comparison of e-PTFE membranes alone or in combination with platelet-derived growth factors and insulin-like growth factors-I or demineralized freeze-dried bone in promoting bone formation around immediate extraction socket implants.
J. Periodontol., 1992, 63, 11, 929-940.
8. BERT M., PICARD B., TOUBOL J.P.
L'ostéointégration.
In : Implantologie.
Paris : Masson, 1992.-p. 7-21.- (Collection des Abrégés d'Odontologie et de Stomatologie).

9. BESSHO K., CARNES D.L., CAVIN R., et al.
BMP stimulation of bone response adjacent to titanium implants *in vivo*.
Clin. Oral Implants Res., 1999, 10, 3, 212-218.
10. BIANCHI J., FIORELLINI J.P., HOWELL T.H., et al.
Measuring the efficacy of rhBMP-2 to regenerate bone : a radiographic study
using a commercially available software program.
Int. J. Periodontics Restorative Dent., 2004, 24, 6, 579-587.
11. BLOM E.J., KLEIN-NULEND J., KLEIN C.P., et al.
Transforming growth factor-beta 1 incorporated during setting in calcium
phosphate cement stimulates bone cell differentiation *in vitro*.
J. Biomed. Mater. Res., 2000, 50, 67-74.
12. BLOM E.J., KLEIN-NULEND J., YIN L., et al.
Transforming growth factor-beta 1 incorporated in calcium phosphate stimulates
osteotransductivity in rat calvaria bone defects.
Clin. Oral Implants Res., 2001, 12, 609-616.
13. BOSTROM M., LANE J.M., TOMIN E., et al.
Use of bone morphogenetic protein-2 in the rabbit ulnar non-union model.
Clin. Orthop., 1996, 327, 272-282.
14. BOUXSEIN M.L., TUREK T.J., BLAKE C.A., et al.
Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit
ulnar osteotomy model.
J. Bone Surg. Am., 2001, 83, 1219-1230.
15. BOYNE P.J., MARX R.E., NEVINS M., et al.
A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge for maxillary
sinus floor augmentation.
Int. J. Periodontics Restorative Dent., 1997, 17, 11-25.
16. BUTTERFIELD K.J., BENNETT J., GRONOWICZ G., et al.
Effect of platelet-rich plasma with autogenous bone graft for maxillary sinus
augmentation in a rabbit model.
J. Oral Maxillofac. Surg., 2005, 63, 370-376.
17. CANALIS E., PASH J., GABBITAS B., et al.
Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I un bone cell
cultures.
Endocrinology, 1993, 133, 33-38

18. CAPLANIS N., SIGURDSSON T.J., ROHRER M.D., et al.
Effect of allogeneic, freeze-dried, demineralized bone matrix on guided bone regeneration in supra-alveolar peri-implant defects in dogs.
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 1997, 12, 634-642.
19. CENTRELLA M., MCCARTHY T.L., CANALIS E.
Transforming growth factor-beta and remodelin of bone.
J. Bone Joint Surg. Am., 1991, 73, 9, 1418-1428.
20. CENTRELLA M., MCCARTHY T.L., KUSMIK W.F., et al.
Relative binding and biochemical effects of heterodimeric isoforms of platelet derived growth factor in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone.
J. Cell. Physiol., 1991, 147, 3, 420-426.
21. CHEN T.L., BATES R.L., DUDLEY A., et al.
Bone morphogenetic protein 2b stimulates mitogenesis, alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in osteoblast-like cells.
J. Bone min. Res., 1990, 5, S215.
22. CHOUKROUN J.
La chirurgie parodontale et implantaire peut-elle se passer de facteurs de croissance ? Alpha Omega [en ligne]. 10 mars 2001 [réf. du 10 Décembre 2005].
Disponible sur <http://www.prfprocess.com/publications.html>
23. CHOUKROUN J., ADDA F., SCHOEFFLER C., et al.
Une opportunité en paro-implantologie. Le PRF (platelet-rich fibrin).
Implantodontie, 2001, 41, 55-62.
24. CHOUKROUN J., DISS A., SIMONPIERI A., et al.
Platelet-rich fibrin (PRF) : A second-generation platelet concentrate. Part V :
Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2006, 101, 299-303.
25. CHOUKROUN J., SIMONPIERI A., GIRARD M.O., et al.
Concentrés plaquettaires : technologies, biologie associée, applications cliniques, analyses histologiques. 4e partie : analyses histologiques.
Implantodontie, 2004, 13, 3, 167-172.
26. COCHRAN D.L., JONES A.A., LILLY L.C., et al.
Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in oral applications including the use of endosseous implants : 3-years results of a pilot study in humans.
J. Periodontol., 2000, 71, 8, 1241-1257.

