

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - PAUL SABATIER

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2015

Thèse n° 2015-TOU3-3056

THÈSE

pour le

DIPLÔME DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement

par

Pierre AUBRY

le 07 Juillet 2015

CRITÈRES DE CHOIX DU MATÉRIAU DE SUBSTITUTION OSSEUSE EN RÉGÉNÉRATION OSSEUSE

Directeur de thèse : Dr Bruno COURTOIS

Co-directeur de thèse : Dr Arnaud L'HOMME

Jury :

Président :

1^{er} assesseur :

2^{ème} assesseur :

3^{ème} assesseur :

Professeur Damien DURAN

Docteur Bruno COURTOIS

Docteur Sabine JONJOT

Docteur Arnaud L'HOMME



➔ DIRECTION

ADMINISTRATEUR PROVISOIRE

Mr Hugues CHAP

ASSESEURS DU DOYEN

• ENSEIGNANTS :

Mr CHAMPION Jean
Mr HAMEL Olivier
Mr POMAR Philippe

• PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme GRIMOUD Anne-Marie

• ÉTUDIANT :

Mr HAURET-CLOS Mathieu

CHARGÉS DE MISSION

Mr PALOUDIER Gérard
Mr AUTHER Alain

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme MORICE Marie-Christine

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr LAGARRIGUE Jean +
Mr LODTER Jean-Philippe
Mr PALOUDIER Gérard
Mr SOULET Henri

➔ ÉMÉRITAT

Mme GRÉGOIRE Geneviève
Mr PALOUDIER Gérard

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Professeur d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

Mr VAYSSE

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mr VAYSSE

Mme DARIES, Mr MARTY

Mr DOMINÉ

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

Mr BARON

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :

Professeur d'Université :

Maître de Conférences :

Assistant :

Chargés d'Enseignement :

Mr HAMEL

Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Mlle BARON

Mr DURAND, Mr PARAYRE

57.01 PARODONTOLOGIE

Chef de la sous-section : **Mr BARTHET**
Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN
Assistants : Mr MOURGUES, Mme VINEL
Chargés d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

Chef de la sous-section : **Mr CAMPAN**
Professeur d'Université : Mr DURAN
Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY
Assistants : Mme BOULANGER, Mme CROS, Mr EL KESRI
Chargés d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE

Chef de la sous-section : **Mr KÉMOUN**
Professeurs d'Université : Mme DUFFAUT
Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr KEMOUN, Mr POULET
Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mme PESUDO, Mme SOUBIELLE
Chargés d'Enseignement : Mr BLASCO-BAQUE, Mr SIGNAT, Mme VALERA

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Chef de la sous-section : **Mr GUIGNES**
Maîtres de Conférences : Mr DIEMER, Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
Assistants : Mr ARCAUTE, Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DEDIEU, Mme DUEYMES, Mr MICHETTI
Chargés d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)

Chef de la sous-section : **Mr CHAMPION**
Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR
Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS
Assistants : Mr CHABRERON, Mr GALIBOURG, Mr HOBEILAH, Mr KNAFO, Mme SELVA
Chargés d'Enseignement : Mr BOGHANIM, Mr DESTRUHAUT, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mr POGEANT, Mr RAYNALDY, Mr GINESTE

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Chef de la sous-section : **Mme JONIOT**
Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE
Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr NASR
Assistants : Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT
Chargés d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mr ETIENNE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

*L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891).*

Mise à jour au 1^{er} avril 2015

Remerciements :

À mes parents,

sans qui ce travail ne serait pas ce qu'il est aujourd'hui, merci pour toutes ces corrections et ces remarques.

Vous avez cru en moi, accepté mes choix parfois difficiles et m'avez supporté pendant toutes ces longues années d'études, je vous en remercie. Merci pour votre amour, votre confiance et pour tout ce que vous m'apportez. J'espère que vous serez fier de moi.

À ma Mamy Jeanne et à ma Mamy Dédée,

pour votre bienveillance et ces moments de fête en Alsace.

À mes grands-pères,

Vous n'êtes plus là mais je pense à vous.

À mon frère Luc,

toujours en vadrouille à l'autre bout du monde, HFGL frerot !

À mes sœurs Laure et Claire,

pour tous ces petits instants que l'on passe encore (presque) tous ensemble : les débats à table et les chamailleries, les journées à la piscine, tes histoires obstétriques dégueux Laure, le choix du film (bientôt Claire !)...

C'est ça notre famille.

Au reste de la famille, qui est loin mais que je n'oublie pas.

À Pascal,

pour ces heures sans fin passées au téléphone, les plans de traitements foireux et les doutes mais aussi la photo, les fou-rires et tous les autres grands moments. Merci pour cette amitié sincère mais très prenante !

À mon binôme Arthur,

pour ces années partagées en clinique et en cours, les joies et les galères des débutants. Et plein de bonheur pour la suite avec Eva.

À Antoine (Gym 17h ?) et à tous les amis de la promo, merci à vous tous pour ces bons moments passés en cours et puis, soyons francs, surtout pour ces soirées inoubliables.

Au docteur Hélène Couret,

pour m'avoir accepté dans son cabinet, pour ses conseils sur des plans de traitement pas toujours faciles. Merci de me donner l'opportunité de travailler dans un excellent cabinet.

Enfin, à **Jérémy Ziouche,** qui nous a malheureusement quittés trop tôt.

À notre président du jury :

M. le Professeur DURAN Damien

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en Sciences Odontologiques,
- Habilitation à diriger des recherches (H.D.R.),
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques,
- Expert près de la Cour d'Appel de Toulouse.

*Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de présider notre jury de thèse.
Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre aide au cours
des vacations cliniques de Rangueil.*

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

À notre directeur de thèse :

Monsieur le Docteur COURTOIS Bruno

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme d'Études Supérieures en Chirurgie Buccale,
- D.E.A. Rayonnement et Imagerie en Médecine,
- CES Odontologie Chirurgicale,
- CES de Prothèse Dentaire, option : Prothèse maxillo-faciale,
- Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

*Nous vous remercions très chaleureusement de nous faire l'honneur de
diriger notre thèse.*

*Votre expérience et votre enseignement pendant toutes ces années ont
contribué à développer notre goût pour la chirurgie orale.*

*À travers ce travail, nous voulons vous témoigner notre très sincère
gratitude, ainsi que notre plus grand respect.*

À notre jury de thèse :

Madame le Docteur JONJOT Sabine

- Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,
- Responsable de la sous-section « Sciences Anatomiques et physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie »,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur d'Etat en Odontologie,
- Habilitation à diriger des recherches (HDR),
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir spontanément accepté
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous tenons à vous remercier pour la qualité de votre enseignement
imprégné de votre expérience et pour le soutien dont vous avez fait
preuve depuis les hésitations du concours de médecine.*

*Veuillez trouver dans cette thèse l'assurance et le témoignage de toute
la gratitude et de l'amitié que nous portons à votre égard.*

À notre co-directeur de thèse :

Monsieur le Docteur L'HOMME Arnaud

- Chargé d'Enseignement à la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,
- Ex-Assistant hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- D.E.A. "Bio-morphologie quantitative - variabilité de la forme humaine",
- Diplôme d'Études Supérieures de Chirurgie Buccale,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

*C'est un grand honneur que d'avoir été sous votre direction pour la
réalisation de cette thèse.*

*Nous vous sommes particulièrement reconnaissants pour votre
disponibilité et vos qualités humaines tout au long de notre cursus et
de ce travail.*

*Vos connaissances très poussées, votre démarche pédagogique et votre
expérience clinique nous ont marqués pendant ces cours optionnels,
elles nous guident aujourd'hui dans l'exercice de notre métier et nous
poussent à nous améliorer chaque jour.*

*Voyez en cette thèse l'expression de nos remerciements les plus
sincères et de notre profonde considération.*

Sommaire

Introduction	8
1. Physiologie osseuse	9
1.1. <i>L'os autogène</i>	9
1.2. <i>Organisation de l'os</i>	10
1.2.1. Aspect microscopique	10
1.2.1.1. Tissu osseux non lamellaire ou primaire	10
1.2.1.2. Tissu osseux lamellaire ou secondaire	10
1.2.1.3. Tissu osseux primaire à fibres parallèles	11
1.2.2. Aspect macroscopique	11
1.2.2.1. Os cortical	12
1.2.2.2. Os trabéculaire	13
1.2.2.3. Le périoste	13
1.2.2.4. L'endoste	14
1.3. <i>Histologie de l'os</i>	14
1.3.1. La matrice osseuse	14
1.3.1.1. Matrice extracellulaire inorganique ou minérale	14
1.3.1.2. Matrice extracellulaire organique	15
1.3.1.2.1. Protéines collagéniques	16
1.3.1.2.2. Protéines non collagéniques	18
1.3.2. Les cellules de l'os	21
1.3.2.1. Ostéoblastes	21
1.3.2.2. Ostéocytes	23
1.3.2.3. Cellules bordantes	24
1.3.2.4. Ostéoclastes	24
1.3.2.5. Cellules souches mésenchymateuses (CSM)	26
1.4. <i>Formation, remodelage et cicatrisation</i>	27
1.4.1. Formation et remodelage	27
1.4.2. Cicatrisation	28
1.4.3. Phases de la cicatrisation lors d'une autogreffe	30
1.4.3.1. Greffe de tissu osseux autogène ou autogreffe	30
1.4.3.2. Cas de l'os spongieux	31
1.4.3.3. Cas de l'os cortical	31

2. Caractéristiques idéales d'un substitut osseux	33
2.1. <i>Caractéristiques biologiques</i>	36
2.1.1. Bioactivité	36
2.1.1.1. Ostéoconduction	37
2.1.1.2. Ostéoinduction	43
2.1.1.3. Ostéogenèse	47
2.1.1.4. Intérêt des mélanges de biomatériaux et combinaisons des bioactivités	47
2.1.2. (Bio-)Résorbabilité et taux de résorption	48
2.1.3. Biocompatibilité : l'acceptation du matériau par l'hôte	56
2.1.3.1. Immunogénicité ou antigénicité	58
2.1.3.2. Non-infectiosité, non toxicité	59
2.2. <i>Caractéristiques physiques et chimiques</i>	60
2.2.1. Porosité	62
2.2.2. État de surface	67
2.2.3. Résistance à l'environnement	69
2.3. <i>Critères subjectifs : coût, présentation du matériau, quantités et ergonomie</i>	74
2.4. <i>Critères industriels</i>	75
3. Les matériaux de substitution osseuse	76
3.1. <i>Description générale des substituts osseux</i>	76
3.2. <i>Classification des substituts osseux</i>	77
3.3. <i>Biomatériaux d'origine naturelle</i>	78
3.3.1. Allogreffes	78
3.3.2. Xéno-greffes	83
3.3.2.1. Os bovin anorganique (<i>Anorganic Bovine Bone</i> ou <i>ABB</i>)	84
3.3.2.2. Hydroxyapatite coralline	86
3.4. <i>Céramiques synthétiques</i>	88
3.4.1. Céramiques à base de sels de calcium : les phosphates de calcium	90
3.4.1.1. Hydroxyapatite (HA)	93
3.4.1.2. Phosphate tricalcique (<i>tricalcium phosphate</i> , ou <i>TCP</i>)	96
3.4.1.3. Céramiques biphasées (<i>Biphasic Calcium Phosphate</i> , ou <i>BCP</i>)	99
3.4.1.4. Ciments phosphocalciques (<i>Calcium phosphate cements</i> , ou <i>CPC</i>)	100
3.4.2. Autres céramiques moins utilisées ou abandonnées	101
3.4.2.1. Nanocristaux d'hydroxyapatite synthétique	101
3.4.2.2. Céramiques à base de carbonate de calcium, ou aragonite	101
3.4.2.3. Céramiques à base de sulfate de calcium	101

3.4.3. À retenir	103
3.5. Verres et vitrocéramiques	104
3.6. Matériaux composites	107
Conclusion	111
Annexe : liste des substituts osseux sur le marché	113
Bibliographie	118

Introduction

Vieillesse de la population, perte précoce de dents, maladie parodontale ou encore traumatisme ou tumeurs sont autant de facteurs qui provoquent une destruction ou une résorption de l'os alvéolaire et posent éventuellement la problématique fonctionnelle et esthétique de l'insuffisance de volume osseux lors d'une réhabilitation prothétique implantaire.

La régénération de l'os s'est donc imposée ces dernières années comme un moyen de restaurer des conditions anatomiques favorables à la pose d'implants ostéointégrés, tant en volume qu'en densité osseuse. Cette thérapeutique restauratrice ne concerne pas uniquement la sphère orofaciale et plusieurs autres spécialités chirurgicales ont recours à la greffe d'os – chirurgie orthopédique, tumorale, neurochirurgie, etc. On estime que plus de deux millions de greffes osseuses sont réalisées annuellement dans le monde. (1)

Aujourd'hui, la référence en termes d'efficacité et de résultats cliniques est l'utilisation de tissus du patient lui-même – autogreffe – pour combler et réparer les défauts ou augmenter les dimensions de l'os. Face aux limites de ce type de greffon (deuxième site opératoire, morbidité du site donneur, résorption variable...), l'utilisation de tissus d'un autre donneur humain vivant ou mort – allogreffe – ou de tissus animaux – xéno greffe – s'est développée. Elles-aussi présentent certains inconvénients dont un risque infectieux et une activité biologique moins complète. (2)

Depuis plusieurs décennies, la recherche s'est donc tournée vers des alternatives synthétiques, avec comme finalité ultime d'arriver à reproduire complètement le tissu osseux naturel dans ses propriétés biologiques, mécaniques, et jusqu'à son organisation structurelle complexe. Au fur et à mesure de l'évolution des techniques et des connaissances sur la physiologie osseuse et la science des matériaux, de nombreux substituts à l'os ont vu le jour. Chacun d'eux propose une solution différente et possède ses propres indications, avantages et inconvénients. (3,4)

Bien que leur utilisation se démocratise (18 à 20% de tous les greffons osseux sont synthétiques), (5) leur complexité croissante et la multiplicité des produits actuellement disponibles sur le marché, combinée au manque d'informations claires et validées posent le problème du choix au praticien, qui n'est pas forcément un spécialiste dans ce domaine des biomatériaux.

Le travail que nous présentons ici a pour but d'éclairer ce parcours décisionnel, en apportant un début de connaissance sur le fonctionnement physiologique de l'os, puis sur les critères théoriques qui feraient d'un matériau naturel ou synthétique un substitut osseux idéal. Enfin, nous présenterons une classification descriptive des différentes familles de biomatériaux de substitution osseuse et de leurs avantages et inconvénients respectifs. Une liste non-exhaustive des spécialités est jointe en annexe.

1. Physiologie osseuse

Ce premier chapitre rappelle les bases de la physiologie et de l'histologie osseuse nécessaires à la compréhension des phénomènes biologiques qui sont mis en œuvre lors de la mise en place et de l'intégration d'un greffon osseux, qu'il soit naturel ou synthétique. Pour pouvoir choisir un matériau de substitution osseuse fonctionnel, il faut en effet comprendre les caractéristiques du tissu osseux autogène, que l'on va remplacer ou réparer.

1.1. L'os autogène (6-12)

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé d'origine mésenchymateuse, dur et rigide, constitué de plusieurs types de cellules spécialisées dispersées dans une matrice osseuse organique calcifiée. Il s'organise avec d'autres tissus, vaisseaux, tissus conjonctifs et moelle osseuse hématopoïétique, pour former des organes complexes, les os, qui s'assemblent en squelette. Ce squelette, qui compte en moyenne 206 os et représente 15 % du poids total de l'organisme, est remodelé en permanence en particulier pour s'adapter à l'environnement. Ainsi, 4 à 10% du squelette sont renouvelés chaque année sans entraver ni la forme ni la résistance des pièces osseuses.

Grâce à la structure microscopique et macroscopique très organisée du tissu osseux, les os sont à la fois légers, élastiques, solides et résistants.

Cette grande résistance, la plus élevée des différents tissus de l'organisme, lui permet de supporter des contraintes de force élevées, conférant à l'os son rôle principal, mécanique, à travers le soutien des structures corporelles, la mobilité des segments articulaires et la locomotion.

Property	Cortical Bone	Trabecular Bone
Compressive Strength (MPa)	100 - 230	2-12
Flexural, tensile strength (MPa)	50 - 180	10-20
Strain to failure (%)	1 - 3	5-7
Fracture toughness (MPa.m ^{1/2})	2 - 12	-
Young's modulus (GPa)	7- 30	0.5 - 0.05
Density	1.8 - 2.2	0.3 - 1.9

Fig. 1 : Propriétés mécaniques de l'os cortical et trabéculaire.

Mais les os possèdent aussi d'autres fonctions :

- la protection des organes vitaux au niveau du crâne (système nerveux central) et du thorax.
- le support de la dentition, nécessaire à la mastication et à l'alimentation.
- l'hématopoïèse : grâce à la présence au sein de leurs espaces médullaires de la moelle osseuse hématopoïétique dont les cellules souches sont à l'origine des 3 lignées de globules du sang, et de cellules-souches multipotentes susceptibles de se différencier en différentes lignées cellulaires (fibroblastes, chondrocytes, ostéoblastes, adipocytes...).
- une fonction métabolique : l'os stocke 99 % du calcium et 90 % du phosphore de l'organisme. Tissu dynamique, il est constamment remodelé, entraînant la libération ou le stockage de sels minéraux (calcium, phosphore, magnésium, sodium) et assurant le contrôle du métabolisme phosphocalcique et le maintien du pH.

Type	Résistance à la rupture (Mpa)	Module d'élasticité (Gpa)
Os compact (cortical)	60 (cisaillement) 200 (compression)	30 (longitudinal) 17 (radial)
Os spongieux (trabéculaire)	51-237	6-22

Fig. 2 : Propriétés mécaniques de l'os.

1.2. Organisation de l'os (6-13)

1.2.1. Aspect microscopique

Selon Buser, trois types de microstructures osseuses sont différenciés au microscope selon l'organisation de leur réseau de collagène et de substance ostéoïde : l'os primaire non lamellaire, l'os secondaire lamellaire et un dernier type intermédiaire d'os primaire à fibres parallèles (« parallel fibered bone »).