27. COCHRAN D.L., ROUSE C.A., LYNCH S.E., et al.
Effects of platelet-derived growth factor isoforms on calcium release from neonatal mouse calvariae.
Bone, 1993, 14, 53-58.
28. COCHRAN D.L., SCHRENK R., BUSER D., et al.
Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants.
J. Periodontol., 1999, 70, 2, 139-150.
29. CONSOLO U., ZAFFE D., BERTOLDI C., et al.
Platelet-rich plasma activity on maxillary sinus floor augmentation by autologous bone.
Clin. Oral Impl. Res., 2007, 18, 2, 252-262.
30. COOK S.D., DALTON J.E., TAN E.H., et al.
In vivo evaluation of anterior cervical fusions with hydroxylapatite graft material.
Spine, 1994, 19, 16, 1856-1866.
31. COOK S.D., SALKELD S.L., RUEGER D.C.
Evaluation of recombinant human osteogenic protein-1 (rhOP-1) placed with dental implants in fresh extraction sites.
J. Oral Implantol., 1995, 21, 4, 281-289.
32. DEGORCE T., GARG A.K.
Utilisation du plasma enrichi en plaquettes. Une stratégie pour améliorer ou accélérer la régénération osseuse ?
Implant, 2003, 9, 3, 195-208.
33. DISS A., HITZIG C., CHARBIT Y., et al.
Le point sur les facteurs de croissance dans la régénération osseuse : revue de littérature.
J. Parodontol. Implantol. Orale, 2003, 22, 1, 5-19.
34. DOHAN D., DONSIMONI J.M., NAVARRO G., et al.
Concentrés plaquettaires : technologies, biologie associée, applications cliniques, analyses histologiques. Première partie : technologies.
Implantodontie, 2003, 50, 5-16.
35. DOHAN D., DONSIMONI J.M., NAVARRO G., et al.
Concentrés plaquettaires : technologies, biologie associée, applications cliniques, analyses histologiques. Deuxième partie : biologie associée.
Implantodontie, 2003, 50, 17-25.

36. FENNIS J.P.M., STOELINGA P.J.W., JANSEN J.A.
Mandibular reconstruction : a clinical and radiographic animal study on the use of autogenous scaffolds and platelet-rich plasma.
Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 2001, 31, 281-286.

37. FIORELLINI J.P., HOWELL T.H., COCHRAN D., et al.
Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation.
J. Periodontol., 2005, 76, 605-613.

38. FRANCESCHI R.T., WANG D., KREBSBACH P.H., et al.
Gene therapy for bone formation : in vitro et in vivo osteogenic activity of an adenovirus expressing BMP-7.
J. Cell. Biochem., 2000, 78, 476-486.

39. FROUM S.J.
Effet du plasma riche en plaquettes sur la formation osseuse et l'ostéointégration dans les sinus maxillaires greffés : trois cas cliniques bilatéraux.
Parodont. Dent. Rest., 2002, 22, 1, 45-53.

40. FUJII H., KITAZAWA R., MAEDA S., et al.
Expression of platelet derived growth factor proteins and their receptor alpha and beta mRNAs during fracture healing in the normal mouse.
Histochem. Cell. Biol., 1999, 112, 2, 131-138.

41. FÜRST G., GRUBER R., TANGL S., et al.
Sinus grafting with autogenous platelet-rich plasma and bovine hydroxyapatite. A histomorphometric study in minipigs.
Clin. Oral Impl. Res., 2003, 14, 500-508.

42. GARG A.K.
The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants.
Dent. Implantol. Update, 2000, 11, 3, 17-18.

43. GAULTIER F., NAVARRO G., DONSIMONI J.M., et al.
Concentrés plaquettaires : technologies, biologie associée, applications cliniques, analyses histologiques. 3e partie : applications cliniques.
Implantodontie, 2004, 13, 1, 3-11.

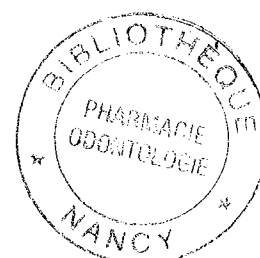
44. GERARD D., CARLSON E.R., GOTCHER J.E., et al.
Effects of platelet-rich plasma on the healing of autologous bone grafted mandibular defects in dogs.
J. Oral Maxillofac. Surg., 2006, 64, 443-451.
45. GERARD D., CARLSON E.R., GOTCHER J.E., et al.
Effects of platelet-rich plasma at the cellular level on healing of autologous bone-grafted mandibular defects in dogs.
J. Oral Maxillofac. Surg., 2007, 65, 721-727.
46. GIANNOBILE W.V., FINKELMAN R.D., LYNCH S.E.
Comparison of canine and nonhuman primate animal models for periodontal regenerative therapy : results following a single administration of PDGF/IGF-I.
J. Periodontol., 1994, 65, 1158-1168.
47. GIANNOBILE W.V., HERNANDEZ R.A., FINKELMAN R.D., et al.
Comparative effects of platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor, individually and in combination on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*.
J. Periodont. Res., 1996, 31, 301-312.
48. GIANNOBILE W.V., WHITSON S.W., LYNCH S.E.
Synergistic effects of insulin-like growth factor (IGF-I) with other growth factors on bone formation *in vitro* (abstract 831).
J. Dent. Res., 1994, 73, (*special issue*), 205.
49. GIANNOBILE W.V., WHITSON S.W., LYNCH S.E.
Non-coordinate control of bone formation displayed by growth factor combinations with IGF-1.
J. Dent. Res., 1997, 76, 1569-1578.
50. GROENEVELD E.H., VAN DER BERGH J.P., HOLZMANN P., et al.
Histomorphometrical analysis of bone formed in human maxillary sinus floor elevations grafted with OP-1 device, demineralized bone matrix or autogenous bone. Comparison with non-grafted sites in a series of case reports.
Clin. Oral Implants Res., 1999, 10, 6, 499-509.
51. HANISCH O., CORTELLA C.A., BOSKOVIC M.M., et al.
Experimental peri-implant tissue breakdown around hydroxyapatite-coated implants.
J. Periodontol., 1997, 68, 59-66.