1.2.1.1. Tissu osseux non lamellaire ou primaire

Encore appelé tissu osseux réticulaire ou fibreux (le « woven-bone » anglais), ce tissu minéralisé présente des fibres de collagène entrecroisées orientées en faisceaux disposés dans toutes les directions de l'espace, formant un réseau lâche et irrégulier. C'est un os immature, il se caractérise par une teneur en cellules élevée et un métabolisme intense. Les lamelles osseuses caractéristiques sont absentes, les ostéocytes sont plus volumineux et nombreux que dans le tissu lamellaire et la minéralisation y est plus faible.

Ce tissu primaire a des propriétés mécaniques faibles ; il est présent initialement dans les os en croissance du fœtus, mais réapparaît partout où du tissu osseux doit être construit très rapidement : dans les cals osseux lors de la réparation d'une fracture, ou encore dans les ostéosarcomes où le tissu osseux est formé sans structure. D'existence temporaire, il est ensuite remplacé par de l'os adulte durant le remodelage.

1.2.1.2. Tissu osseux lamellaire ou secondaire

Cet os adulte, mature ou « Haversien » apparaît graduellement par remplacement du tissu osseux immature et nécessite beaucoup plus de temps pour se former. Sa structure précise et complexe s'oriente en fonction du rôle de l'os et des forces qui s'exercent sur lui.

Elle est caractérisée par une disposition régulière des fibres de collagène orientées parallèlement en « lamelles » osseuses concentriques superposées. Parallèles entre elles dans une même lamelle, les fibres sont perpendiculaires à celles des lamelles immédiatement adjacentes, rappelant une construction en « contreplaqué ».

Dans l'os cortical, ces lamelles s'organisent en système de Havers, avec des lamelles concentriques réunies autour d'un espace central où passent les vaisseaux sanguins. Les ostéocytes sont moins nombreux dans ce tissu mais il est plus minéralisé que le tissu osseux non lamellaire et possède des caractéristiques mécaniques bien plus élevées que le tissu primaire.

On le retrouve dans tous les tissus osseux adultes physiologiques où il remplace progressivement le tissu osseux primaire et l'ancien tissu secondaire : pratiquement 100% du squelette de l'adulte est composé d'os haversien.

1.2.1.3. Tissu osseux primaire à fibres parallèles

C'est un type d'os déposé rapidement dans les tous premiers stades de la formation de l'os mature et dans l'apposition osseuse endostée et périostée.

Il présente une structure intermédiaire, entre os primaire et os secondaire : ses fibres de collagène sont parallèles entre elles et à la surface de l'os, mais ne s'organisent pas en lamelles osseuses comme dans l'os Haversien.

Il présente des caractéristiques physiques assez semblables à celles de l'os non lamellaire.

1.2.2. Aspect macroscopique

Le squelette d'un homme adulte résulte de la combinaison en diverses proportions d'os cortical ou compact et d'os trabéculaire ou spongieux en fonction du type d'os, de la région anatomique et des forces qui s'y exercent. En effet, selon la loi de Wolff, puis le concept de « mechanostat », l'os se remodèle naturellement pour s'adapter à son environnement biomécanique, en particulier par une adaptation des volumes et des proportions des types osseux selon les forces de tension, compression, flexion, torsion et cisaillement.

Cependant ces types d'os sont tous deux formés à partir d'os lamellaire ou haversien. La différence se situe uniquement au niveau de l'organisation, de la densité et de l'arrangement des lamelles osseuses les composant : l'os compact est organisé en un tissu compact d'unités structurales de base, les systèmes de Havers ou ostéons, tandis que l'os spongieux est constitué d'ostéons dispersés au milieu de lamelles non concentriques parallèles aux surfaces des travées osseuses qui le composent.

Cette inhomogénéité structurale entre les deux types d'os reflète la différence de fonctions entre ces deux types d'os : l'os cortical procure les fonctions de soutien et de protection contre les stress mécaniques au tissu osseux, et l'os spongieux lui apporte ses fonctions métaboliques.

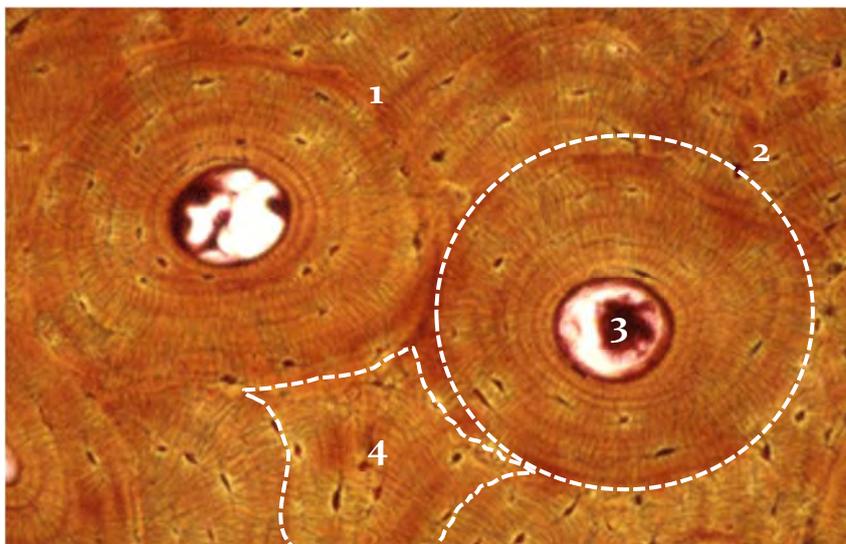


Fig. 3 : Ostéons secondaires :
 1- ligne cimentante
 2- ostéon
 3- canal de Havers
 4- système interstitiel de lamelles.

1.2.2.1. Os cortical

L'« os compact » est minéralisé à 95% et représente jusqu'à 80% du poids du squelette. C'est un os très dense qui ne présente que 5 à 30% de porosité.

Il est constitué principalement de lamelles osseuses serrées les unes contre les autres et organisées en une structure unitaire circulaire de base appelée « **système de Havers** » ou ostéons.

D'un diamètre de 100 à 400 μm , un **ostéon** (ou ostéone) est une structure cylindrique où plusieurs lamelles osseuses (5 à 20) se disposent concentriquement autour d'un canal longitudinal, le canal de Havers.

Ce canal, nécessaire à la survie des cellules de l'ostéon, est en contact avec la cavité médullaire et est tapissé par l'endoste ; il contient des petits vaisseaux, des cellules du tissu conjonctif ainsi que des fibres nerveuses isolées. Toujours dans le but de maintenir des apports nutritionnels, tous les ostéocytes d'un ostéon sont reliés entre eux par leurs canalicules.

Un ostéon est délimité pour sa paroi externe par la ligne cémentante, qui le sépare des autres ostéons et du **système interstitiel de lamelles**, qui sont en réalité des restes d'ostéons d'une précédente génération plus ou moins résorbés.

Près du périoste et de l'endoste, les lamelles des ostéons ne sont plus concentriques mais longent la surface. On parle ici du système fondamental externe et interne.

Enfin, quelques canaux transversaux, les canaux de Volkmann, traversent les ostéons perpendiculairement à leur grand axe. Ils assurent la vascularisation et la nutrition des systèmes de Havers.

On retrouve ce type d'os à la périphérie des os et autour des cavités médullaires contenant la moelle osseuse et l'os trabéculaire. Il forme la paroi épaisse de la diaphyse des os longs et l'enveloppe extérieure beaucoup plus fine des os courts et des os plats, comme en particulier, les os maxillaire et mandibulaire.

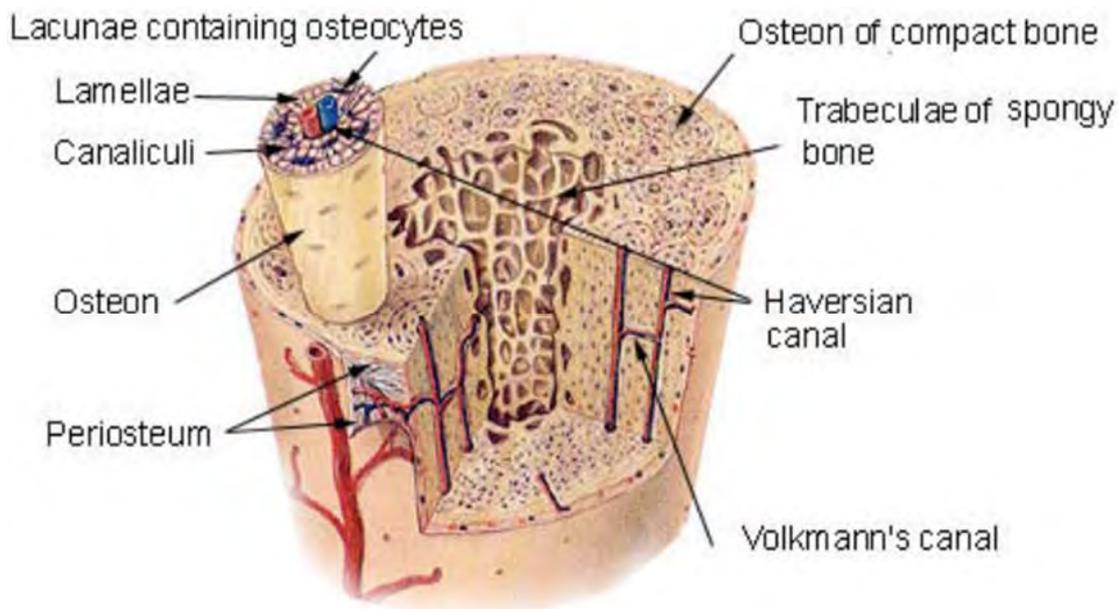


Fig. 4 : Structure macroscopique organisée en os cortical et spongieux. L'os cortical est composé d'ostéons, de systèmes de Havers et de vaisseaux sanguins.

1.2.2.2. Os trabéculaire

L'« os spongieux » présente 30 à 90% de porosité. Très peu dense, il occupe le centre des espaces délimités par l'os cortical.

On le retrouve sous la forme d'un réseau tridimensionnel de travées osseuses, ou trabécules, ramifiées et anastomosées de 0.1 à 0.5 mm d'épaisseur. Ces travées osseuses se forment selon la direction des forces exercées sur l'os et deviennent parallèles aux exigences de pression ou de flexion. Cet agencement apporte une bonne robustesse mécanique en économisant le poids et le matériel osseux.

De plus, ces trabécules délimitent des cavités plus ou moins régulières où on retrouve la moelle osseuse constituée d'adipocytes, de vaisseaux sanguins, de cellules souches mésenchymateuses... Cette moelle osseuse, rouge, est dite hématopoïétique car c'est elle qui fabrique activement les éléments figurés du sang, mais devient avec l'âge de la moelle osseuse jaune, zone de stockage lipidique.

Les travées de l'os spongieux sont, elles-aussi, composées d'unités structurales, les ostéons, séparées par des lignes cémentantes au milieu du système interstitiel, ce qui reflète le remodelage actif de ce type d'os.

On retrouve toujours ce type d'os entouré d'os cortical : en faible quantité au centre de la diaphyse des os longs, mais il forme surtout la majeure partie des métaphyses et épiphyses de ces os où il sert à absorber les contraintes mécaniques, et dans les os courts et plats tel le diploé crânien compris entre les lames périphériques d'os cortical.

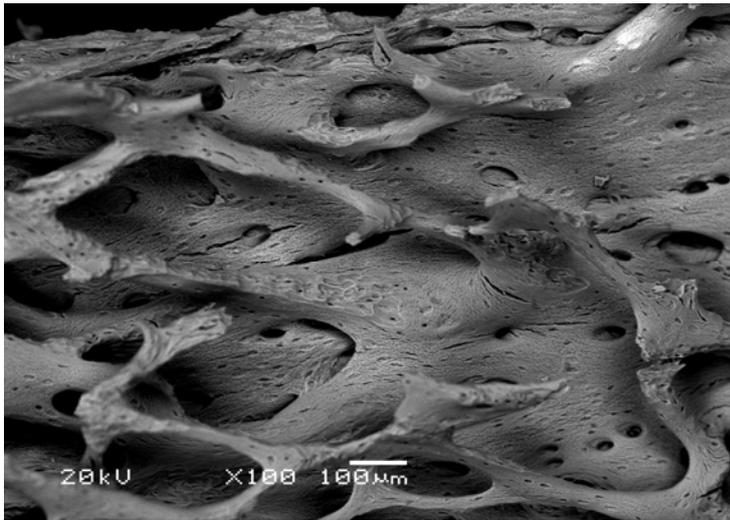


Fig. 5 : Image en microscopie électronique à balayage d'os trabéculaire déprotéinisé, à grossissement x100.

1.2.2.3. Le périoste

C'est le tissu conjonctif qui recouvre la surface externe de la plupart des os du corps. Il sert de zone de transition entre l'os cortical et les tissus mous, musculaires ou tendineux. On le divise histologiquement en deux couches distinctes :

- la couche la plus externe, dite « fibro-élastique », est résistante et composée de collagène, de fibres élastiques et de nombreux fibroblastes.
- la couche interne « cambiale », au contact direct de l'os, contient de nombreux vaisseaux sanguins, des fibroblastes et un réseau dense de fibres de collagène, ou « fibres de Sharpey », qui s'ancrent dans l'os pour lier le périoste au tissu osseux. Elle contient enfin des cellules souches mésenchymateuses, des cellules ostéoprogénitrices et des préostéoblastes qui peuvent s'activer lors d'une réparation osseuse ou d'une croissance appositionnelle.

1.2.2.4. L'endoste

C'est le pendant interne du périoste. Il se présente sous la forme d'une fine membrane qui tapisse toute la face interne de l'os cortical et les parois des cavités de l'os spongieux. Il est constitué d'une couche unique de cellules ostéoprogénitrices, donnant naissance aux ostéoblastes, et d'ostéoclastes.

1.3. Histologie de l'os

L'os est un tissu spécialisé composé de plusieurs types de cellules osseuses organisées et disséminées dans une matrice extracellulaire organique, renforcée par des dépôts de sels de calcium.

1.3.1. La matrice osseuse

La fonction principale de la matrice extracellulaire est d'apporter ses propriétés biomécaniques et biochimiques au tissu osseux.

Elle est composée d'une partie organique et d'une phase minérale, représentant environ 65 et 25% du poids de tissu osseux ; le reste (10%) étant de l'eau.

1.3.1.1. Matrice extracellulaire inorganique ou minérale (6-12)

La matrice minérale de l'os a deux rôles principaux :

- lui donner sa dureté et sa rigidité permettant à l'os de supporter les contraintes mécaniques qui s'exercent sur lui pendant la vie,
- constituer un réservoir d'ions nécessaires à l'homéostasie calcique, phosphorique, etc.

Cette matrice représente 65% du poids sec de l'os. Elle est constituée en majorité par des cristaux d'apatite, formés par l'association de phosphate et de calcium.

Le cristal de phosphate tricalcique hydraté, connu sous son nom usuel d'hydroxyapatite, a pour formule chimique $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, habituellement reformulée en $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ pour bien montrer que l'unité cellulaire du cristal comprend deux entités distinctes.

Cependant au niveau du tissu osseux, ces cristaux ne sont pas purs et jusqu'à 50% de l'hydroxyapatite en volume et 7% en poids sont des formes modifiées par remplacement progressif mais quasiment total du OH^- par des ions fluorure, chlorure, carbonate ou d'autres imperfections. Ce sel de phosphate de calcium cristallise naturellement dans un système hexagonal. Le cristal unitaire d'hydroxyapatite a une forme irrégulière et mesure environ 45 nanomètres de longueur pour 30 de largeur et 2 à 4 d'épaisseur.

Au sein de la matrice minérale osseuse, ces cristaux se déposent sous le contrôle des cellules osseuses et s'associent grâce aux protéines non-collagéniques avec les fibres de collagène de type I. Ils se disposent parallèlement, entre eux mais aussi par rapport au grand axe des fibres de collagène. Cette micro-organisation permet d'apporter une grande résistance mécanique au tissu osseux, en particulier vis-à-vis des forces de compression.

Densité (g/cm^3)	Module d'élasticité (GPa)	Résistance à la compression (MPa)	Résistance à la traction (MPa)	Résistance à la flexion (MPa)
3,05-3,15	80-120	300-900	40-200	100-120

Gpa: gigapascal; MPa: mégapascal.

Fig. 6 : Propriétés physiques de l'hydroxyapatite. (6o)

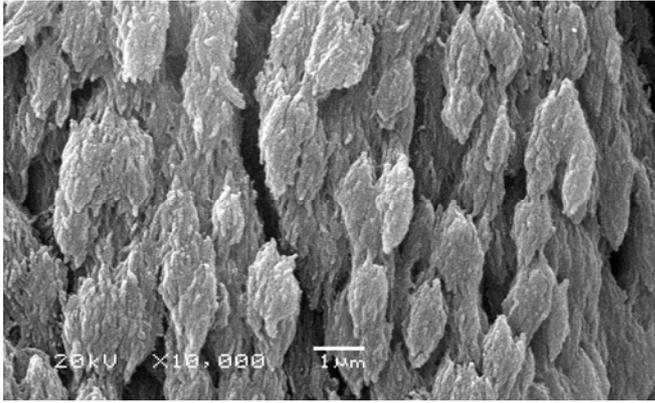


Fig. 7 : Vue en microscopie électronique à balayage des cristaux unitaires d'hydroxyapatite. (Os déprotéinisé de crâne de rat) (X 10 000)

Les cristaux d'hydroxyapatite développent une surface d'échange très importante, de l'ordre de 200m^2 par gramme d'hydroxyapatite, ce qui favorise son association avec les protéines de la matrice organique et les échanges ioniques, lui permettant de remplir son rôle de réservoir d'ions pour l'organisme.

En effet, la phase minérale de l'os contient jusqu'à 99% du calcium ($\approx 1200\text{ g}$), 85% du phosphore ($\approx 600\text{ g}$) et 40 à 60% du sodium et du magnésium. Ces ions y sont stockés ou relargués en fonction des besoins de l'organisme afin de maintenir les concentrations plasmatiques nécessaires à certaines grandes fonctions comme la conduction nerveuse ou la contraction musculaire.