52. HANISCH O., SORENSEN R.G., KINOSHITA A., et al.
Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in dehiscence defects with non-submerged immediate implants : an experimental study in Cynomolgus monkeys.
J. Periodontol., 2003, 74, 5, 648-657.
53. HANISCH O., TATAKIS D.N., BOSKOVIC M.M., et al.
Bone formation and reosseointegration in peri-implantitis defects following surgical implants of rhBMP-2.
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 1997, 12, 604-610.
54. HANISCH O., TATAKIS D.N., ROHRER M.D., et al.
Bone formation and osseointegration stimulated by rhBMP-2 following subantral augmentation procedures in nonhuman primates.
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 1997, 12 , 785-792.
55. HECKMAN J.D., EHLER W., BROOKS B.P., et al.
Bone mophogenetic protein but not transforming growth factor-beta enhances bone formation in canine diaphyseal nonunions implanted with a biodegradable composite polymer.
J. Bone Joint Am., 1999, 81, 1717-1729.
56. HOCK. J.M., CANALIS E.
Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication, but not differentiated function of osteoblasts.
Endocrinol., 1994, 134, 3, 1423-1428.
57. HONG L., TABATA Y., MIYAMOTO S., et al.
Promoted bone healing at a rabbit skull gap between autologous bone fragment and the surrounding intact bone with biodegradable microspheres containing transforming growth factor-beta 1.
Tissue Eng., 2000, 6, 331-340.
58. HOWELL T.H., FIORELLINI J., JONES A., et al.
A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation.
Int. J. Periodont. Rest. Dent., 1997, 17, 2, 124-139.
59. JAKSE N., TANGL S., GILLI R., et al.
Influence of PRP on autogenous sinus grafts. An experimental study on sheep.
Clin. Oral Impl. Res., 2003, 14, 578-583.

60. JENSEN S.S., BROGGINI N., WEIBRICH G., et al.
Bone regeneration in standardized bone defects with autografts or bone substitutes in combination with platelet concentrate : a histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs.
Int. J. Oral. Maxillofac. Implants, 2005, 20, 703-712.
61. JOVANOVIC S.A., HUNT D.R., BERNARD G.W., et al.
Long-term functional loading of dental implants in rhBMP-2 induced bone. A histologic study in the canine ridge augmentation model.
Clin. Oral Implants Res., 2003, 14, 793-803.
62. JOVANOVIC S.A., HUNT D.R., BERNARD G.W., et al.
Bone reconstruction following implantation of rhBMP-2 with guided bone regeneration membranes in canine alveolar ridge defects.
Clin. Oral Implants Res., 2007, 18, 2, 224-230.
63. KASSOLIS J.D., ROSEN P.S., REYNOLDS M.A.
Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich-plasma in combination with freeze-dried bone allograft : case series.
J. Periodontol., 2000, 71, 10, 1654-1661.
64. KAWAGUCHI H., et al.
Acceleration of fracture healing in nonhuman primates by fibroblast growth factor-2.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 2, 875-880.
65. KIESWETTER K., SCHWARTZ Z., ALDERETE M., et al.
Platelet derived growth factor stimulates chondrocyte proliferation but prevents endochondral maturation.
Endocrine, 1997, 6, 3, 257-264.
66. KIM S-G., KIM W-K., PARK J-C., et al.
A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma.
J. Oral Maxillofac. Surg., 2002, 60, 1018-1025.
67. KINGSLEY D.M., et al.
The mouse short ear skeletal morphogenesis locus is associated with defects in a bone morphogenetic member of the TGF beta superfamily.
Cell., 1992, 71, 3, 399-410.

68. KLONGNOI B., RUPPRECHT S., KESSLER P., et al.
Influence of platelet-rich plasma on a bioglass and autogenous bone in sinus augmentation.
Clin. Oral Impl. Res., 2006, 17, 312-320.
69. KLONGNOI B., RUPPRECHT S., KESSLER P., et al.
Lack of beneficial effects of platelet-rich plasma on sinus augmentation using a fluorohydroxyapatite or autogenous bone : an explorative study.
J. Clin. Periodontol., 2006, 33, 500-509.
70. KOSKIEVIC J., GAREL J.M., ROUAH Y.
Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale : mythes ou réalités ?
Première partie : Aspects fondamentaux.
Implant, 2003, 9, 4, 263-281.
71. KOSKIEVIC J., GAREL J.M., ROUAH Y.
Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale : mythes ou réalités ?
2^e partie : étude comparative et applications cliniques.
Implant, 2004, 10, 1, 37-52.
72. LACROIX P.
Recent investigations on the growth of bone.
Nature, 1945, 156:576.
73. LANDESBERG R., ROY M., GLICKMAN R.S.
Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation.
J. Oral Maxillofac. Surg., 2000, 58, 3, 297-300.
74. LEE Y.M., PARK Y.J., LEE S.J., et al.
The bone regenerative effect of platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/tricalcium phosphate sponge carrier.
J. Periodontol., 2000, 71, 418-424.
75. LEVANDER G.
A study of bone regeneration.
Surg. Gynecol. Obstet., 1938, 67, 705-714.
76. LI X.J., TORIUMI D., SEEHERMAN H., et al.
Healing of a canine critical sized mandibular defect with an rhBMP-2/collagen implant involves de novo bone formation without chondrogenesis.
J. Bone Min. Res., 1996, 11, S379.