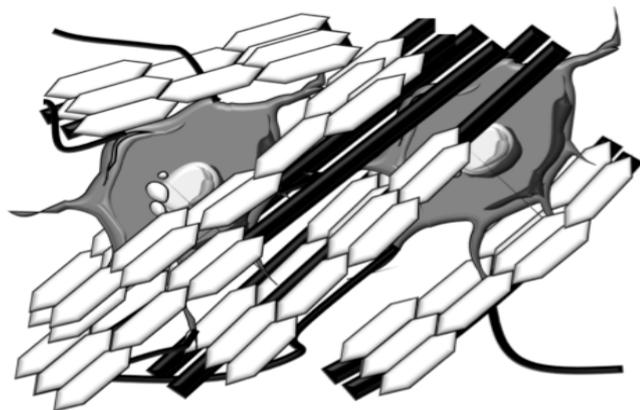


Fig. 8 : Microstructure osseuse : les cristaux d'hydroxyapatite (en blanc) sont alignés sur les fibres de collagène de type I (en noir).

1.3.1.2. Matrice extracellulaire organique (6-12,14-16)

La matrice extracellulaire organique représente 35% du poids sec de l'os. Elle se compose principalement de collagène (90%), majoritairement du collagène de type I, et pour 10% de substance fondamentale contenant des glycoprotéines non collagéniques, des protéoglycanes et de petites protéines non collagéniques comme l'ostéopontine, l'ostéonectine, l'ostéocalcine ou les sialoprotéines osseuses. En raison de cette composition, elle a le même aspect anatomique que la matrice des tissus fibreux denses comme celle des tendons, des ligaments ou des capsules articulaires.

Cette matrice organique donne sa forme à l'os et une partie de sa résistance mécanique, en particulier aux forces de traction grâce aux fibres de collagène.

1.3.1.2.1. Protéines collagéniques

Le collagène est une protéine fibreuse insoluble, retrouvée dans la matrice extracellulaire organique de nombreux tissus conjonctifs. C'est la protéine la plus abondante du règne animal. Elle est retrouvée sous une vingtaine de types de collagène différents, qui partagent une structure moléculaire caractéristique en triple hélice. Cette famille de protéines résistantes et inextensibles va former la charpente, la matrice tridimensionnelle extracellulaire permettant le soutien des tissus, et en particulier donner leur structure à tous les tissus conjonctifs, contribuer à leur stabilité et maintenir leur intégrité structurale. Cependant, seul le collagène présent dans l'os possède la capacité physiologique de se minéraliser.

Dans le tissu osseux, les protéines de la matrice extracellulaire organique sont surtout du collagène de type I (95%), mais on retrouve aussi quelques fibres de collagène de type V (5%) et III.

Le collagène de type V interagit avec les fibrilles de type I pour former des hétérofibrilles et a un rôle dans la régulation de leur diamètre et de leur orientation, tandis que le collagène de type III est généralement retrouvé dans quelques régions anatomiques bien délimitées comme les insertions tendineuses.

Les molécules de collagène de type I (90% des collagènes), II, III, V et XI forment le groupe des collagènes fibrillaires : elles consistent en une longue triple hélice qui s'auto-assemble et s'organise en fibrilles, responsables des propriétés mécaniques du tissu conjonctif.

Chaque molécule de collagène de type I correspond à une glycoprotéine asymétrique composée de 2 chaînes polypeptidiques α_1 et d'une chaîne α_2 , d'environ 1000 acides aminés chacune, qui s'enroulent pour former une triple hélice droite caractéristique de 1,5 nm de diamètre.

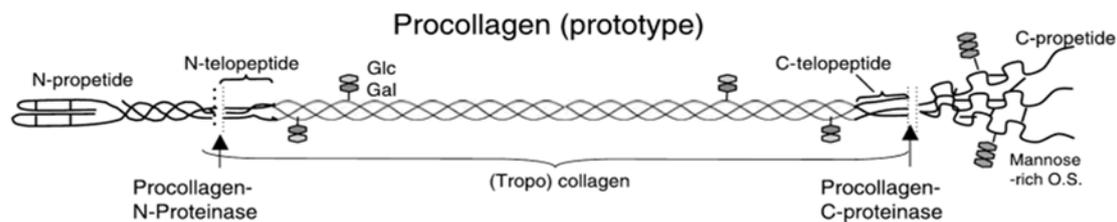
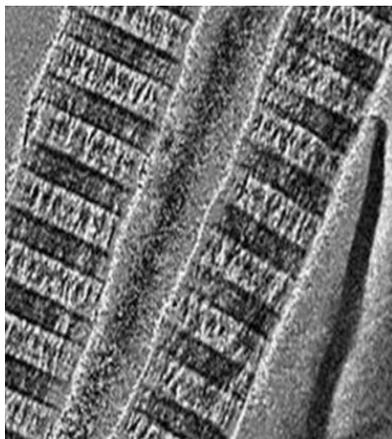


Fig. 9 : Structure schématique du collagène de type I. Les flèches indiquent les sites de coupures du peptide après sécrétion pour donner le collagène de type I mature.

Chaque chaîne α , 1 ou 2, est formée de la répétition de tripeptides de glycine, proline, 4-hydroxyproline et 5-hydroxylysine, mais présentant tous l'acide aminée glycine en première position, suivant le schéma $(\text{Gly-X-Y})_n$.



Ces chaînes sont sécrétées par l'ostéoblaste et s'enroulent dans le réticulum endoplasmique pour former une molécule de procollagène ou collagène immature. Celui-ci subit une maturation lors de son exocytose et les telopeptides terminaux N et C sont excisés par des protéases spécifiques ; les molécules unitaires de collagène mature, ou tropocollagène, de 1050 acides aminés, soit 300 nm de long, s'assemblent alors côte-à-côte grâce à des liaisons hydrogènes entre la glycine et l'hydroxyproline pour former les microfibrilles.

Fig. 11 : Aspect du collagène de type I en microscopie électronique.

Dans une microfibrille, chaque molécule est parallèle au grand axe et recouvre le collagène voisin sur une distance multiple de 67 nm. Ce recouvrement régulier, et l'écart de 40 nm entre chaque tropocollagène d'une même rangée, donne l'aspect strié caractéristique visible en microscopie électronique.

Ces microfibrilles d'environ 50 nm de diamètre peuvent à leur tour s'assembler en fibrilles de 500 nm, puis en fibres de collagène de 1 à 10 μm de diamètre.

Les fibres de collagène restent alors orientées aléatoirement en formant une matrice tridimensionnelle de soutien comme dans la peau, ou s'organisent en un réseau de fibres parallèles denses et résistantes orientées selon les directions des forces comme dans l'os ou les tendons.

Les cristaux d'hydroxyapatite formant la majeure partie de la portion minérale de la matrice extracellulaire se déposent entre ces fibres lors de la minéralisation de celle-ci.

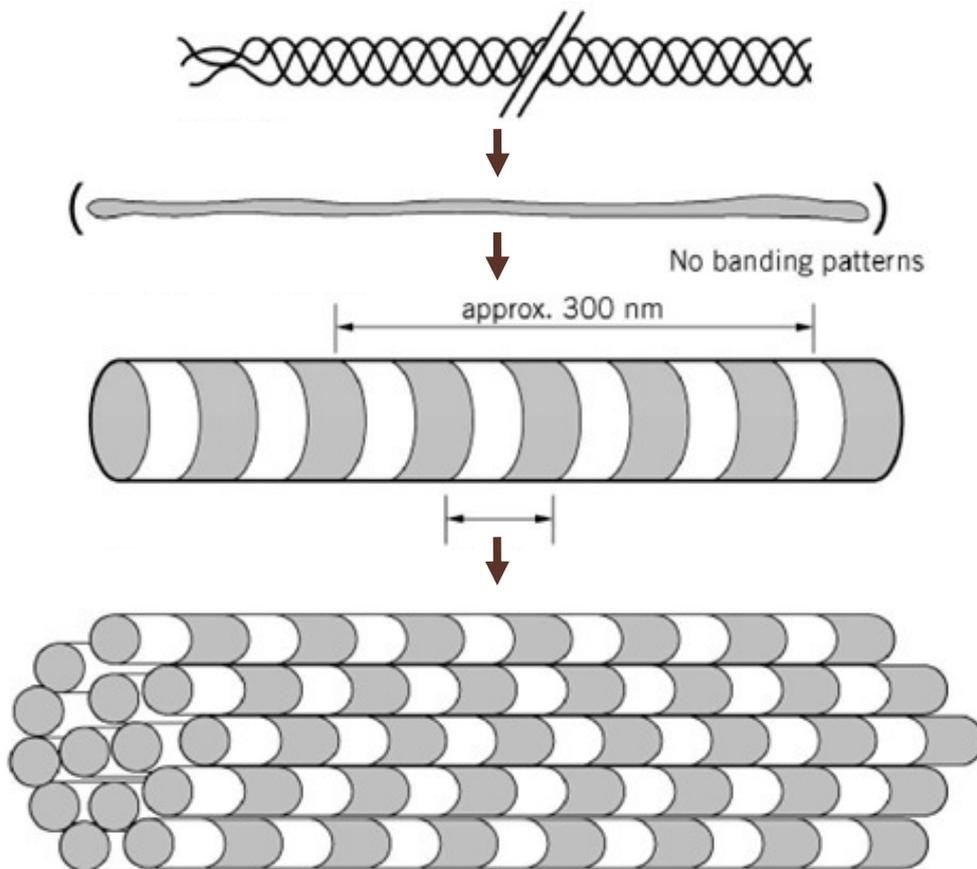


Fig. 10 :
Assemblage du collagène : les molécules de collagène mature ou tropocollagène s'assemblent en microfibrilles, qui s'assemblent à leur tour en fibrilles de collagène, qui s'assemblent à leur tour en fibres de collagène.

1.3.1.2.2. Protéines non collagéniques

La matrice organique osseuse contient une grande variété de protéines en dehors du collagène, prédominant. Malgré leurs quantités bien inférieures à celles des protéines de structure, ces protéines non collagéniques jouent un rôle non négligeable dans la physiologie osseuse. Elles interviennent dans l'organisation de la matrice, jouent le rôle de nucléateurs du dépôt des cristaux d'hydroxyapatite dans la matrice lors de la minéralisation osseuse et modifient le comportement de certaines cellules osseuses.

Voici une liste non exhaustive de certaines des protéines non collagéniques les plus retrouvées dans la matrice organique du tissu osseux. Elle est résumée dans le tableau plus loin (fig. 13).

– Ostéocalcine

C'est l'une des protéines non collagéniques les plus abondantes de la matrice osseuse (15 à 20%). Elle fixe les ions calcium et adhère aux cristaux d'hydroxyapatite, régulant ainsi la nucléation et la croissance des cristaux et stoppant le processus de minéralisation. Elle est également impliquée dans les phénomènes de résorption et le remodelage osseux en favorisant le recrutement et la différenciation des ostéoclastes.

– Biglycane et décorine

Membres de la famille des protéines SLRP (small leucine-rich proteoglycan), ces protéines participent à la mise en place du réseau fibrillaire collagéniques de la matrice osseuse. Elles participent aussi à la minéralisation en régulant la taille, la morphologie et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite. Elles jouent un rôle dans la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, activateur pour le biglycane et inhibiteur pour la décorine.

– Ostéonectine (ou SPARC, secreted protein, acidic, cysteine-rich)

Elle se lie au collagène et aux cristaux d'hydroxyapatite et inhibe la nucléation et la croissance de ces cristaux. Elle régule aussi la prolifération des cellules osseuses et surtout la différenciation, la maturation et la survie des ostéoblastes. Elle maintient donc un remodelage et un renouvellement osseux constant.

– Ostéopontine

Retrouvée dans de très nombreux tissus (os, dentine, muscle, fluides biologiques...), elle constitue un récepteur de la famille des intégrines et favorise l'attachement des cellules osseuses sur le tissu osseux. Elle inhibe aussi la minéralisation osseuse en stoppant la croissance des cristaux d'hydroxyapatite.

– Sialoprotéine osseuse (BSP, bone sialoprotein) :

Très proche de l'ostéopontine, elle initie la formation des cristaux d'hydroxyapatite et se comporte en nucléateur de la minéralisation osseuse.

– Facteurs de croissance et cytokines :

La matrice osseuse constitue un véritable site de stockage pour beaucoup de facteurs de croissance et de cytokines. Ces polypeptides sont synthétisés par de nombreuses cellules, dont les cellules ostéoformatrices lors de la synthèse de la matrice organique. Ils vont contrôler la prolifération, la différenciation et la maturation des cellules osseuses, ainsi que l'activité des cellules osseuses : ostéoblastes et ostéoclastes.

Ces protéines sont responsables de l'effet ostéoinducteur de certains matériaux.

Elles sont emprisonnées à l'intérieur de cette matrice qui devient imperméable lors de sa minéralisation, et relarguées intentionnellement ou passivement lors de la résorption ostéoclastique du tissu : c'est l'origine des propriétés d'ostéoinduction des DBM comme nous le verrons plus tard.

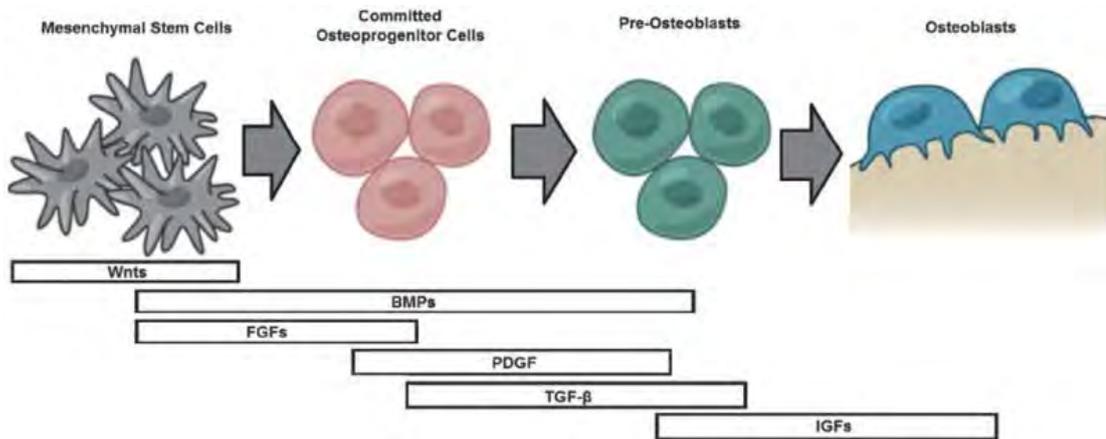


Fig. 12 : Différenciation des cellules ostéoprogénitrices, périodes et durée d'action de certains facteurs de croissance. (170)

On retrouve les :

- facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF) ;
- facteur de croissance transformant- β (TGF- β) ;
- facteur de croissance fibroblastique (FGF) ;
- facteurs de croissance ressemblant à l'insuline (IGF-I et IGF-II) ;
- protéines de la morphogenèse osseuse (BMP) : cette famille, qui regroupe une vingtaine de protéines à ce jour, est impliquée dans la synthèse de l'os et du cartilage. Huit d'entre elles appartiennent à la superfamille des TNF- β : BMP-2 à 9 ;
- interleukines et prostaglandines : en plus de leur rôle dans la prolifération et la différenciation des ostéoblastes (Il-1), elles activent aussi la résorption osseuse par les ostéoclastes (Il-6, 11 et prostaglandines). (16)

Page suivante, fig. 13 : tableau récapitulatif des familles de protéines non collagéniques les plus abondantes de la matrice organique et les fonctions qui leur sont attribuées.

Famille	Molécule	Fonctions (avérées ou probables)
Protéoglycanes, protéines LRRP (Leucine-Rich Repeat Proteins) et SLRP (small leucine-rich proteoglycan), Glycosaminoglycanes	Versican (PG-100)	<i>Capture l'espace destiné à devenir de l'os ?</i>
	Décorine	<i>Se fixe au collagène et régule le diamètre des fibrilles, lie TGF-β et module son activité, inhibe l'attachement des cellules à la fibronectine</i>
	Biglycane	<i>Se fixe au collagène, au TGF-β, déterminant génétique de la masse osseuse</i>
	Fibromoduline	<i>Se fixe au collagène et régule la formation des fibrilles, se lie au TGF-β</i>
	Ostéoglycine (Mimecan)	<i>Se lie au TGF-β</i>
	Ostéoadhérine	<i>Médie l'attachement cellulaire</i>
	Acide hyaluronique (Hyaluronan)	<i>Similaire à Versican, capture l'espace destiné à devenir de l'os</i>
Glycoprotéines	Phosphatase alcaline	<i>Hydrolyse les inhibiteurs de la minéralisation comme les pyrophosphates, transporte Ca^{2+}</i>
	Ostéonectine	<i>Médie le dépôt d'hydroxyapatite, lie les facteurs de croissance, régulateur positif de la formation osseuse</i>
	Tétranelectine	<i>Se lie les plasminogènes, régule la minéralisation de la matrice</i>
	Thrombospondines	<i>Attachement cellulaire, lie l'héparine, les plaquettes, le collagène de type I et V, le fibrinogène... Régulateur négatif de la formation osseuse</i>
	Fibronectine	<i>Se lie aux cellules, la fibrine, l'héparine, la gélatine, le collagène</i>
	Vitronectine	<i>Attachement cellulaire, lie le collagène, le plasminogène, et l'héparine</i>
	Fibrilline	<i>Régule la formation des fibres élastiques</i>
	Ostéopontine	<i>Se lie aux cellules, régule la minéralisation, la prolifération Régulateur de la résorption osseuse</i>
	Sialoprotéine osseuse	<i>Se lie aux cellules, initie la minéralisation</i>
	BAG-75	<i>Lie le Ca^{2+}, attachement cellulaire, régule la résorption osseuse</i>
Protéines sériques	Albumine	<i>Inhibe la croissance cristalline de l'hydroxyapatite</i>
	α 2HS glycoprotéine	<i>Favorise l'endocytose, attire pour les monocytes, Facteur de croissance</i>
Protéines Gla (γ -Carboxy Glutamic Acid-Containing proteins)	Matrix-Gla protéines	<i>Métabolisme du cartilage, régulateur négatif de la minéralisation</i>
	Ostéocalcine	<i>Régule l'activité des ostéoclastes et de leurs précurseurs, marque le tournant entre formation et résorption osseuse</i>
	Protéine S	<i>Son défaut provoque une ostéopénie</i>

1.3.2. Les cellules de l'os (6-12,17-20)

La néoformation osseuse, son remodelage physiologique et sa cicatrisation sont réalisés par 4 différents types de cellules : les ostéoblastes, les cellules bordantes et les ostéoclastes présents autour des surfaces osseuses, et les ostéocytes enchâssés à l'intérieur de la matrice osseuse. Les cellules souches mésenchymateuses pluripotentes et les cellules souches hématopoïétiques CFU-M présentes en grande partie dans la moelle osseuse jouent également un rôle dans le renouvellement des cellules du tissu osseux.