77. LIND M.
Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteotomies, and implants fixation.
Acta Orthop. Scand., 1998, 283(Suppl), 2-37.
78. LIND M., DE LEURAN B., THESTRUP-PEDERSEN K., et al.
Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors.
APMIS, 1995, 103, 140-146.
79. LINDEBOOM J.A.H., MATHURA K.R., AARTMAN I.H.A., et al.
Influence of the application of platelet enriched plasma in oral mucosal wound healing.
Clin. Oral Impl. Res., 2007, 18, 133-139.
80. LINKHART T.A., MOHAN S., BAYLINK D.J.
Growth factors for bone growth and repair : IGF, TGF beta and BMP.
Bone, 1996, 19, 1, (Suppl), 1S-12S. Review.
81. LOZADA J.L., CAPLANIS N., PROUSSAEFS P., et al.
Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery : Part I. Background and processing techniques.
J. Oral Implantol., 2001, 27, 1, 38-42.
82. LU L., YASZEMSKI M.J., MIKOS A.G.
TGF- β 1 release from biodegradable polymer particles : its effects on marrow stromal osteoblast function.
J. Bone Joint. Sug. Am., 2001, 83, 82-91.
83. LYNCH S.E., BUSER D., HERNANDEZ R.A., et al.
Effects of the platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination on bone regeneration around titanium dental implants. Results of a pilot study in beagle dogs.
J. Periodontol., 1991, 62, 11, 710-716.
84. LYONS K.M., PELTON R.W., HOGAN B.L.
Organogenesis and pattern formation in the mouse : RNA distribution patterns suggest a role for bone morphogenetic protein-2A (BMP-2A).
Development., 1990, 109, 4, 833-844.
85. MANNAI C.
Early implant loading in severely resorbed maxilla using xenograft, autograft, and platelet-rich plasma in 97 patients.
J. Oral Maxillofac. Surg., 2006, 64, 1420-1426.



86. MARDEN L.J., FAN R.S., PIERCE G.F., et al.
Platelet-derived growth factor inhibits bone regeneration induced by osteogenin, a bone morphogenetic protein, in rat craniotomy defects.
J. Clin. Invest., 1993, 92, 2897-2905.
87. MARGOLIN M.D., COGAN A.G., TAYLOR M., et al.
Maxillary sinus augmentation in the non-human primate : a comparative radiographic and histologic study between recombinant human osteogenic protein-1 and natural bone mineral.
J. Periodontol., 1998, 69, 911-919.
88. MARTIN A., UNDA F.J., BEGUE-KIRN C, et al.
Effects of AFGF, bFGF, TGF-beta1 and IGF-I on odontoblast differentiation in vitro.
Eur. J. Oral Sci. 1998, 106 (suppl.1) : 117-121
89. MARX R.E.
Platelet-rich plasma : evidence to support its use.
J. Oral Maxillofac. Surg. 2004, 62, 489-496.
90. MARX R.E., CARLSON E.R., EICHSTAEDT R.M., et al.
Platelet-rich plasma : growth factor enhancement for bone grafts.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endo., 1998, 85, 638-646.
91. MATSUMOTO A., YAMAJI K., KAWANAMI M., et al.
Effect of aging on bone formation induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2 combined with fibrous collagen membranes at subperiosteal sites.
J. Periodont. Res., 2001, 36, 175-182.
92. MAYAHARA H., et al.
In vivo stimulation of endosteal bone formation by basic fibroblast growth factor in rats.
Growth Factors, 1993, 9, 1, 73-80.
93. MERAW S.J., REEVE C.M., LOHSE C.M., et al.
Treatment of peri-implant defects with combination growth factor cement.
J. Periodontol., 2000, 71, 8-13.
94. MIRANDA D.A.O., BLUMENTHAL N.M., SORENSEN R.G., et al.
Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on the repair of alveolar ridge defects in baboons.
J. Periodontol., 2005, 76, 2, 210-220.

95. MITLAK B.H., FINKELMAN R.D., HILL E.L., et al.
The effect of systematically administered PDGF-BB on the rodent skeleton.
J. Bone Miner. Res., 1996, 11, 238-247.
96. MIYAMOTO S., TAKAOKA K., ONO K.
Bone induction in monkeys by bone morphogenetic protein. A trans-filter technique.
J. Bone Joint. Surg. Br., 1993, 75, 1, 107-110.
97. MIZUTANI H., URIST M.
The nature of bone morphogenetic protein (BMP) fractions derived from bovine bone matrix gelatine.
Clin. Orthop., 1982, 171, 213-223.
98. MOLE C.
Rôles des concentrés plaquettaires dans la cicatrisation et la régénération osseuse.
J. Parodontol. Implantol. Orale, 2006, 25, 1, 45-62.
99. MONNET-CORTI V., ROCHE-POGGI P.
Principes biologiques mis en jeu dans la cicatrisation osseuse.
J. Parodontol. Implantol. Orale, 2006, 25, 1, 5-13.
100. MONTERO A. et al.
Disruption of the fibroblast growth factor-2 gene results in decreased bone mass and bone formation.
J. Clin. Invest., 2000, 105, 8, 1085-1093.
101. MURATA M., HUANG B.Z., SHIBATA T., et al.
Bone augmentation by recombinant human BMP-2 and collagen on adult rat parietal bone.
Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 1999, 28, 232-237.
102. MURATA M., MAKI F., SATO D., et al.
Bone augmentation by onlay implant using recombinant human BMP-2 and collagen on adult rat skull without periosteum.
Clin. Oral Implants Res., 2000, 11, 289-295.

103. NAKAGAWA T., TAGAWA T.
Ultrastructural study of direct bone formation induced by BMPs-collagen complex implanted into an ectopic site.
Oral Dis., 2000, 6, 172-179.
104. NEVINS M., KIRKER-HEAD C., NEVINS M., et al.
Bone formation in the goat maxillary sinus induced by absorbable collagen sponge implants impregnated with recombinant human bone morphogenetic protein-2.
Int. J. Periodont. Rest. Dent., 1996, 16, 8-19.
105. NOCITI F.H.JR, STEFANI C.M., MACHADO M.A., et al.
Histometric evaluation of bone regeneration around immediate implants partially in contact with bone : a pilot study in dogs.
Implant. Dent., 2000, 9, 321-328.
106. NODA M., CAMILLIERE J.J., JOYCE M.E., et al.
Transforming growth factor-beta and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur.
J. Cell. Biol., 1990, 110, 6, 2195-2207.
107. O'CONNOR R.
Survival factors and apoptotis.
Adv. Biochem. Eng. Biotechnol., 1998, 62, 137-166. Review.
108. OKADA Y. et al.
Impaired osteoclast formation in bone marrow cultures of FGF2 null mice in response to parathyroid hormone.
J. Biol. Chem., 2003, 278, 23, 21258-21266.
109. PALTI A., HOCH T.
A concept for the treatment of various dental bone defects.
Implant Dent., 2002, 11, 1, 73-78.
110. PARK. J.B., et al.
Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet derived growth factor.
J. Periodontol., 1995, 66, 6, 462-477.



111. PETER S.J., LU L., KIM D.J., et al.
Effects of transforming growth factor beta 1 released from biodegradable polymer microparticles on marrow stromal osteoblasts cultured on poly(propylene fumarate) substrates.
J. Biomed. Mater. Res., 2000, 50, 452-462.
112. PFEILSCHIFTER J., OESCHSNER M., NAUMANN A., et al.
Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors : a comparison between insulin-like growth factor and transforming growth factor beta.
J. bone Miner. Res., 1990, 127, 69-75.
113. RAGHOEBAR G.M., SCHORTINGHUIS J., LIEM R.S.B., et al.
Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor ?
Clin. Oral Impl. Res., 2005, 16, 349-356.
114. REVILLARD J.P.
Immunologie.
Bruxelles : Editions de Boeck Universités, 1998.- p.117-135.-
115. RIPAMONTI U., MA S., CUNNINGHAM N.S., et al.
Initiation of bone regeneration in adult baboons by osteogenin, a bone morphogenetic protein.
Matrix, 1992, 12, 5, 369-380.
116. RODRIGUEZ A., ANASTASSOV G.E., LEE H., et al.
Maxillary sinus augmentation with deproteinated bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants.
J. Oral Maxillofac. Surg., 2003, 61, 2, 157-163.
117. ROSENBERG E.
Utilisation des facteurs de croissance pour la régénération osseuse.
J. Parodontol. Implantol. Orale, 1999, 18, 3, 301-311.
118. RUTHERFORD R.B., RYAN M.E., KENNEDY J.E., et al.
Platelet derived growth factor and dexamethasone combined with a collagen matrix induce regeneration of the periodontium in monkeys.
J. Clin. Periodontol., 1993, 20, 7, 537-544.

119. RUTHERFORD R.B., SAMPATH T.K., RUEGER D.C., et al.
Use of bovine osteogenic protein to promote rapid osseointegration of endosseous dental implants.
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 1992, 7, 297-301.
120. SAMAKH P.
Colloque du syndicat national des parodontologues implantologistes (SNPI).
Peut-on innover en toute sécurité ?
Implant, 2004, 10, 4, 267-281.
121. SAMAKH P.
Prélèvements en cabinet libéral : la loi de bioéthique enfin votée ! Conséquences sur l'utilisation des facteurs de croissance.
Implant, 2004, 10, 4, 257-258.
122. SANCHEZ A.R., SHERIDAN P.J., ECKERT S.E., et al.
Regenerative potential of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts in peri-implant defects : a histomorphometric analysis in dogs.
J. Periodontol., 2005, 76, 1637-1644.
123. SANCHEZ A.R.; ECKERT S.E., SHERIDAN P.J., et al.
Influence of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts on bone mineral density associated with dental implants.
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 2005, 20, 526-532.
124. SAUTIER J.M., FOREST N.M.
Les protéines de la morphogénèse osseuse : les BMP.
Médecine/Sciences, 1996, 3, 12, 364-370.
125. SAYGIN N.E., TOKIYASU Y., GIANNOBILE W.V., et al.
Growth factors regulate expression of mineral associated genes in cementoblasts.
J. Periodontol., 2000, 71, 10, 1591-1600.
126. SCHLIEPHAKE H., BERTRAM H., LINDENMAIER W., et al.
In vitro engineering of human bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC) for tissue engineered growth of bone.
Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 1999, 28 (Suppl), 107.
127. SCHMITZ J.P., HOLLINGER J.O.
The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions.
Clin. Orthop., 1986, 205, 299-308.