Fig. 14 : Ostéoblaste adhérent sur une matrice synthétique (Guocheng Wang and Zufu Lu, University of Sydney)

1.3.2.1. Ostéoblastes

Ce sont de larges cellules ostéoformatrices cubiques ou cubo-cylindriques situées à la surface externe (périoste) et interne (endoste) du tissu osseux en croissance. Mesurant de 20 à 30 μm , ils forment une couche monocellulaire continue sur ces surfaces et sont reliés entre eux par des jonctions communicantes ; ils communiquent également avec les ostéocytes par leurs prolongements cytoplasmiques.

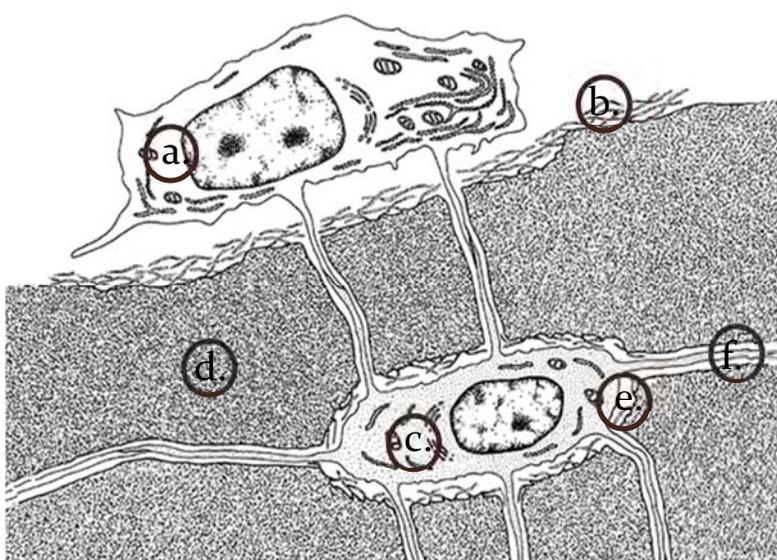


Fig. 15 : Ostéoblaste (a) synthétisant la substance ostéoïde (b), et ostéocyte (c) au sein de la matrice osseuse (d) dans son ostéoplaste (e). Les cellules restent reliées entre-elles par les canalicules (f).

Les ostéoblastes sont issus des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse et du périoste. Leur différenciation débute par un premier stade de pré-ostéoblaste, activé par la TGF- β (transforming growth factor β) et les protéines de morphogénèse osseuse BMP2, BMP4 et BMP7, qui activent la synthèse de collagène de type I d'ostéopontine et de sialoprotéine osseuse.

Le pré-ostéoblaste termine sa différenciation en ostéoblaste sous l'influence d'autres facteurs de transcription. Il perd alors sa faculté à se diviser mais acquiert un potentiel de synthèse protéique important : collagène de type I en grande quantité, ostéocalcine et phosphatase alcaline, nécessaires à la minéralisation de la trame osseuse.

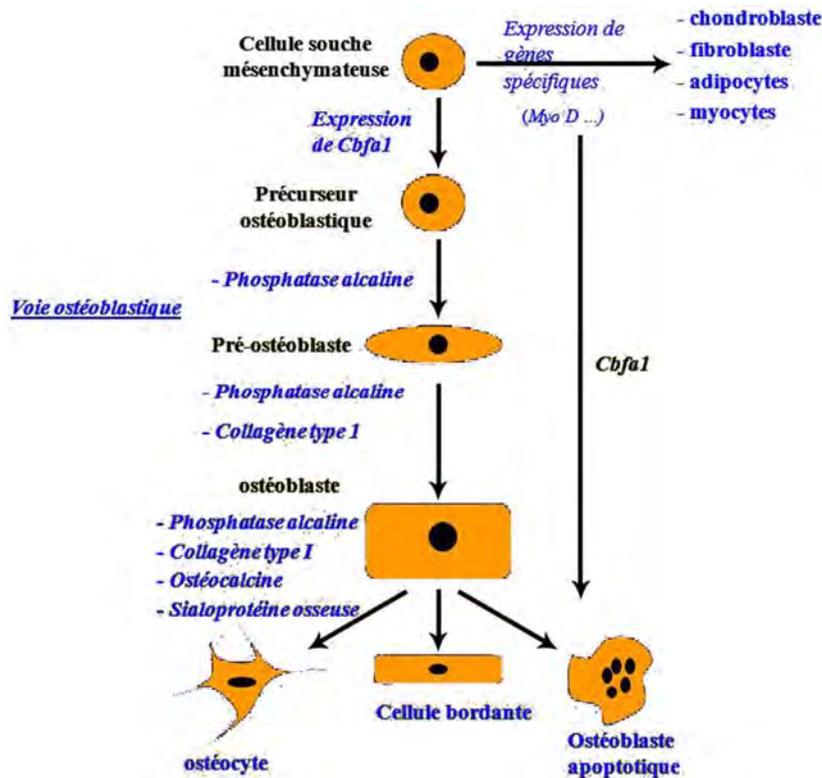


Fig. 16 : Voie de différenciation ostéoblastique.

Polarisés, ils synthétisent les constituants organiques de la matrice osseuse organique, constituée à 90% par du collagène de type I, et apposent cette substance pré-osseuse ou ostéoïde de façon unidirectionnelle sur la surface en contact.

Puis ils assurent la minéralisation de celle-ci, avec la sécrétion de protéines non collagéniques comme l'ostéopontine, l'ostéonectine et la sialoprotéine.

Ces « nucléateurs » déclenchent la formation, entre les fibrilles de collagène de la matrice organique, de cristaux d'hydroxyapatite par combinaison de phosphate et de calcium, amenés sur place par un transfert actif et passif des constituants depuis l'ostéoblaste.

Le dépôt de la matrice extracellulaire organique (substance ostéoïde) se fait généralement de manière polarisée en regard de la surface osseuse préexistante, mais de temps à autre elle devient plus globale et entoure l'ostéoblaste actif, le transformant en ostéocyte inclus.

La minéralisation progressive de la matrice extracellulaire (front de minéralisation) par les cristaux d'hydroxyapatite la rend imperméable aux échanges, et les ostéoblastes établissent préalablement de nombreuses connections entre eux, qui sont conservées sous formes de prolongements cytoplasmiques à l'intérieur de canalicules et qui permettent leur survie dans ce tissu minéralisé.

Les ostéoblastes sont donc responsables de la synthèse, de la mise en place et de la minéralisation de la matrice osseuse.

Ils ont aussi un rôle important dans la régulation du métabolisme osseux, par la sécrétion de facteurs de croissance à activité autocrine (insulin growth factor IGF, platelet-derived growth factor PDGF, Fibroblast growth factors FGF, transforming growth factor TGF- β , protéines de la morphogénèse osseuse BMP), ou paracrine avec la régulation de l'activité des ostéoclastes par sécrétion du RANK-L (ligand du receptor activator of nuclear factor κ B) qui se fixe sur le récepteur RANK des progéniteurs ostéoclastique et déclenche la différenciation en ostéoclastes matures.

Après avoir sécrété la matrice osseuse et initié sa minéralisation, l'ostéoblaste peut évoluer selon 3 voies :

- transformation en ostéocytes en s'entourant complètement de matrice minéralisée (20 à 30% dans l'os trabéculaire),
- mise au repos sous forme de cellules bordantes tapissant les surfaces osseuses (5 à 15%),
- mort par apoptose (65%).

1.3.2.2. Ostéocytes

Dérivant des ostéoblastes après différenciation, ils sont progressivement et passivement incorporés dans la matrice osseuse minéralisée apposée tout autour par eux-mêmes et les ostéoblastes environnants.

Cellules mononuclées elliptiques d'aspect dendritique ou étoilé, les ostéocytes siègent dans des logettes, ostéoplastes, d'où partent des canalicules anastomosés et contenant leurs fins prolongements cytoplasmiques reliés entre eux par des jonctions communicantes. Ce véritable réseau est indispensable à la survie de ces cellules, car la diffusion des nutriments et des déchets métaboliques dans la matrice osseuse minéralisée et imperméable est quasiment impossible. Ce moyen de communication a toutefois des limites et le transport s'effectue sur une distance maximale d'environ 100 μ m, ce qui explique la taille des ostéons de l'os trabéculaire.

La principale fonction des ostéocytes est d'activer le métabolisme osseux, et ainsi d'adapter le tissu osseux aux contraintes mécaniques externes qui s'appliquent sur lui. Agissant comme un mécanorécepteur, il transforme le stress mécanique en signal biochimique, transmis aux cellules environnantes par leurs prolongements cytoplasmiques.

Ce signal va, selon les besoins :

- activer les ostéoblastes voisins, par la sécrétion de la prostaglandine E₂, PGE₂, et inhiber les ostéoclastes par la sécrétion de monoxyde de carbone, NO. Cette voie anabolique stimule la croissance osseuse.
- activer la différenciation des ostéoclastes par la sécrétion de RANK-L, et stimuler leur prolifération par la sécrétion du facteur de stimulation des colonies macrophagiques, M-CSF. Cette voie catabolique active la résorption osseuse ostéoclastique.

Les ostéocytes jouent donc un rôle central dans le remodelage osseux. Ils contribuent également à la régulation du métabolisme minéral, et plus particulièrement à l'homéostasie de la calcémie et de la phosphatémie.

1.3.2.3. Cellules bordantes

Considérées comme le troisième type de cellules de la famille des ostéoblastes, ce sont des cellules allongées et aplaties qui recouvrent toutes les surfaces osseuses qui, à un moment donné, ne sont soumises ni à formation ni à résorption osseuse.

Les cellules bordantes sont en général considérées comme des ostéoblastes au repos, ou inactivés, susceptibles, s'ils sont sollicités, de redevenir actifs.

Elles possèdent donc peu d'organites intra-cytoplasmiques, signe d'une faible activité métabolique et sécrétoire, et restent reliées aux autres cellules par les mêmes jonctions communicantes.

Ces cellules pourraient aussi participer à l'initiation de la résorption osseuse ostéoclasique par leur sécrétion de facteurs activateurs des ostéoclastes, et par leur contraction qui révélerait les plages de matrice osseuse sous-jacente à résorber où viendraient se fixer les ostéoclastes.

1.3.2.4. Ostéoclastes (6,21-24)

Cellules post-mitotiques « ostéorésorbantes », rares (2 à 3 par mm^3), volumineuses (20 à 100 μm de diamètre) et plurinucléées (10-12 à 100 noyaux), elles sont hautement mobiles et capables de se déplacer à la surface des travées osseuses d'un site de résorption à un autre.

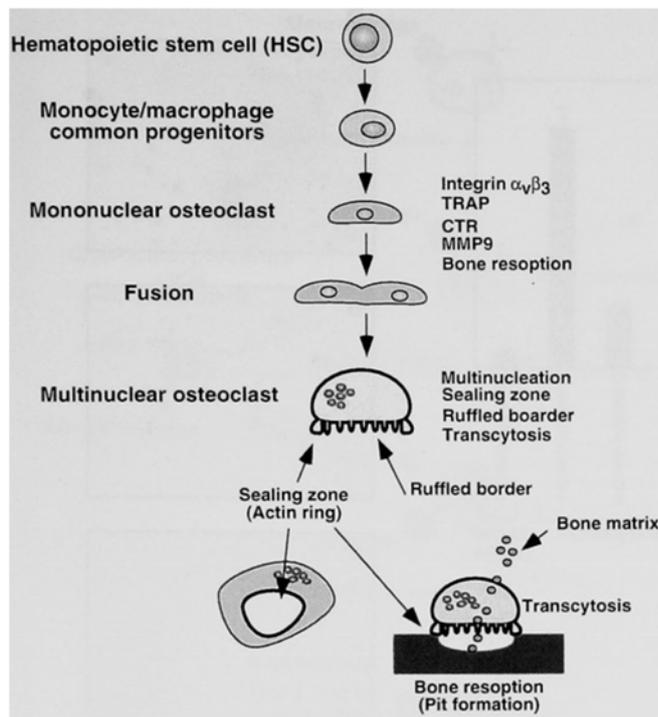


Fig. 17 : Développement des ostéoclastes depuis les cellules souches hématopoïétiques. (23)

Les ostéoclastes sont issus des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, de la rate ou du foie. Sous l'influence du facteur de transcription **PU.1**, ces cellules prolifèrent et se différencient en cellules progénitrices mononucléées (GM-CFU). Celles-ci survivent puis prolifèrent à leur tour sous l'action du facteur de stimulation des colonies macrophagiques ou **M-CSF** (macrophage colony-stimulating factor), produit par les cellules de la moelle et les ostéoblastes. Ces cellules progénitrices donnent alors les lignées cellulaires monocytaires, macrophagiques et pré-ostéoclastes qui se dirigent vers le tissu osseux.

Les pré-ostéoclastes immatures expriment à leur surface membranaire un récepteur activateur du facteur nucléaire κB (receptor activator of nuclear factor- κB) ou **RANK**. Ce récepteur se lie à une cytokine clé

membre de la superfamille des TNF (tumor necrosis factor), présente au niveau de la membrane cellulaire des ostéoblastes ou produite sous forme libre par les cellules immunitaires : le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire κB (receptor activator of nuclear factor- κB ligand) ou **RANK-L**.

La reconnaissance de RANK-L par les pré-ostéoclastes induit une cascade d'évènements à l'intérieur des cellules, et déclenche la fusion de plusieurs pré-ostéoclastes en un ostéoclaste immature à plusieurs noyaux ou polykaryon.

Celui-ci migre et évolue, aboutissant au stade d'ostéoclaste mature fixé sur l'os. Le système activateur ligand-récepteur RANK décrit ici est régulé et modulé par l'ostéoprotégérine ou **OPG**, synthétisée par les ostéoblastes, les cellules stromales, les fibroblastes, les cellules lymphoïdes...

En se liant à RANK-L, l'ostéoprotégérine empêche sa fixation sur les pré-ostéoclastes et leur différenciation. Elle agit donc en tant qu'inhibiteur de la résorption osseuse et la balance entre les concentrations d'OPG et de RANK-L régule la formation des ostéoclastes.

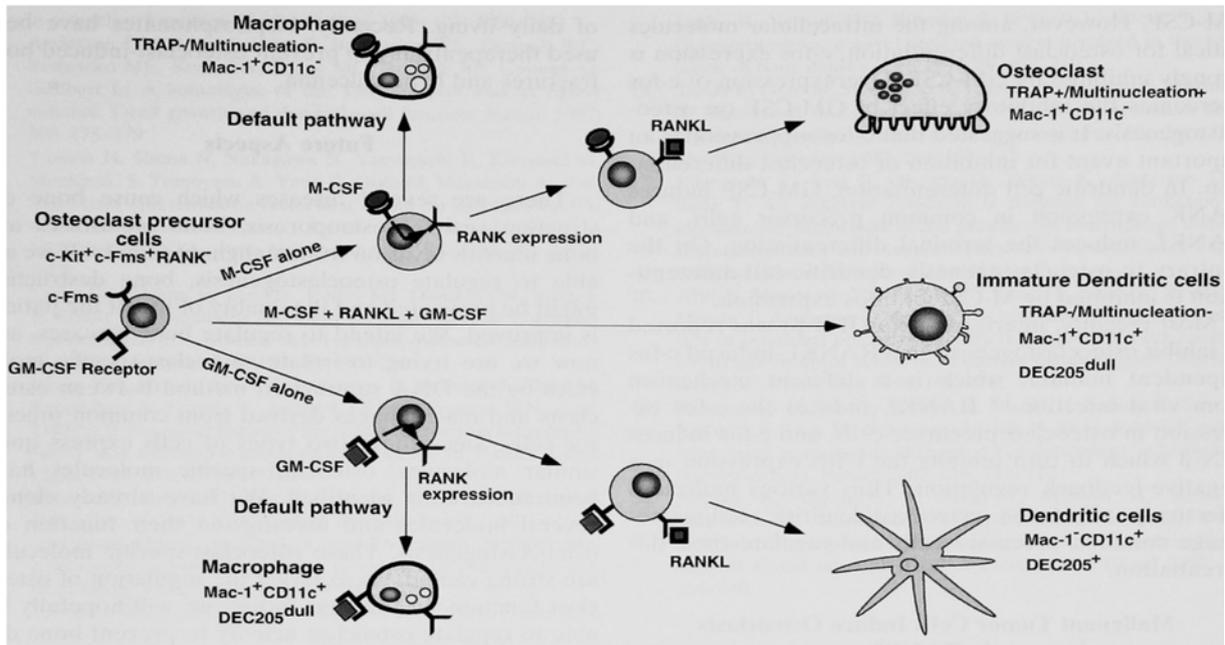
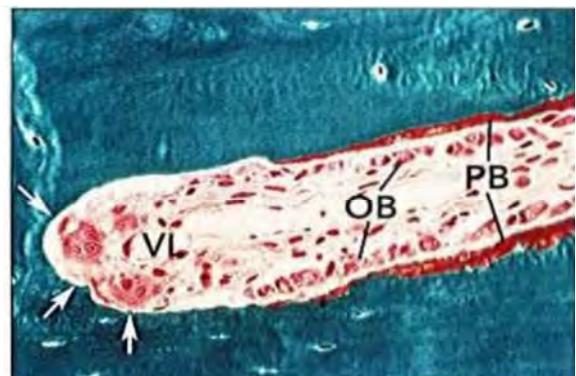


Fig. 18 : Différenciation des cellules progénitrices mononucléées en ostéoclastes. Grâce à M-CSF et RANK-L. (23)

Le rôle principal de ces cellules est la résorption du tissu osseux, formant des lacunes de Howship à la surface de l'os trabéculaire et du périoste, ou de véritables tunnels de résorption dans l'os cortical.