128. SETO I., et al.
Restoration of occlusal function using osseointegrated implants in the canine mandible reconstructed by rh-BMP-2.
Clin. Oral Implants Res., 2002, 13, 5, 536-541.
129. SHAH A.K., LAZATIN J., SINHA R.K., et al.
Mechanism of BMP-2 stimulated adhesion of osteoblastic cells to titanium alloy.
Biol. Cell., 1999, 91, 131-142.
130. SI X., JIN Y., YANG L.
Induction of new bone by ceramic bovine bone with recombinant human bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factor beta.
Int. J. Oral Maxillofac.Surg., 1998, 27, 310-314.
131. SIGURDSSON T.J., FU E., TATAKIS D.N., et al.
Bone morphogenic protein-2 enhances peri-implant bone regeneration and osseointegration.
Clin. Oral Implants Res., 1997, 8, 367-374.
132. SIGURDSSON T.J., NGUYEN-SU S., WIKESJÖ U.M.E.
rhBMP-2 induced supraalveolar ridge augmentation and dental implant osseointegration in dogs.
Clin. Oral Implants Res., 2000 (submitted).
133. SIGURDSSON T.J., NGUYEN-SU S., WIKESJÖ U.M.E.
Alveolar ridge augmentation with rhBMP-2 and bone-to-implant contact induced bone.
Int. J. Periodont. Res., 2001, 51, 461-473.
134. SIGURDSSON T.J., NYGAARD L., TATAKIS D.N., et al.
Periodontal repair in dogs : Evaluation of rhBMP-2 carriers.
Int. J. Periodontics Restorative Dent., 1996, 16, 524-537.
135. SMITH R.A.
The effect of TGF-beta 1 on osseointegration.
J. Calif. Dent. Assoc., 1995, 23, 12, 49-53.
136. SODA H., RAYMOND E., SHARMA S., et al.
Antiproliferative effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on human tumor colony-forming units.
Anticancer Drugs, 1998, 9, 327-331.



137. SONNLEITNER D., HUEMER P., SULLIVAN D.Y.
A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques : a technical note.
Int. J. Oral. Maxillofac. Implants, 2000, 155, 6, 879-882.
138. STEFANI C.M., MACHADO M.A., SALLUM E.A., et al.
Platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination and bone regeneration around implants placed into extraction sockets : a histometric study in dogs.
Implant. Dent., 2000, 9, 2, 126-131.
139. STEPHAN E.B., RENJEN R., LYNCH S.E., et al.
Platelet-derived growth factor enhancement of a mineral-collagen bone substitute.
J. Periodontol., 2000, 71, 1887-1892.
140. STRAYHORN C.L., GARRETT J.S., DUNN R.L., et al.
Growth factor regulate expression of osteoblast-associated genes.
J. Periodontol., 1999, 70, 11, 1345-1354.
141. SUBA Z., TAKACS D., GYULAI-GAAL S., et al.
Facilitation of β -tricalcium phosphate-induced alveolar bone regeneration by platelet-rich plasma in beagle dogs : a histologic and histomorphometric study.
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 2004, 19, 6, 832-838.
142. SUWA F., FANG Y.R., TODA I., et al.
SEM study on microvascular changes following implantation of bone morphogenetic protein combined with hydroxyapatite into experimental bone defects.
J. Osaka Dent. Univ., 1998, 32, 27-34.
143. TAKITA H., TSURUGA E., ONO I., et al.
Enhancement by bFGF of osteogenesis induced by rhBMP-2 in rats.
Eur. J. Oral Sci., 1997, 105, 588-592.
144. TANAKA H., LIANG C.T.
Effect of platelet-derived growth factor on DNA synthesis and gene expression in bone marrow stromal cells derived from adult and old rats.
J. Cell. Physiol., 1995, 164, 2, 367-375.

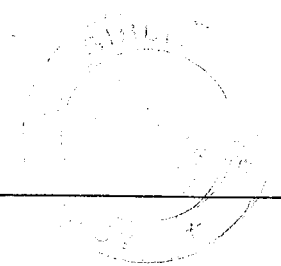
145. TAYAPONGSAK P., O'BRIEN D.A., MONTEIRO C.B., et al.
Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone marrow.
J. Oral. Maxillofac. Surg., 1994, 52, 161-166.
146. TERHEYDEN H., WARNKE P., DUNSCHE A., et al.
Mandibular reconstruction with prefabricated vascularized bone grafts using recombinant human osteogenic protein-1 : an experimental study in miniature pigs. Part II. Transplantation.
Int. J. Oral. Maxillofac. Surg., 2001, 30, 469-478.
147. TORIUMI D.M., O'GRADY K., HORLBECK D.M., et al.
Mandibular reconstruction using bone morphogenetic protein 2 : long term follow-up in a canine model.
Laryngoscope, 1999, 109, 1481-1489.
148. URIST M.
Bone : formation by autoinduction.
Science, 1965, 150, 893-899.
149. URIST M.R., LIETZE A., MIZUTANI H., et al.
A bovine low molecular weight bone morphogenetic protein (BMP) fraction.
Clin. Orthop., 1982, 162, 219-232.
150. VAN DER BERGH J.P., TEN BRUGGENKATE C.M., et al.
Recombinant human bone morphogenetic protein-7 in maxillary sinus floor elevation surgery in 3 patients compared to autogenous bone grafts. A clinical pilot study.
J. Clin. Periodontol., 2000, 27, 9, 627-636.
151. VIROLAINEN P., ELIMA K., METSARANTA M., et al.
Incorporation of cortical bone allografts and autografts in rats : expression patterns of mRNAs for TGF-beta's.
Acta Orthop. Scand., 1998, 69, 5, 537-544.
152. VONAU R.L., BOSTROM M.P., ASPENBERG P., et al.
Combination of growth factors inhibits bone ingrowth in the bone harvest chamber. *Clin. Orthop.*, 2001, 386, 243-251.
153. WADA K., NIIMI A., WATANABE K., et al.
Maxillary sinus floor augmentation in rabbits : a comparative histologic-histomorphometric study between rhBMP-2 and autogenous bone.
Int. J. Periodontics Restorative Dent., 2001, 21, 253-263.