Lorsqu'ils sont activés, les ostéoclastes se polarisent fortement : dans la zone de leur membrane en contact avec la surface osseuse apparaissent de nombreux replis qui forment la « bordure striée » ou « en brosse », où seront libérés les éléments permettant la lyse de la matrice osseuse.

Fig. 19 : Section longitudinale de l'extrémité d'un ostéon secondaire en activité : zone de résorption ostéoclastique (flèches blanches), vaisseaux sanguins (VL), ostéoblastes (OB), substance pré-ostéoïde (PB).



Tout autour de cette bordure striée se développe un anneau qui ancre l'ostéoclaste sur l'os, la « zone scellée » crée un compartiment sous-ostéoclastique étanche.

La phase minérale de la matrice extracellulaire est dégradée grâce à l'acidification de ce milieu sous-ostéoclastique. L'ostéoclaste libère des protons H^+ pour atteindre un pH de 3 à 4 et co-sécrète des ions chlore Cl^- , formant de l'acide chlorhydrique HCl qui dissout les cristaux d'hydroxyapatite.

La phase organique est, elle, dégradée après sécrétion des nombreuses enzymes contenues dans les lysosomes du corps cellulaire. On retrouve des hydrolases acides, protéases (cathepsine K), glycosidases et sulfatases, et des collagénases responsables de la lyse du collagène de type I. Les produits de la dégradation (calcium, eau et phosphate) sont alors endocytés par l'ostéoclaste et excrétés au niveau du domaine fonctionnel de sécrétion au pôle opposé de la cellule pour rejoindre la circulation sanguine (transcytose).

L'ostéoclaste perd ensuite sa polarisation, se détache du tissu osseux résorbé et peut :

- disparaître par apoptose ou se fractionner en cellules mononuclées,
- se déplacer vers un autre site de résorption pour une nouvelle phase d'activité, c'est en effet une cellule à durée de vie longue.

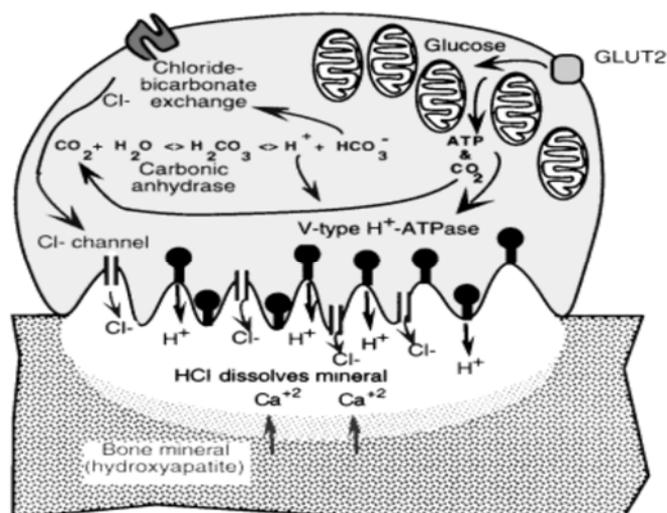


Fig. 20 : Les mécanismes de dégradation de la phase minérale de la matrice extracellulaire osseuse : acidification du milieu et formation d'acide chlorhydrique.

1.3.2.5. Cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Ces cellules souches adultes mononuclées, retrouvées dans la moelle osseuse, le périoste, le tissu musculaire, la peau, la graisse et les vaisseaux sanguins sont des progéniteurs multipotents qui donnent naissance à certaines des cellules spécialisées des tissus squelettiques – ostéoblastes, chondroblastes et adipocytes – mais aussi cellules musculaires squelettiques et cardiaques, stromales du tissu hématopoïétique et cellules nerveuses.

Elles ont un rôle important au niveau du maintien et du renouvellement osseux, mais aussi de la réparation des fractures et de la cicatrisation osseuse en constituant les précurseurs des ostéoblastes. En effet, les CSM se différencient en cellules ostéoprogénitrices déterminées et inductibles. La première catégorie, présente dans la moelle osseuse, l'endoste et le périoste, se différenciera directement en ostéoblastes. La seconde catégorie de cellules, en particulier les cellules périvasculaires étoilées ou péricytes, va quant à elle, arriver au niveau d'une plaie, puis se différencier en ostéoblastes secondairement, sous l'influence des protéines de la morphogénèse osseuses, les BMP.

1.4. Formation, remodelage et cicatrisation

1.4.1. Formation et remodelage

L'ossification est le processus de la formation de l'os, que l'on différencie en ossification primaire et ossification secondaire.

L'ossification primaire consiste en une première formation de tissu osseux réticulaire ou fibreux, à la trame assez peu organisée. Elle se produit chez le fœtus pour former les os plats (ossification endomembraneuse) et les os longs (ossification endochondrale) et lorsque de l'os est fabriqué très rapidement comme dans les cals osseux d'une cicatrisation. L'ossification secondaire décrit la transformation progressive d'un tissu osseux préexistant en os lamellaire ou Haversien, ce qu'on appelle parfois « Haversification ».

L'ostéogénèse, qu'elle soit primaire ou secondaire, se déroule toujours de la même manière au niveau cellulaire : des cellules mésenchymateuses se différencient en ostéoblastes. Ceux-ci se migrent à la surface d'une travée directrice de nature variable (os, cartilage...), ils se polarisent puis synthétisent et apposent les composants organiques de la matrice extracellulaire de l'os, formant une substance pré-osseuse ou ostéoïde.

Puis ces ostéoblastes inclus dans cette matrice – devenus ostéocytes – participent à sa minéralisation par le dépôt de sels de calcium.

Cependant, l'os n'est pas une masse statique, il est soumis à une transformation constante : l'os réticulaire primaire sera remplacé graduellement par la forme définitive de l'os lamellaire, durant toute la croissance et dans environ 10% du stock osseux chez l'adulte à un moment donné.

Ce remodelage permanent permet :

- une adaptation fonctionnelle à des charges mécaniques,
- une réparation de microtraumatismes ou de fractures,
- une mobilisation rapide de calcium ou de phosphore.

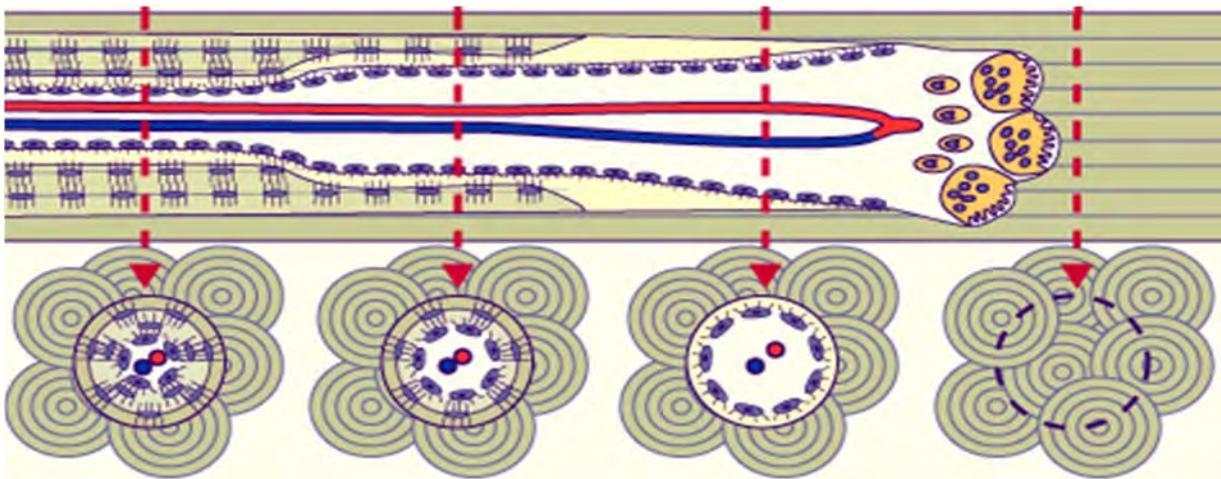


Fig. 21 : Formation d'un ostéon secondaire lors du remodelage osseux.

Le remodelage se déroule en plusieurs étapes. Les ostéoclastes d'origine médullaire ou périostique viennent d'abord creuser des lacunes transversales dans le tissu osseux primaire pour mettre en place les canaux de Volkman. Ils continuent leur érosion longitudinalement, définissant l'emplacement des futurs ostéons. Après cette période de résorption, le métabolisme s'inverse et les ostéoblastes migrent à l'intérieur de ces puits cylindriques et en

tapissent les parois. Commence alors une succession de phases d'ostéogénèse avec la sécrétion de substance ostéoïde qui se minéralise en emprisonnant les ostéocytes ; cette répétition crée les lamelles osseuses caractéristiques des ostéons. L'espace laissé libre au centre forme le canal de Havers qui permet le passage des vaisseaux sanguins et la vascularisation des cellules présentes dans chaque ostéon.

Le remodelage osseux se présente à l'**identique pour un matériau exogène**, mais les cellules de l'organisme receveur doivent pouvoir interagir avec ce matériau : les ostéoclastes doivent être capables de dégrader chimiquement le greffon et les ostéoblastes le reconnaître et migrer à sa surface pour débiter l'ostéogénèse.

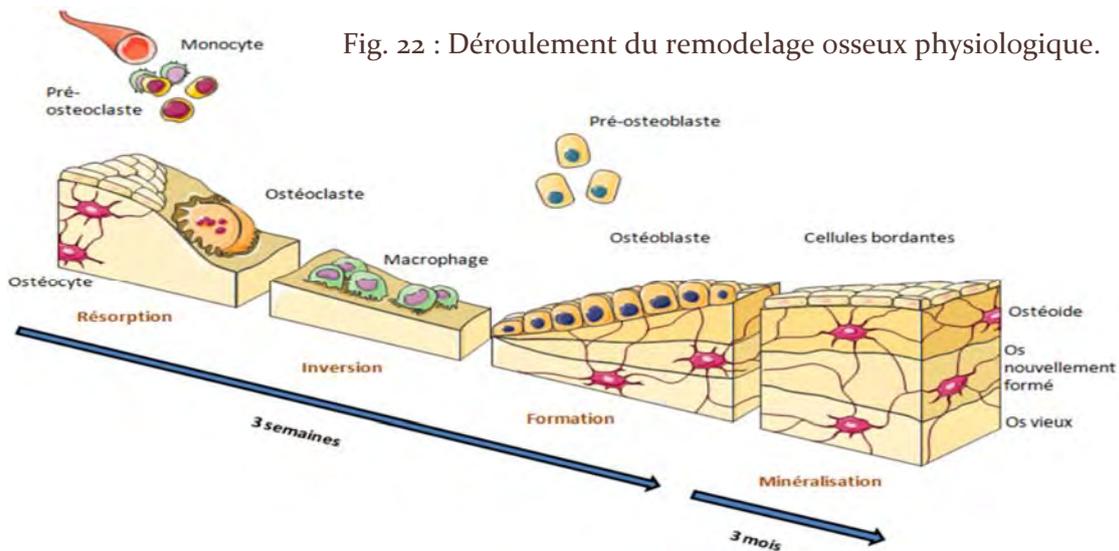


Fig. 22 : Déroulement du remodelage osseux physiologique.

1.4.2. Cicatrisation (25)

La cicatrisation normale de l'os est un processus complexe qui met en jeu la prolifération et la différenciation de nombreuses cellules : angiogenèse, recrutement des cellules souches mésenchymateuses et des ostéoblastes...

Elle voit se succéder trois temps : une phase inflammatoire, une phase de réparation et une phase de remodelage. Bien qu'en théorie la cicatrisation soit présentée comme la succession de trois étapes distinctes toujours dans le même ordre, dans la réalité on constate que ces différentes phases de la reconstruction osseuse se superposent dans le temps. Selon les fractures, le temps de chaque phase peut varier de façon significative jusqu'à disparition complète dans certains cas. (16)

1.4.2.1. Phénomènes précoces de la cicatrisation

1. La phase inflammatoire

Dans des conditions traumatiques telles qu'une fracture ou la pose chirurgicale d'un implant ou de matériau de substitution, le tissu osseux agressé est le siège d'un hématome, où a lieu une réaction inflammatoire qui permet de dégrader les tissus dévitalisés ou voués à disparaître (perte de la vascularisation, nécrose, échauffement...) en laissant une zone favorable à la restauration osseuse. Cette réaction inflammatoire est aspécifique et fait intervenir les cellules habituelles de l'inflammation. Les polynucléaires neutrophiles et macrophages occupent ainsi rapidement le site, assurent l'élimination de tous les tissus lésés de la zone et préparent la revascularisation du lit osseux.

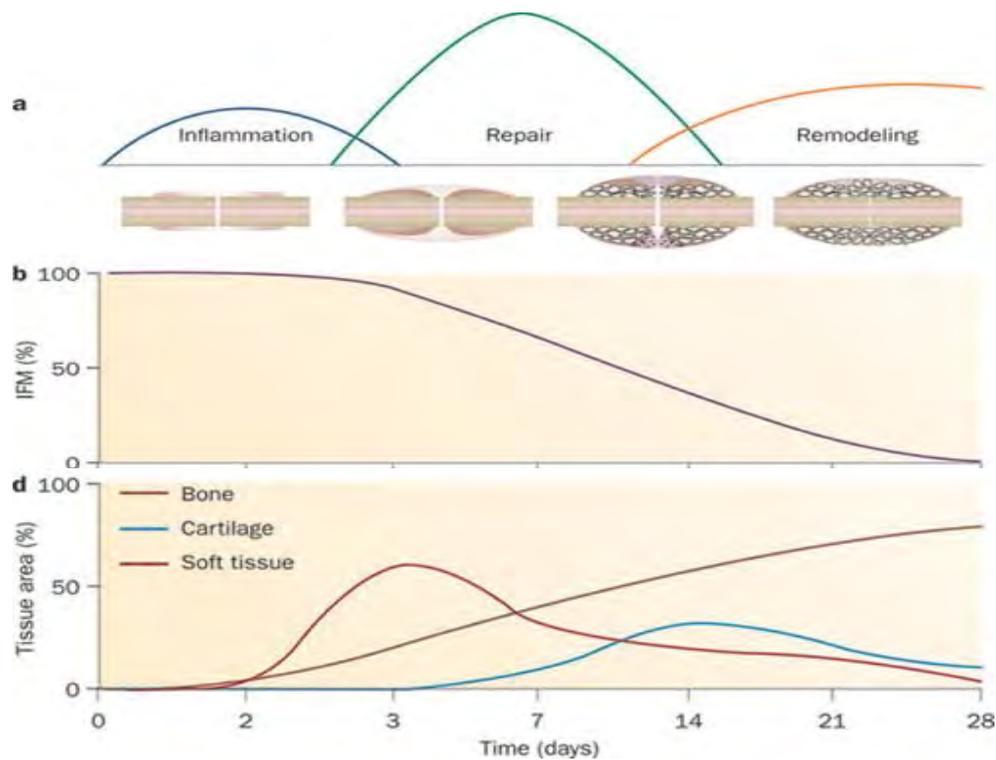


Fig. 23 : Phénomènes locaux lors de la cicatrisation d'une fracture osseuse.

La néovascularisation qui se met en place possède une origine médullaire qui alimente les cals endosté et cortical, et une origine extra-osseuse temporaire qui alimente le cal périosté. Dès les premières heures, on observe une multiplication active des cellules souches de la couche interne du périoste donnant naissance à d'autres cellules multipotentes, susceptibles de se différencier en fibroblastes, chondroblastes ou ostéoblastes.

2. La phase de réparation

Un premier tissu de granulation sans tenue mécanique remplace rapidement l'hématome. Il abrite un grand nombre de cellules pré-ostéogéniques (fibroblastes, préostéoblastes, chondrocytes). Les facteurs de croissance comme le TGF- β , les IGF et les BMP interviennent dans le contrôle de la multiplication et de la différenciation, puis l'activité de sécrétion de ces cellules.

Le tissu conjonctivo-vasculaire initial envahi par des préostéoblastes évolue progressivement vers une organisation tridimensionnelle de plus en plus solide appelée cal. Si l'apport vasculaire en oxygène le permet et si la fracture est réduite (dans le cas d'une fracture), les cellules se différencient en ostéoblastes qui constituent alors directement un cal « osseux », alors qu'un défaut d'oxygène ou une relative mobilité amènent à la formation d'un cal fibrocartilagineux par les cellules devenues des chondroblastes.

La phase d'ostéogénèse s'initie par des dépôts de matrice extracellulaire organique au sein du cal : les collagènes I, III, V et XI sont disposés en réseau. Puis intervient la minéralisation de la trame collagénique : en périphérie des fibres de collagène, un agencement de cristaux de sels de calcium métastables se dépose de façon radiaire et s'étend de proche en proche jusqu'à confluence. La vitesse de cristallisation faible augmente à mesure que le phénomène s'étend. La précipitation des cristaux d'hydroxyapatite est initiée au sein de la matrice par des protéines non collagéniques. L'installation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite sont aussi régulées par des protéines non collagéniques tels l'ostéopontine ou l'ostéonectine synthétisées

dans le tissu de granulation et le cal. Leur synthèse est sous la dépendance de facteurs de croissance (TGF- β , IGF₁ et IGF₂) mais aussi d'hormones systémiques et des conditions mécaniques locales.

À la fin de cette phase de réparation, le défaut osseux est très rapidement comblé par un tissu cicatriciel minéralisé immature non lamellaire. Pour présenter une organisation lamellaire, il doit ensuite être remanié par le processus physiologique de remodelage.

1.4.2.2. La phase tardive de remodelage

À la suite de la mise en place du cal osseux, le tissu cicatriciel subit des cycles de résorption et de reconstruction jusqu'à obtention d'un os de type haversien.

Pendant une période de **2 à 12 mois** suivant sa formation, l'os immature est progressivement réorganisé en os lamellaire mature : il est remodelé en fonction des forces qui s'exercent sur lui, selon la loi de Wolff, par une succession de résorptions et par un renforcement des zones sollicitées mécaniquement.

À mesure que l'os se répare, la vascularisation du foyer de fracture se réorganise elle aussi pour atteindre le schéma d'un système haversien classique au bout de plusieurs mois.

1.4.3. Phases de la cicatrisation lors d'une autogreffe

1.4.3.1. Greffe de tissu osseux autogène ou autogreffe

Une autogreffe correspond au **prélèvement d'un greffon et à son implantation chez le même individu**. Le greffon osseux autologue comprend alors une trame organique et cellulaire vivante, et une portion minérale. Ce sont ces cellules osseuses, ostéoblastes et ostéoclastes transplantés à l'intérieur du greffon, mais surtout des cellules souches ou précurseurs (elles survivent en plus grand nombre car plus résistantes aux changements dus à la transplantation) qui vont expliquer son caractère **ostéogénique**.

Grâce à sa structure, à sa composition chimique et à la présence de protéines inductrices, l'os autologue est aussi **ostéoconducteur**, **ostéoinducteur** et parfaitement **biocompatible**.

Grâce à cette bioactivité, il reste aujourd'hui le « gold-standard » en régénération osseuse.

Cependant, il n'est pas exempt de défauts – volumes et quantités prélevables limitées, nécessité d'un second site donneur et donc chirurgical avec une certaine morbidité, résorption variable en vitesse et en volume, résultats inhomogènes... – ce qui a entraîné le début de la recherche et du développement du substitut osseux idéal. (26,27)

Lors de la réalisation d'une greffe osseuse autogène, on assiste à une cascade d'évènements au niveau tissulaire et cellulaire qui aboutissent à l'intégration de la greffe osseuse. Lorsque les conditions ne sont pas favorables, cette incorporation du greffon peut être retardée, absente et on peut parfois aboutir au rejet complet du greffon autogène.

L'os est un tissu vivant : lors d'une greffe libre, l'apport sanguin au niveau des cellules est coupé et l'**ischémie** qui en résulte entraîne la mort de 90 à 95 % des cellules ostéogéniques apportées, diminuant d'autant la propriété d'ostéogénie du greffon. Puis un hématoxyline se forme au niveau du site opératoire, envahi par un tissu de granulation. Le greffon est alors colonisé par les vaisseaux, selon un temps dépendant du type de greffon spongieux ou cortical, puis par les cellules ostéogéniques.

1.4.3.2. Cas de l'os spongieux (28)

Comme vu précédemment la cicatrisation osseuse autour d'un greffon d'os autogène spongieux se divise en 2 phases : une phase précoce et une phase tardive.

La première se déroule dans les 4 premières semaines et se caractérise par des phases inflammatoires, de revascularisation et d'ostéoinduction.

Les ostéocytes et leurs précurseurs qui survivent à la greffe commencent à produire un nouveau tissu osseux. Une nécrose de la moelle osseuse apparaît, suivie d'une invasion du tissu de granulation de l'organisme hôte. La revascularisation apparaît dans les 2 premiers jours et progresse rapidement. Les BMPs et autres facteurs de croissance induisent la migration des ostéoblastes et des cellules souches au niveau du tissu greffé, en empruntant les espaces creusés par les vaisseaux lors de la revascularisation ou les canaux déjà existants entre les trabécules de l'os spongieux.

Ces cellules se différencient et se multiplient. Dès la première semaine, elles déposent du tissu ostéoïde qui se minéralise au fur et à mesure en nouveau tissu osseux vivant sur toutes les surfaces d'os nécrotique ; puis à 4 semaines, une résorption de l'ancien os du greffon apparaît et l'os néoformé remplace peu à peu le tissu greffé par ostéoconduction.

La phase tardive poursuit cette résorption et permet l'incorporation totale du greffon vers 6 mois post-opératoires, puis son remodelage pour être remplacé par du tissu osseux vivant mature, ce qui marque la fin de la cicatrisation osseuse à 1 an environ.

Cette incorporation particulière spécifique au greffon spongieux est appelé « creeping substitution » : les ostéoblastes déposent le nouvel os sur les travées osseuses, puis l'ancien os alors inclus est résorbé par les ostéoclastes. (17)

1.4.3.3. Cas de l'os cortical (28)

Les phases de la cicatrisation sont semblables à celles qui se produisent avec de l'os spongieux. Cependant la **revascularisation** est moins bonne et surtout bien **moins rapide**, ce qui retarde et rallonge la durée de l'incorporation du greffon. La raison semble être la structure de l'os cortical, dont la porosité réduite et la densité accrue freinent la pénétration des vaisseaux sanguins. La revascularisation à partir de l'os receveur et des tissus environnants, obligatoire pour débiter la cicatrisation, se fait de façon totalement aveugle car n'empruntant pas l'ancien réseau vasculaire de l'os greffé. Ce retard dans la revascularisation provoque la mort des quelques cellules du greffon encore vivantes qui de ce fait ne participeront pas à l'ostéogenèse : l'os cortical n'est donc pratiquement **plus qu'ostéoconducteur et ostéoinducteur**.

La résorption se poursuit et vers le 6ème jour post-opératoire, elle est suffisante pour permettre aux vaisseaux puis plus tard aux cellules ostéogéniques d'envahir le tissu greffé. C'est pourquoi la cicatrisation d'un greffon cortical débute par une phase de résorption ostéoclastique plutôt que par l'activité ostéoblastique retrouvée avec l'os spongieux : à l'inverse du greffon spongieux, ce phénomène est donc appelé « reverse creeping substitution ».

Dans la deuxième semaine, on observe une résorption généralisée du greffon qui se poursuit ensuite pendant les 6 premiers mois.

Bien que de l'os néoformé commence à se former à 3 semaines, la greffe de tissu cortical aboutit à un mélange de tissu nécrotique et de nouvel os vivant, et on peut encore observer entre 40 et 50% de l'os cortical nécrotique à 1 an post-opératoire.

Nous pouvons voir que la cicatrisation lors d'une greffe autogène d'os spongieux ou cortical se déroule selon les mêmes grandes phases.

Cependant, on constate que :

- le greffon d'os spongieux est revascularisé plus rapidement et plus complètement que le greffon cortical,
- le greffon spongieux subit une intégration par « creeping substitution » : il est envahi par le nouveau tissu par les canaux creusés par les vaisseaux lors de la revascularisation ou ceux existants entre les trabécules de l'os spongieux. Viennent en premier les ostéoblastes qui déposent du nouveau tissu osseux vivant sur toutes ces surfaces d'os nécrotique ; puis l'ancien os est résorbé et remplacé.
L'os cortical subit, lui, une intégration par « reverse creeping substitution » : le tissu osseux nécrotique doit d'abord être résorbé avant que les ostéoblastes ne puissent déposer le nouveau tissu osseux. Le phénomène de « creeping substitution » est un atout pour le greffon spongieux, car il permet une stabilité accrue et plus précoce, d'autant plus qu'il sera revascularisé rapidement ce qui améliore encore sa vitesse de cicatrisation.
- l'autogreffe spongieuse sera entièrement intégrée et remplacée par un nouveau tissu osseux, alors que la greffe corticale laissera des portions d'os nécrotiques incluses dans le tissu néoformé. (26,28,29)

Lors de l'implantation d'un matériau de substitution osseuse xénogène ou allogène, les phases de l'intégration et de la cicatrisation seront similaires à celles d'un greffon osseux autogène cortical, car même si on utilise un matériau dérivé de tissu osseux animal, il aura été dévitalisé et sera donc en général uniquement ostéoconducteur.

2. Caractéristiques idéales d'un substitut osseux

L'utilisation d'implants dentaires ostéointégrés, courante aujourd'hui, autorise des thérapeutiques de réhabilitation nouvelles, plus complètes ou plus confortables pour le patient. Mais dans le cas d'un manque d'os au niveau de la crête édentée ou du sinus maxillaire, on doit greffer au niveau du site désiré un matériau (os autogène, allogène, xéno greffe ou synthétique) qui assure le support mécanique et structurel et permette la pose du ou des implants.

Par définition, la « greffe » ou « transplantation » implique un tissu transféré à l'hôte contenant des cellules vivantes, alors qu'on parle d'« implantation » lorsque l'on transfère un matériau inerte ou contenant des cellules non vivantes : c'est alors un « implant » osseux. Cependant ces définitions ne sont pas forcément respectées dans la littérature internationale et, par simplification, on parlera plutôt par la suite d'implantation pour la mise en place d'un implant dentaire et de greffe pour la mise en place d'un greffon osseux ou d'un matériau de substitution osseuse lors de la réhabilitation préimplantaire.

Le plein succès de cette greffe est conditionné par l'apposition graduelle d'os néoformé, le remodelage fonctionnel physiologique du site et la disparition progressive du matériau greffé, remplacé par un véritable nouveau tissu osseux vivant capable de s'adapter à son environnement et en particulier aux contraintes de forces. (30)

C'est ainsi que Kirkpatrick et coll. distinguent la « **réparation** », premier stade d'adaptation tissulaire qui redonne sa fonction à l'os (et permet déjà une réhabilitation implantaire), de la véritable « **régénération** », reconstitution ad-integrum du site. Avec la résorption progressive du matériau couplée à l'apposition osseuse, on voit apparaître dans le site greffé un matériau composite hétérogène composé d'os néoformé et de particules de matériau résiduelles, c'est la réparation osseuse. On considère que la régénération osseuse est effective lorsque toutes les particules de biomatériau ont disparu. (31) Ce stade peut n'être atteint que de nombreuses années après la greffe (20 ans pour l'os bovin inorganique), voire ne jamais l'être du tout pour certains matériaux. (32)

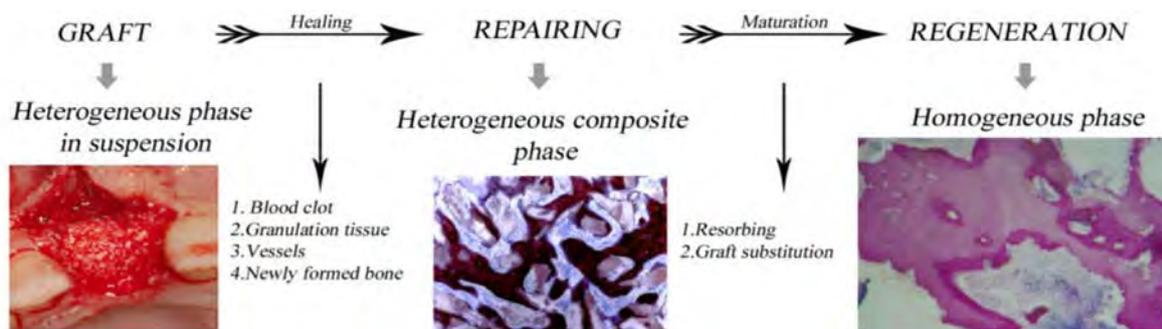


Fig. 24 : Représentation schématique des phénomènes de réparation et de régénération du tissu osseux. (32)

Théoriquement, l'os autologue présente des caractéristiques offrant les meilleures chances de succès dans ces thérapeutiques de régénération osseuse ; c'est le « gold standard » en thérapie régénérative osseuse car il possède l'ensemble des caractéristiques nécessaires à la croissance osseuse et à son remodelage ultérieur : ostéoconduction, ostéoinduction, ostéogenèse, possibilité de résorption par les cellules de l'organisme, mais aussi une parfaite compatibilité immunitaire, sans toxicité ou risques infectieux pour l'hôte.

Mais le manque de disponibilité, la quantité restreinte, la qualité variable de l'os entre les patients et les sites, l'ajout d'une étape chirurgicale de prélèvement du greffon, la morbidité associée au prélèvement et sa résorption variable une fois en place limitent actuellement son utilisation clinique. (33-42)

De ce constat découle la quête par le chirurgien d'un nouveau matériau de substitution à l'os autogène, naturel (allogreffe, xéno greffe) ou synthétique, essayant de réunir ces caractéristiques particulières.

Le matériau de substitution osseuse doit donc, au niveau biologique, être ostéoconducteur ou mieux, ostéoinducteur, favoriser l'angiogenèse et la prolifération cellulaire, et pouvoir être résorbé puis remplacé par un nouvel os de bonne qualité. Idéalement, il doit aussi être biocompatible et montrer le minimum de réaction fibrotique, subir un remodelage physiologique et disparaître complètement de l'organisme au profit d'un nouveau tissu osseux régénéré, mais sa vitesse de résorption doit être proche de celle de la néoformation osseuse pour conserver la résistance mécanique au niveau de la greffe pendant la cicatrisation. (42-48,5,49-53)

D'un point de vue purement mécanique, le biomatériau idéal se doit de posséder une résistance similaire à celle de l'os remplacé, cortical ou spongieux, tout en s'assurant de conserver un module d'élasticité proche de celui de l'os pour éviter l'apparition d'un phénomène de « stress-shielding ». Dans ce phénomène, les contraintes mécaniques sont « déroutées » par l'implant qui supporte trop les forces, ce qui diminue les contraintes biomécaniques exercées sur l'os sous-jacent, donc sa stimulation et provoque sa résorption selon la loi de Wolff.

De ce module d'élasticité dépend la ténacité – la quantité d'énergie qu'un matériau peut absorber avant de rompre – qui va prévenir la fatigue mécanique sous l'effet d'un chargement cyclique (forces masticatoires) et donc les fractures qui en découlent. L'os néoformé par la suite doit aussi posséder les mêmes propriétés mécaniques que l'os environnant pour mimer au maximum l'os physiologique.

Les matériaux possédant tout ou partie de ces propriétés sont en général composés de calcium, de silicium et d'aluminium. Cependant la plupart présentent des inconvénients cliniques plus ou moins prononcés : résorption rapide, inconnue ou absente, difficultés de synthèse ou de manipulation, propriétés physiques ou chimiques inadaptées, reconnaissance du matériau comme un corps étranger et apparition de phénomènes inflammatoires...

De nouveaux matériaux apparaissent sur le marché pour remédier à ces problèmes, comme de nouvelles céramiques de sels de calcium qui seront exposées ici. (27)

En résumant ces qualités, Hutmacher a essayé de préciser un cahier des charges pour la création d'un matériau de soutien destiné à être utilisé dans l'ingénierie des tissus musculo-squelettiques. Idéalement, la structure doit :

- être tridimensionnelle et poreuse avec une structure de pores interconnectés pour la croissance vasculaire et cellulaire et le transport des nutriments et des déchets métaboliques ;
- être biocompatible et biorésorbable avec des vitesses de dégradation et de résorption contrôlées, adaptées à celle de la croissance des tissus et des cellules ;
- avoir une chimie et un état de surface appropriés pour l'accrochage, la prolifération, et la différenciation des cellules de l'hôte ;
- posséder des propriétés mécaniques s'approchant de celles des tissus au site d'implantation.



Fig. 25 : Présentation des diverses propriétés requises dans l'application d'un matériau pour la substitution osseuse. Elles font intervenir de nombreuses disciplines.

Par ailleurs ces produits doivent répondre à certaines caractéristiques pratiques pour l'utilisateur et le fabricant :

- fabrication, stockage et conditionnement ;
- stérilisation sans modification des propriétés ;
- facilité d'utilisation, être aisé à «travailler» pour pouvoir s'adapter ou s'appliquer à de multiples indications.

Enfin, il ne faut pas oublier le côté économique ; ces matériaux ne doivent pas avoir un coût prohibitif au prétexte qu'ils sont d'usage médical. (48,54-56)

Ces points seront revus par la suite en détail.

Remarque 1 : les événements qui aboutissent à la cicatrisation osseuse et à sa régénération sont influencés par toutes les variables propres à chaque matériau citées précédemment. Cependant, du côté de l'organisme hôte de nombreux facteurs interviennent eux-aussi : la quantité et la qualité osseuse globale et locale, la vascularisation du site receveur, l'addiction au tabac peuvent influencer très largement le résultat d'une régénération osseuse faisant intervenir de l'os autogène ou un matériau de substitution osseuse. (26,41) Ces facteurs ne seront pas détaillés ou explicités mais une abondante littérature existe sur le sujet.

Remarque 2 : le contrôle d'une bonne ostéointégration du matériau greffé et de la néoformation osseuse se fait souvent par une étude radiographique, mais la radio-densité osseuse post-opératoire est un mauvais indicateur de la réussite de la greffe. C'est l'évolution de la charge minérale et de la radio-opacité du site greffé que l'on doit rechercher pour pouvoir évaluer la réussite du traitement et la néoformation osseuse, certains matériaux n'étant même pas minéralisés lors de leur insertion (facteurs de croissance...). Ces quelques subtilités au niveau du contrôle compliquent la tâche de comparaison des différents biomatériaux de substitution osseuse en rendant peu homogènes les résultats des travaux de recherche, en particulier au niveau de l'activité du matériau une fois implanté. (57)

2.1. Caractéristiques biologiques

2.1.1. Bioactivité

Un matériau, une fois greffé, peut se comporter de diverses manières vis-à-vis de l'organisme hôte : rester stable, ou déclencher une activité biologique et interagir avec le tissu receveur ; on parle respectivement de bio-inertie ou de bioactivité.

Inerte et stable (ou peu dégradé) dans le temps, il n'y a aucune activité de l'organisme à l'intérieur de la greffe et le matériau se recouvre en général d'une capsule fibreuse plus ou moins importante qui le sépare du reste des tissus. On retrouve dans cette catégorie des matériaux synthétiques polymères comme les PMMA, des céramiques à base d'oxyde, de carbure ou de nitrure et les matériaux métalliques (aluminium, titane) ou très denses.

À l'opposé, la bioactivité va se traduire par l'apparition au niveau du site greffé d'une activité biologique de l'organisme hôte et l'existence d'un lien, d'échanges à l'interface entre le matériau greffé et les tissus vivants. (58) On retrouve dans cette catégorie les autogreffes, les allogreffes, les céramiques poreuses à base de sels de calcium (sulfates de calcium et phosphates de calcium) et certains verres et vitrocéramiques.