154. WANG E.A., ISREAL D.I., LUXENBERG D.P.
Bone morphogenic protein-2 causes commitment and differentiation in C3H10T1/2 and 3T3 cells.
Growth Factors, 1993, 9, 57-71.
155. WANG E.A., ROSEN V., CORDES P. et al.
Purification and characterization of other distinct bone inducing factors.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1988, 85, 24, 9484-9488.
156. WANG H.L., PAPPERT T.D., CASTELLI W.A. et al.
The effect of platelet-derived growth factor on the cellular response of the periodontium : an autoradiographic study on dogs.
J. Periodontol., 1995, 65, 429-436.
157. WIKESJÖ U.M.E., SORENSEN R.G., WOZNEY J.M.
Augmentation of alveolar bone and dental implant osseointegration : clinical implications of studies with rhBMP-2. A comprehensive review.
J. Bone Joint Surg. Am., 2001, 83-A Suppl.1 (Pt 2), S136-S145 Review
158. WIKESJO U.M.E., HANISCH O., DANESH-MEYER M.J.
Augmentation alvéolaire en dentisterie implantaire : ingénierie tissulaire avec la RHBMP-2.
J. Parodontol. Implantol. Orale, 2000, 19, 4, 433-457.
159. WIKESJÖ U.M.E., POLIMENI G., QAHASH M.
Tissue engineering with recombinant human bone morphogenetic protein-2 for alveolar augmentation and oral implant osseointegration : experimental observations and clinical perspectives.
Clin. Implant. Dent. Relat. Res., 2005, 7, 2, 112-119.
160. WIKESJÖ U.M.E., QAHASH M., THOMSON R.C., et al.
rhBMP-2 significantly enhances guided bone regeneration.
Clin. Oral Implants Res., 2004, 15, 194-204.
161. WIKESJÖ U.M.E., QAHASH M., THOMSON R.C., et al.
Space-providing expanded polytetrafluoroethylene devices define alveolar augmentation at dental implants induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2.
Clin. Implant Dent. Relat. Res., 2003, 5, 112-123.



162. WIKESJÖ U.M.E., SORENSEN R.G., KINOSHITA A., et al.
rhBMP-2/ α -BSM induces significant vertical alveolar ridge augmentation and dental implant osseointegration.
Clin. Implant Dent. Res., 2002, 4, 173-181.
163. WILTFANG J., SCHLEGEL K.A., SCHULTZE-MOSGAU S., et al.
Sinus floor augmentation with beta tricalciumphosphate (beta-TCP) : does platelet rich plasma promote its osseous integration and degradation ?
Clin. Oral. Implants Res., 2003, 14, 213-218.
164. WILTFANG J., SCHLEGEL K.A., ZIMMERMANN R., et al.
Beurteilung der Knochreparation nach kombinierter Anwendung von Platelet-rich plasma und Knochenersatzmaterialien im Rahmen der Sinusbodenelevation.
Dtsch. Zahnärztl. Z., 2002, 57, 38-42.
165. WOZNEY J.M.
The bone morphogenetic protein family and osteogenesis.
Mol. Reprod. Dev., 1992, 32, 160-167.
166. WOZNEY J.M., ROSEN V., CELESTE A.J., et al.
Novel regulators of bone formation : molecular clones and activities.
Science, 1988, 242, 1528-1534.
167. YAMAGUCHI A., et al.
Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation *in vitro*.
J. Cell. Biol., 1991, 113, 3, 681-687.
168. YANG D., CHEN J., JING Z., JIN D.
Platelet-derived growth factor (PDGF)-AA : a self-imposed cytokine in the proliferation of human fetal osteoblasts.
Cytokine, 2000, 12, 8, 1271-1274.
169. YOUNAI S., VENTERS G., VU S., et al.
Role of growth factors in scar contraction : an *in vitro* analysis.
Ann. Plast. Surg., 1996, 36, 5, 485-501.
170. ZECHNER W., TANGL S., TEPPER G., et al.
Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants : a histologic and histomorphometric study in minipigs.
Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 2003, 18, 15-22.