Ici et dans ce but bien spécifique de recréer un tissu osseux physiologique, la bioactivité voulue se caractérise par l'apparition progressive d'un dépôt minéralisé à la surface ou à la place du matériau. Cette néoformation osseuse dépendra de l'activité du matériau qui peut être de plusieurs types :

- l'ostéoconduction est due surtout à la structure du matériau organisée en réseau tridimensionnel, qui est utilisé comme une charpente sur laquelle le nouvel os peut croître depuis l'os vivant adjacent. Certains auteurs, comme Hench, parlent de bioactivité de « classe B ». (46,59)
- l'ostéoinduction est la prolifération, la conversion phénotypique et la différenciation par une stimulation appropriée, en général protéinique, des cellules de l'hôte alentour en précurseurs osseux puis en ostéoblastes matures qui viennent coloniser le greffon et synthétiser l'os. On parle de bioactivité de « classe A ».
- l'ostéogenèse est la formation de tissu minéralisé directement par les ostéoblastes du tissu transplanté, qui doivent donc être encore vivants au niveau du site receveur. (60-63)

Remarque : La quantité absolue d'os néoformé après la greffe d'un matériau de substitution osseuse n'est que très rarement évaluée dans les études de la littérature, qui se déroulent en général sur des défauts osseux différents artificiellement créés chez des animaux d'espèces différentes. Ces études ne parviennent en général qu'à démontrer l'apparition d'un nouvel os ou d'une minéralisation, et concluent sur la bioactivité d'un matériau donné. Malgré cela, les informations tirées de ces études, lorsqu'elles se recoupent, permettent de comparer l'efficacité de certains matériaux dans la cicatrisation osseuse. (64)

Au final, on recherche une ostéointégration du matériau, c'est-à-dire une interface mécaniquement fonctionnelle entre l'os et le matériau. On parlera plus précisément d'**ostéointégration** lorsqu'il n'y a pas d'interactions biologiques entre l'implant et l'os receveur, dans le cas d'un matériau bio-inerte, et d'**ostéocoalescence** dans le cas d'interactions chimiques ou biologiques entre le matériau et l'os. (58)

Une autre propriété de plus en plus recherchée actuellement est la biorésorbabilité du matériau greffé, c'est-à-dire sa capacité à disparaître de l'organisme. (26)

Elle se fait principalement par deux voies : une dégradation chimique passive ou dissolution, et par l'activité biologique de cellules (ostéoclastes ou macrophages).

Ces deux facettes de la bioactivité sont intimement liées et on reconnaît désormais que l'activité de résorption des ostéoclastes et celle d'ostéof ormation des ostéoblastes travaillent en collaboration, comme dans les mécanismes osseux physiologiques. (65)

Toutes ces activités et facultés biologiques sont influencées ou sont directement dues aux propriétés physico-chimiques des matériaux de substitution osseuse que l'on détaillera plus loin : leur porosité, leur état de surface et leur constitution chimique de surface en sont une partie. Nous les détaillerons plus loin. (26)

Type	Graft	Osteoconduction	Osteoinduction	Osteogenesis	Advantages
Bone	Autograft	3	2	2	"Gold standard"
	Allograft	3	1	0	Availability in many forms
Biomaterials	DBM	1	2	0	Supplies osteoinductive BMPs, bone graft extender
	Collagen	2	0	0	Good as delivery vehicle system
Ceramics	TCP, hydroxyapatite	1	0	0	Biocompatible
	Calcium phosphate cement (CPC)	1	0	0	Some initial structural support
Composite grafts	β -TCP/BMA composite	3	2	2	Ample supply
	BMP/synthetic composite	—	3	—	Potentially limitless supply

Score: 0 (none) to 3 (excellent). DBM: demineralised bone matrix, TCP: tricalcium phosphate, BMA: bone marrow aspirate, BMP: bone

Fig. 26 : Comparaison des propriétés de quelques familles de biomatériaux avec l'os autologue. (27)

Bone graft	Structural strength	Osteoconduction	Osteoinduction	Osteogenesis
Autograft				
Cancellous	No	+++	+++	+++
Cortical	+++	++	++	++
Allograft				
Cancellous				
Frozen	No	++	+	No
Freeze-dried	No	++	+	No
Cortical				
Frozen	+++	+	No	No
Freeze-dried	+	+	No	No

Fig. 27 : Caractéristiques biologiques des autogreffes et allogreffes. (27)

2.1.1.1. Ostéoconduction (26,28,39,41,57,58,60,61)

C'est la propriété **passive** d'un matériau à servir de charpente sur laquelle les cellules de l'hôte viennent se développer et apposer du tissu osseux : le matériau doit pouvoir recevoir la repousse osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu receveur à son contact.

Ce lien qui se crée entre le matériau et le tissu receveur est appelé « fixation bioactive », elle apporte une stabilité de plus en plus recherchée en substitution osseuse. (46,66)

Si l'invasion du matériau ne se fait pas correctement, la fusion avec l'os du site ne sera pas complète et on aboutira à une réhabilitation osseuse non intégrée au métabolisme osseux physiologique et donc à de mauvaises caractéristiques physiques et biologiques de l'os à ce niveau.

Attention, un matériau ostéoconducteur seul ne peut pas créer d'os ou induire/déclencher de néoformation osseuse, que ce soit in-situ ou à distance. (57)

L'ostéoconduction est la caractéristique la plus fréquemment retrouvée dans les matériaux de substitution osseuse sur le marché. Elle est présente pour les greffons vivants comme pour les matériaux implantables non vivants ou synthétiques.

Cependant, elle possède de nombreuses limites liées au site receveur : taille du défaut osseux à combler, cellularité du lit implanté, intimité et stabilité du contact avec l'os, vitesse de développement osseux depuis le lit receveur, régulation par l'organisme de la vitesse de résorption et de remodelage.

Au niveau du matériau, cette caractéristique dépend de la composition chimique de l'implant et de sa surface, de sa forme et aussi de beaucoup des propriétés structurales du matériau : porosité (micro- et macro-) dont taille et interconnexions des pores, état de surface et rugosité. Les études sur l'adhérence des cellules à un matériau et l'invasion cellulaire détaillent tous ces paramètres physicochimiques.

Lors de l'implantation d'un matériau bioactif, les cellules osseuses et en particulier les ostéoblastes viennent coloniser la surface du matériau directement ou après modification de la surface de l'implant. Celle-ci dépend du type de matériau, et donc de sa **composition chimique de surface**, et du temps après l'intervention.

Par exemple, pour un bioverre actif on retrouve toujours une succession de 11 réactions précédant l'apposition du néo-tissu osseux :

- 1) Échange rapide de cations alcalins avec les H_3O^+ du milieu physiologique.
 $\text{Si-O-Na}^+ + \text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{Si-OH} + \text{Na}^+_{\text{solution}} + \text{OH}^-$
- 2) Perte de silice soluble sous la forme de $\text{Si}(\text{OH})_4$ vers la solution.
 Les liaisons SiO-Si se rompent et formation de SiOH à l'interface verre/solution.
 $2(\text{Si-O-Si}) + 2(\text{OH}) \rightarrow \text{Si-OH} + \text{HO-Si}$
- 3) Condensation et repolymérisation en surface d'une couche riche en SiO_2 appauvri en cation alcalins ou alcalino-terreux.
 $2(\text{Si-OH}) \rightarrow \text{-Si-O-Si-O-Si-O-Si-O-}$
- 4) Migration de Ca^{2+} et PO_4^{3-} vers la surface à travers la couche riche en SiO_2 pour former un film riche en $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ au-dessus de la couche de SiO_2 . Puis croissance d'un film amorphe riche en $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ par incorporation progressive de calcium et phosphate soluble provenant du milieu.
- 5) Cristallisation du film amorphe riche en $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ par incorporation d' OH^- et CO_3^{2-} pour former une couche d'hydroxyapatite carbonatée (HAC).
- 6) Absorption de substances biologiques dans la couche d'HAC.
- 7) Action des macrophages.
- 8) Attachement des cellules souches.
- 9) Différenciation des cellules souches.
- 10) Apposition de matrice osseuse.
- 11) Cristallisation de la matrice.

Jusqu'à la cinquième étape, les réactions qui créent une couche d'hydroxyapatite en surface peuvent se dérouler in-vitro dans des solutions tampons. Elles ne font pas intervenir de cellules de l'organisme hôte mais uniquement des réactions chimiques avec le milieu : on parle de **bioactivité acellulaire**. Cette formation d'hydroxyapatite est parfois mise en évidence lors d'une immersion dans du fluide corporel artificiel (SBF, simulated body fluid) et rapportée comme le signe d'une « bioactivité » dans certaines études. (54,67)

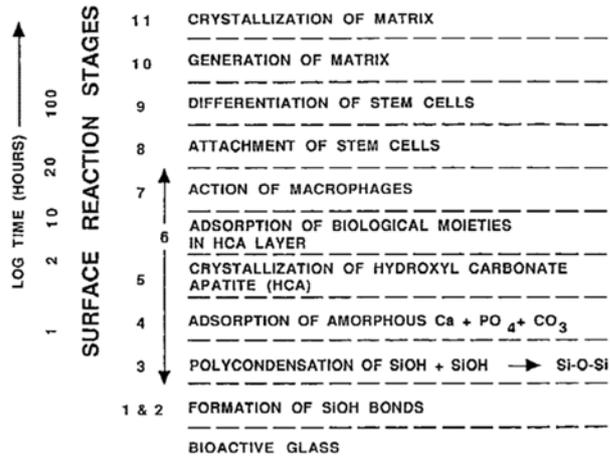


Fig. 28 : Cascade d'évènements à la surface d'un verre bioactif amenant à son ostéointégration, selon Hench. (46)

On peut ainsi obtenir une couche d'HA cristallisée en trois à six heures, avec une adsorption des protéines environnantes. La formation de cette **couche d'hydroxyapatite carbonatée** est une composante importante de la bioactivité car c'est elle qui conditionne l'ancrage et la prolifération des ostéoblastes. (66)

La surface du matériau est alors chimiquement et structurellement proche de celle de l'os naturel, permettant une accroche directe des cellules osseuses.

Ces étapes qui se déroulent lors des 12 à 24 premières heures après l'implantation dépendent de la composition chimique et du type de matériau : l'hydroxyapatite de synthèse, par exemple, permet un ancrage plus rapide des cellules précurseurs.

Pendant ce temps, les cellules ostéogéniques infiltrent le défaut osseux et rencontrent une surface identique à celle de l'os contenant des composés organiques et non plus une surface étrangère leur permettant de débiter leur activité de synthèse.

Avec le temps, la colonisation cellulaire continue à la surface et commence à gagner la profondeur alors que la synthèse du collagène s'intensifie et devient plus importante. Cela aboutit à la formation d'un tapis cellulaire qui recouvre la surface du substitut et comble les pores en commençant par les micropores. (54)

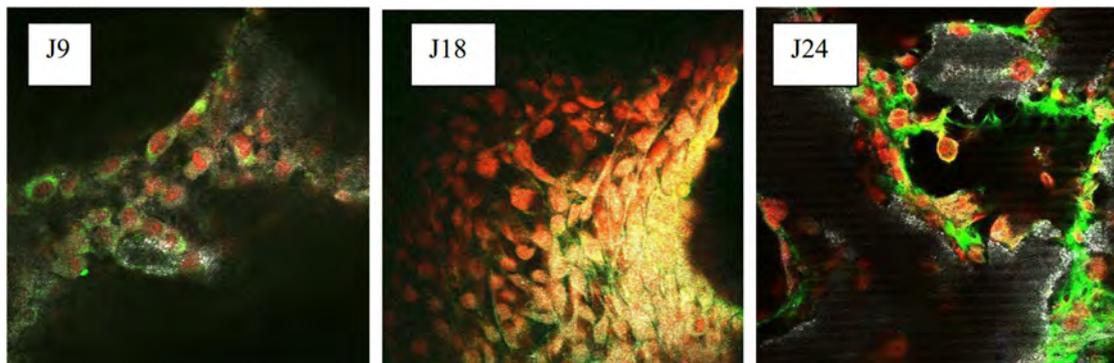


Fig. 29 : Images en microscopie confocale à 9, 18 et 24 jours de la colonisation de la surface puis de l'intérieur d'un bioverre poreux : en gris le matériau, en rouge les cellules et en vert le collagène de type I. (54)

Les étapes suivantes sont celles de la cicatrisation osseuse physiologique (vues au chapitre précédent) qui permettent la liaison biologique du matériau à l'os autogène.

Étudiant l'ostéoconduction, Vrouwenvelder et coll. observent qu'après 6 jours de culture in-vitro les ostéoblastes forment une couche confluyente dense sur la surface d'un bioverre et commencent à synthétiser du collagène de type I après 12 jours. (54,68) Cependant, ce temps est réduit lorsque le matériau subit une modification de surface conduisant à la formation d'une couche d'HAC recouverte de protéines de sérum. L'adhésion cellulaire ainsi que les fonctions des cellules et leur différenciation sont améliorées, comme démontré par El Ghannam. (54,69,70)

De même, la synthèse du collagène lors de l'apposition de la matrice pré-ostéoïde puis son intégration à l'hydroxyapatite lors de la minéralisation, sont accélérées en présence de mucopolysaccharides adsorbés à la surface du matériau. Ceux-ci forment avec des glycoprotéines et autres nectines une **zone amorphe** de 80 à 100 nm entre fibres de collagène et surface. Ce joint, uniquement visible à l'interface entre un matériau bioactif et les tissus, permet l'attache du collagène directement dans l'hydroxyapatite et se minéralise avec le recul du front de minéralisation. (46,54,66)

Au niveau des autres paramètres physiques, de nombreuses études ont été réalisées. Tsuruga et coll. ciblent en particulier l'effet de la **porosité** sur la formation osseuse. Ils observent à l'intérieur d'implants d'hydroxyapatite pure avec des pores de différents diamètres (106-212, 212-300, 300-400, 400-500 et 500-600 μm) les changements histologiques qui apparaissent : après 1 semaine, les pores sont colonisés et remplis par du tissu conjonctif lâche. À 3 semaines la formation d'os sur la surface interne des pores est mise en évidence et progresse jusqu'à emplir la quasi-totalité de la lumière des pores, laissant un espace pour le tissu vasculaire en son centre.

Dans les pores de large diamètre (>300 ou $400 \mu\text{m}$), ces vaisseaux s'accompagnent d'autres types cellulaires, adipocytes et cellules de moelle osseuse, préfigurant une évolution en os trabéculaire. Cependant, après un certain stade d'augmentation du diamètre on observe une raréfaction de la formation d'os sur les parois internes et plus de néoformations osseuses isolées à l'intérieur des cavités.

Il semblerait donc que le diamètre des pores dans un matériau joue un rôle très important dans l'ostéoconduction et que des **pores d'un diamètre de 300 à 400 μm** soient les plus adaptés pour l'attachement, la différenciation, la prolifération des ostéoblastes et une vascularisation correcte. (71,72) Cependant, Gotz remarque que, bien que la quantité d'os formé soit plus importante pour des pores de $300 \mu\text{m}$, l'ostéointégration est un peu plus lente que pour ceux de $200 \mu\text{m}$, sûrement à cause de la surface d'échange un peu moins grande. (73)

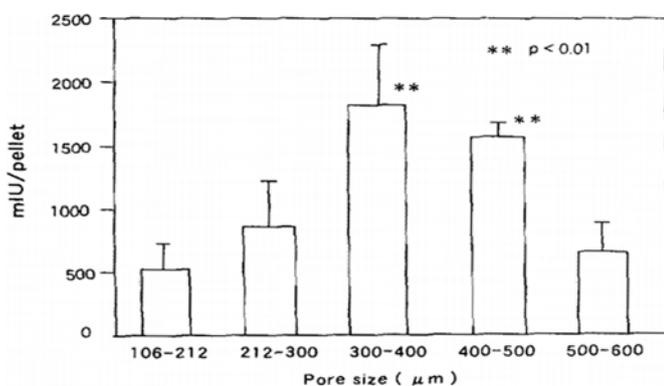


Fig. 30 : Activité de la phosphatase alcaline (ordonnées) en fonction du diamètre des pores (abscisses) sur des implants d'HA poreux mélangés à des BMP, à 4 semaines post-chirurgicales. (71)

Ce résultat, confirmé par d'autres études (54,71,72,74-76), serait expliqué par la similarité de structure entre les pores de 300 à 400 μm de diamètre et les ostéons de 200 à 300 μm avec un canal central de 20 à 50 μm .

Lors des phases précoces, si le diamètre des pores est suffisant, l'implant est envahi par du tissu conjonctif puis par des petits capillaires ($\approx 50 \mu\text{m}$ de diamètre, $20 \mu\text{m}$ pour Davison (77)) qui apportent le sang nécessaire à la formation osseuse. L'interconnexion des pores facilite cette vascularisation par des vaisseaux qui, chacun, peuvent permettre la formation d'un ostéon : on retrouve ensuite un espace de $50 \mu\text{m}$ laissé libre pour la vascularisation au centre des pores minéralisés.