FACULTE D'ODONTOLOGIE

Jury : Président : JP LOUIS – Professeur des Universités
 Juges : J. PENAUD – Maître de Conférences des Universités
 J. SCHOUVER – Maître de Conférences des Universités
 D. PONGAS – Assistant Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

présentée par: Mademoiselle JANEL Cécile, Jeanne, Monique

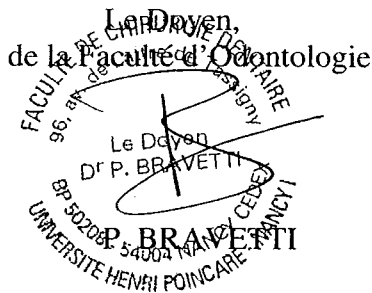
né(e) à: CAEN (Calvados)

le 28 Juillet 1981

et ayant pour titre : «**Apports des techniques biologiques en chirurgie implantaire : le rôle des facteurs de croissance.**»

Le Président du jury,

JP LOUIS

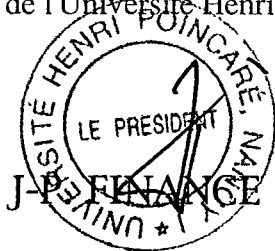


Autorise à soutenir et imprimer la thèse

2830

NANCY, le 3.9.2007

Le Président de l'Université Henri Poincaré, Nancy-1



JANEL Cécile - Apport des techniques biologiques en chirurgie implantaire : le rôle des facteurs de croissance.

Nancy 2007 : 237f. : 40 ill.

Th. : Chir-Dent. : NANCY-1 : 2007

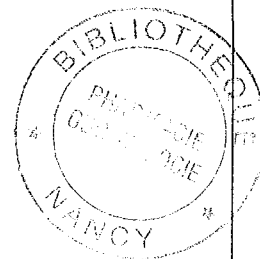
MOTS CLES :

Implantologie

Facteurs de croissance

rhBMP-2

Concentrés plaquettaires



Les implants endo-osseux représentent à l'heure actuelle une approche thérapeutique des plus intéressantes en dentisterie mais leur mise en place est souvent compromise par une quantité insuffisante d'os dans la zone où ils doivent être implantés. Dans de telles situations, il est nécessaire d'accroître chirurgicalement le volume osseux disponible avant la mise en place des implants.

Ces dernières années, les avancées dans la connaissance du fonctionnement des facteurs de croissance ont poussé les chercheurs à leur trouver des applications cliniques en implantologie.

Le but de notre étude est de déterminer si l'utilisation des facteurs de croissance dans les procédures d'augmentation osseuse permet d'améliorer la régénération osseuse et l'ostéointégration des implants dans l'os nouvellement formé.

Après quelques rappels sur la cicatrisation osseuse et l'ostéointégration, notre travail s'intéresse aux différents facteurs de croissance impliqués dans la régénération osseuse. Puis, nous nous attardons sur deux applications cliniques des facteurs de croissance en implantologie : la rhBMP-2 et les concentrés plaquettaires. En nous basant sur les études animales et humaines portant sur ces deux applications, nous analysons leurs effets sur la régénération osseuse et l'ostéointégration des implants.

Nous concluons sur l'avenir des facteurs de croissance en chirurgie implantaire, qui paraît très prometteur, mais aussi sur la nécessité de réaliser des études plus poussées et sur un plus long terme avant d'envisager une utilisation clinique de routine de ces agents biologiques.

JURY :

Président :	Monsieur J-P. LOUIS	Professeur des Universités
Juge :	<u>Monsieur J. PENAUD</u>	Maître de Conférences des Universités
Juge :	Monsieur J. SCHOUVER	Maître de Conférences des Universités
Juge :	Monsieur D. PONGAS	Assistant hospitalier universitaire

Adresse de l'auteur : JANEL Cécile
5, rue du 8 Mai 1945
93260 LES LILAS

JANEL Cécile - Apport des techniques biologiques en chirurgie implantaire : le rôle des facteurs de croissance.

Nancy 2007 : 237f. : 40 ill.

Th. : Chir-Dent. : NANCY-1 : 2007

MOTS CLES :

Implantologie

Facteurs de croissance

rhBMP-2

Concentrés plaquettaires

Les implants endo-osseux représentent à l'heure actuelle une approche thérapeutique des plus intéressantes en dentisterie mais leur mise en place est souvent compromise par une quantité insuffisante d'os dans la zone où ils doivent être implantés. Dans de telles situations, il est nécessaire d'accroître chirurgicalement le volume osseux disponible avant la mise en place des implants.

Ces dernières années, les avancées dans la connaissance du fonctionnement des facteurs de croissance ont poussé les chercheurs à leur trouver des applications cliniques en implantologie.

Le but de notre étude est de déterminer si l'utilisation des facteurs de croissance dans les procédures d'augmentation osseuse permet d'améliorer la régénération osseuse et l'ostéointégration des implants dans l'os nouvellement formé.

Après quelques rappels sur la cicatrisation osseuse et l'ostéointégration, notre travail s'intéresse aux différents facteurs de croissance impliqués dans la régénération osseuse. Puis, nous nous attardons sur deux applications cliniques des facteurs de croissance en implantologie : la rhBMP-2 et les concentrés plaquettaires. En nous basant sur les études animales et humaines portant sur ces deux applications, nous analysons leurs effets sur la régénération osseuse et l'ostéointégration des implants.

Nous concluons sur l'avenir des facteurs de croissance en chirurgie implantaire, qui paraît très prometteur, mais aussi sur la nécessité de réaliser des études plus poussées et sur un plus long terme avant d'envisager une utilisation clinique de routine de ces agents biologiques.

JURY :

Président : Monsieur J-P. LOUIS

Professeur des Universités

Juge : Monsieur J. PENAUD

Maître de Conférences des Universités

Juge : Monsieur J. SCHOUVER

Maître de Conférences des Universités

Juge : Monsieur D. PONGAS

Assistant hospitalier universitaire

Adresse de l'auteur : JANEL Cécile

5, rue du 8 Mai 1945

93260 LES LILAS