Cette vascularisation initiale, en plus de favoriser l'activité de formation osseuse, permet une ostéogénèse directe, sans passage par une phase ostéochondrale retrouvée dans les conditions hypoxiques en l'absence de capillaires, comme cela se déroule dans les petits espaces ($<150 \mu\text{m}$). (78,79)

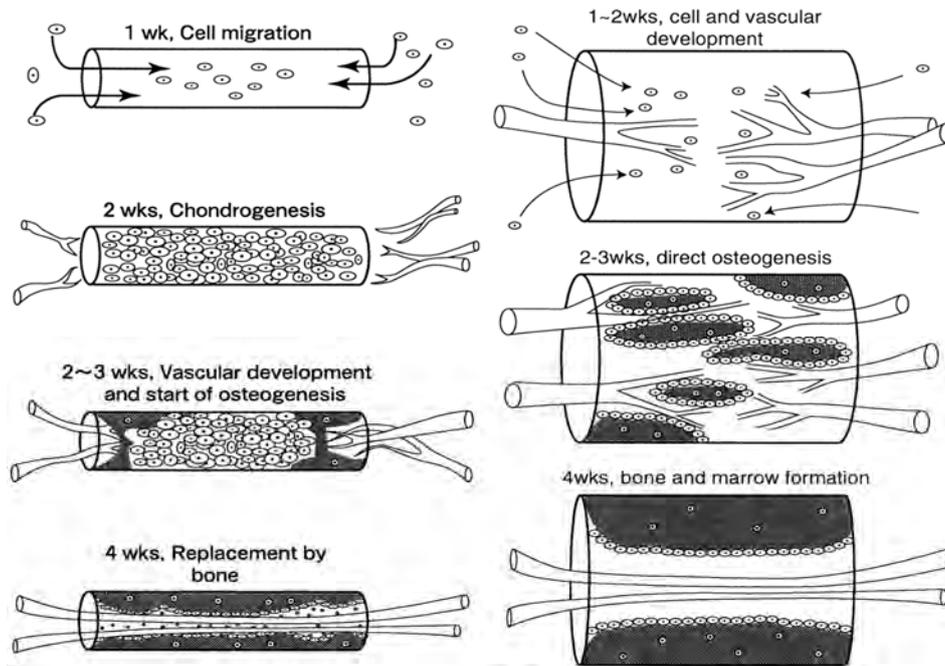


Fig. 31 : Formation osseuse dans le cas de pores de faible (90-110) et de grand diamètre ($>300 \mu\text{m}$) : chondrogenèse puis remplacement par de l'os, contre ostéogénèse directe. (79)

La **forme** cylindrique ou concave des pores pourrait également influencer sur l'ostéof ormation par la variation de densité cellulaire. Enfin, dans les pores de grand diamètre, de nombreux vaisseaux colonisent l'intérieur d'une seule lumière mais la formation d'os est interrompue sur les parois. Il semblerait qu'ils soient moins adaptés à la formation osseuse, leur lumière large diminuant la stabilité mécanique. (71)

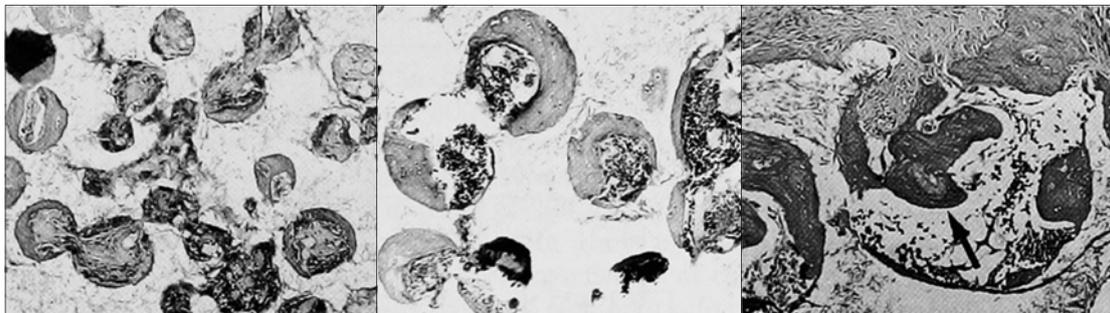


Fig. 32 : Formation osseuse dans des pores de diamètre croissant, respectivement 106-212, 300-400 et 500-600 μm , d'une céramique poreuse d'HA à 4 semaines. Noter la finesse des parois osseuses à droite et les minéralisations à l'intérieur de la lumière (flèche). (71)

Lofti et coll. montrent dans une étude qu'une trop grande **irrégularité de surface** (rugosité) d'un matériau s'oppose à l'adhésion cellulaire puis à la prolifération des cellules. De même, le caractère hydrophobe d'un matériau diminue l'attachement initial.

Ils démontrent aussi qu'adhésion et prolifération ne sont pas corrélées entre elles : les cellules peuvent se développer rapidement sur un matériau peu accueillant au départ. (80)

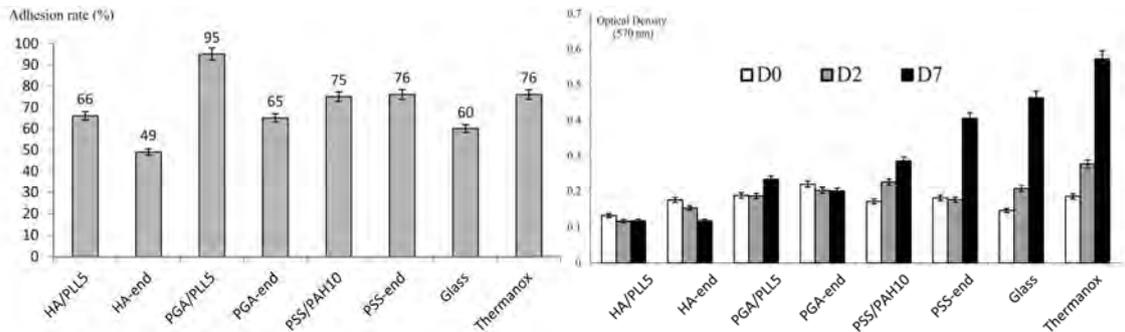


Fig. 33 : Étude de divers matériaux : pas de corrélation entre adhésion et prolifération. (80)

En dehors du déroulement de la colonisation de la surface du matériau par les cellules, très peu d'informations plus détaillées sur les facteurs favorisant ou inhibant l'ostéoinduction et l'ostéoconduction se dégagent des études malgré l'importance de cette bioactivité dans le choix d'un matériau de substitution osseuse.

Quelques études ont mis en place des co-cultures recréant l'échange bidirectionnel entre ostéoblastes et ostéoclastes sur un matériau synthétique, mais aucune pour le moment ne recrée un modèle permettant l'analyse simultanée des propriétés d'ostéoconduction et d'ostéoinduction. De nouvelles techniques de culture in-vitro seraient nécessaires pour mieux comprendre ce phénomène. (57,81,82)

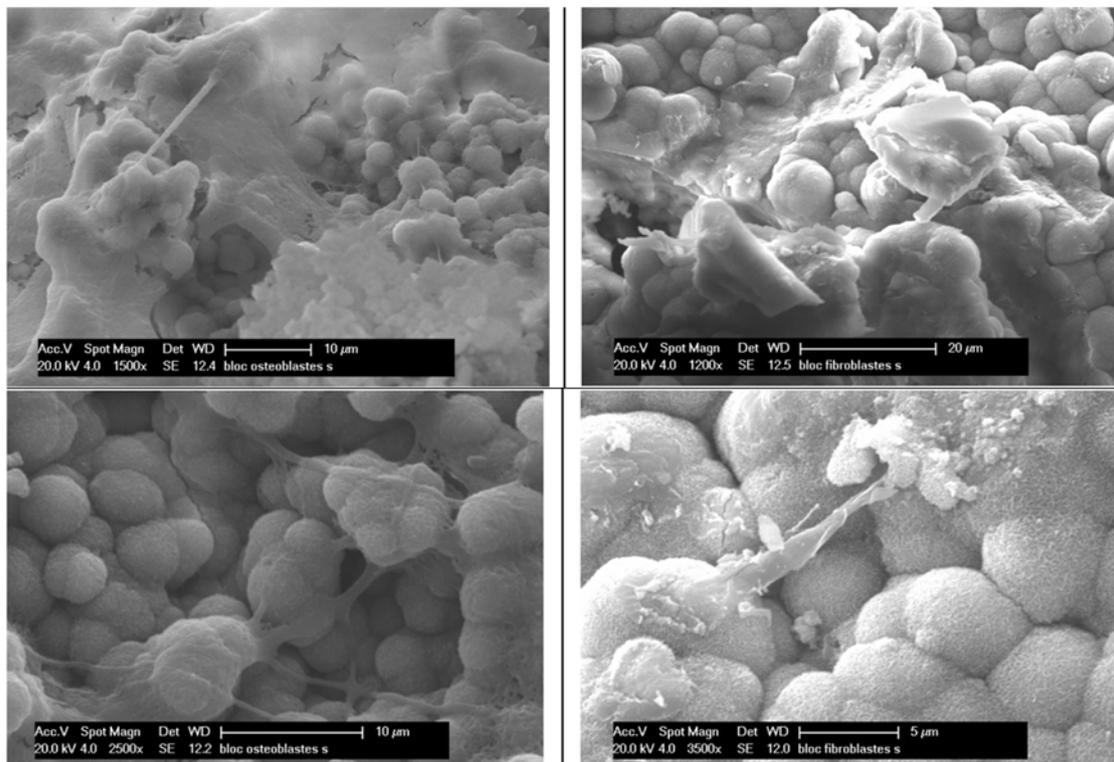


Fig. 34 : Culture de cellules à la surface d'un bioverre poreux en MEB : ostéoblastes à gauche, fibroblastes à droite. Les ostéoblastes se développent + facilement. (54)

2.1.1.2. Ostéoinduction (2,26,41,57,58,60,61,63,83-86)

C'est la propriété **active** permettant à un matériau de venir stimuler localement par des protéines, les cellules souches de l'hôte au niveau du site receveur, conduisant à leur prolifération et à leur différenciation en préostéoblastes et en ostéoblastes matures.

Aujourd'hui, ces matériaux sont utilisés pour venir recréer de l'os au niveau de défauts, ou favoriser la minéralisation d'un autre matériau greffé.

À l'inverse de l'ostéoconduction, cette activité est amenée par le matériau et s'il est placé dans une zone de tissu mou **sans contact avec l'os, il y aura tout de même néoformation osseuse**. C'est d'ailleurs cette propriété qui, selon Marshal Urist, définissait originellement l'ostéoinduction : placé dans un tissu non minéralisé comme un muscle squelettique, le matériau ostéoinducteur devait induire une néoformation osseuse. (87)

Cette capacité est très intéressante en substitution osseuse. (88) Elle se retrouve dans les matériaux contenant des facteurs de croissance, comme par exemple le *GEM 21S* (rhPDGF-BB), mais surtout dans la matrice osseuse déminéralisée (DBM, Demineralized Bone Matrix) issue de tissu osseux humain, sous toutes ses formes et présentations.

Dans les facteurs stimulant la prolifération ostéoblastique, on retrouve aussi :

- les BMPs (bone morphogenetic proteins) dont le BMP2 produit sous forme recombinante, rhBMP-2,
- les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF, platelet-derived growth factors),
- les facteurs de croissance I et II ressemblant à l'insuline (IGF-1 et 2, insulin-like growth factors-1 et 2),
- les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF, fibroblast growth factors),
- le facteur de croissance épidermique (EGF, epidermal growth factor),
- le TGF- β (Transforming growth factor Beta),
- l'acide rétinolique.

Pour les matériaux présents sur le marché à ce jour, on constate de **grandes disparités** dans l'efficacité de la stimulation osseuse et donc dans le résultat clinique.

Quelques études ont été menées pour déterminer les facteurs favorisant ou diminuant l'efficacité de cette bioactivité, principalement **pour les DBM** qui sont très utilisés.

Pour certains auteurs, comme Kay et Vaughan, la stimulation de la genèse osseuse est directement fonction de la composition du matériau de substitution osseuse, en particulier du pourcentage de DBM ostéoinducteur dans le matériau par rapport au pourcentage de matériau support ou de mise en forme. (89)

Pour d'autres, c'est le traitement des allogreffes qui modifie l'efficacité du matériau.

L'étude de Takikawa et coll. a mis en évidence que la méthode de préparation des DBM était sûrement plus à l'origine des variations d'efficacité constatées entre les différents matériaux présents sur le marché que les différences individuelles des lots dues aux inhomogénéités chez les donneurs humains. Pour cela, ils ont greffé plusieurs lots différents de DBM de plusieurs marques chez des rats (*Grafton Putty*®, *Osteofil*®, et témoin de DBM de rat). À 28 jours, aucune différence significative n'a pu être relevée entre les différents lots d'un même produit, mais le DBM de rat avait permis de produire plus d'os que *Grafton*, qui avait produit plus d'os qu'*Osteofil*®.

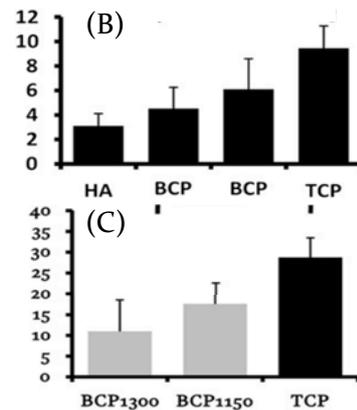
Il reste cependant à déterminer l'importance relative et le poids de chacun de ces facteurs dans les variations d'efficacité : les traitements des os dont la méthode de déminéralisation, les matériaux « support » ou vecteurs, la quantité relative de DBM dans le produit fini, ou d'autres facteurs qui sont encore inconnus. (90)

Parallèlement, on a commencé à observer des propriétés ostéoinductrices chez des matériaux synthétiques à base de phosphate de calcium. Yuan et coll. ont ainsi commencé à étudier les différences de bioactivité de plusieurs matériaux : HA, β -TCP ou BCP 20/80. Ils trouvent que des céramiques de phosphate de calcium de **compositions chimiques** différentes auront des potentiels ostéoinducteurs différents, le plus élevé se retrouvant pour le β -TCP. Cependant, les **caractéristiques structurelles** auront aussi une influence sur cette propriété ostéoinductrice et le BCP 1150 (voir fig. 35) montrera une néoformation osseuse 2 fois supérieure à celle du BCP 1300 (17,7% contre 11%). (86)

(A)	HA	TCP	BCP1150	BCP1300
Chemistry	HA	5HA + 95TCP	20TCP/80HA	20TCP/80HA
Particle size, mm	1-2	1-2	1-2	1-2
Specific surface, m ² /g	0.1	1.2	1	0.2
Percentage of materials, %	46.4 ± 2.4	49.9 ± 1.8	45.6 ± 2.2	44.6 ± 1.9
Microporosity, %*	3.1	48.7	41.1	8.7
Ca release, ppm	0.9 ± 0.1	15.3 ± 0.2	5.4 ± 0.1	4.2 ± 0.4

*Volume percentage of micropores smaller than 10 μ m within the ceramic.

Fig. 35 : Divers matériaux étudiés par Yuan (A), leur différenciation ostéogénique normalisée (B) et la néoformation osseuse (%). (C) (86)



Les mécanismes de cette propriété biologique restent encore à élucider mais les pistes éventuelles sont :

- la présence d'ions calcium et phosphate
- l'activation « mécanobiologique » par la topographie de surface,
- l'adsorption et la présentation par la matrice de facteurs de croissance ostéogéniques endogènes. (5)

Récemment, une nouvelle théorie a été avancée : certaines molécules très simples seraient capables d'induire directement la différenciation des cellules souches ou précurseurs, qui secréteraient ensuite leurs propres facteurs de croissance, la lignée cellulaire activée dépendant du type de molécule initiale. (5)

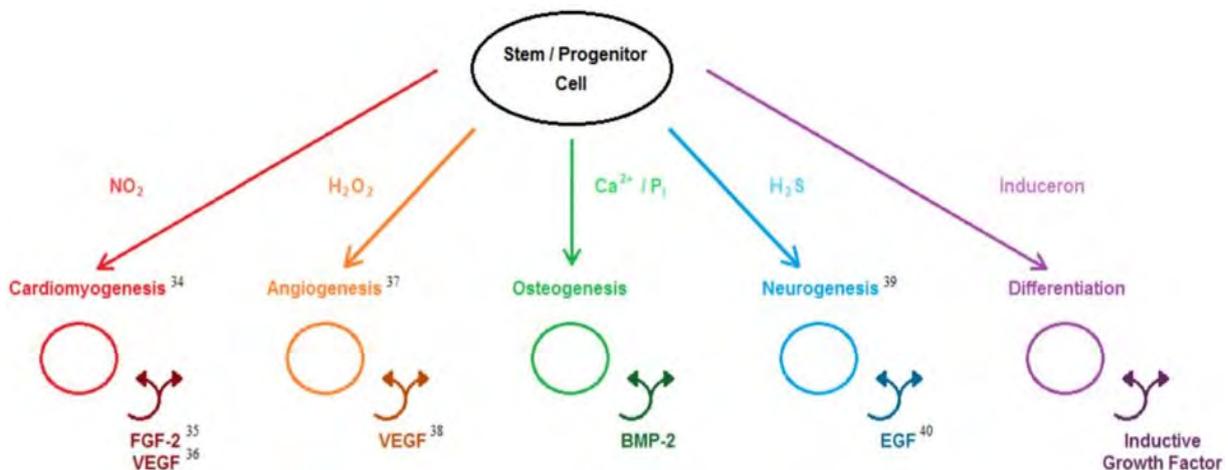


Fig. 36 : Théorie des inducerons : des molécules simples induisent la différenciation de cellules souches puis la sécrétion de facteurs de croissance par celles-ci. La voie de différenciation dépendra du type d'induceron. (5)

Ces molécules signal, nommées « **inducerons** », permettraient d'éviter l'utilisation de facteurs de croissance humains recombinants, en particulier le rhBMP-2 en substitution osseuse, et leurs inconvénients : (91)

- coût élevé (3000€ pour une seule dose en France en 2009), (92,93)
- dosage nécessaire inconnu et en général très largement supérieur aux taux physiologiques, (94)
- réactions immunes rares mais potentielles, (95)
- développement ectopique indésirable de tissus osseux, (96)
- fragilité des facteurs de croissance et complexité de l'administration. (5)

Dans une expérience sur des matrices biodégradables à base de poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) plus ou moins combinés à de l'hydroxyapatite, Cushnie et coll. ont pu observer que les cellules souches cultivées sur une matrice PLGA et hydroxyapatite se multipliaient un peu moins que celles cultivées sur la matrice seule, et que le manque de prolifération était un signe de différenciation des cellules souches en ostéoblastes, objectivée par la sécrétion d'ostéocalcine.

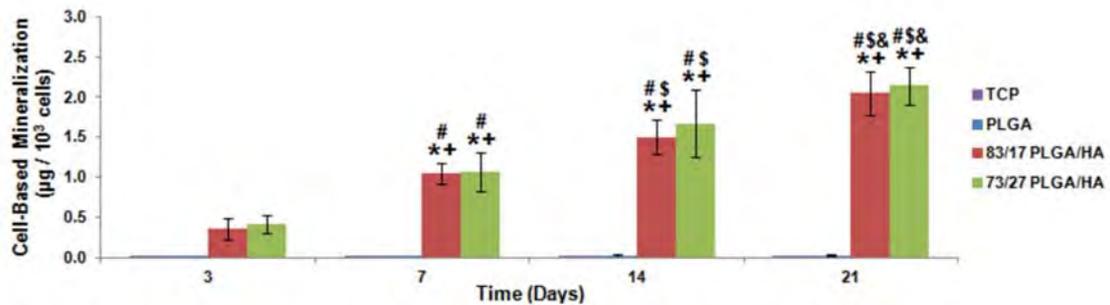


Fig. 37 : Taux de minéralisation, normalisé par nombre de cellules et après soustraction de la minéralisation due à la matrice (TCP = polystyrène de culture tissulaire). (5)

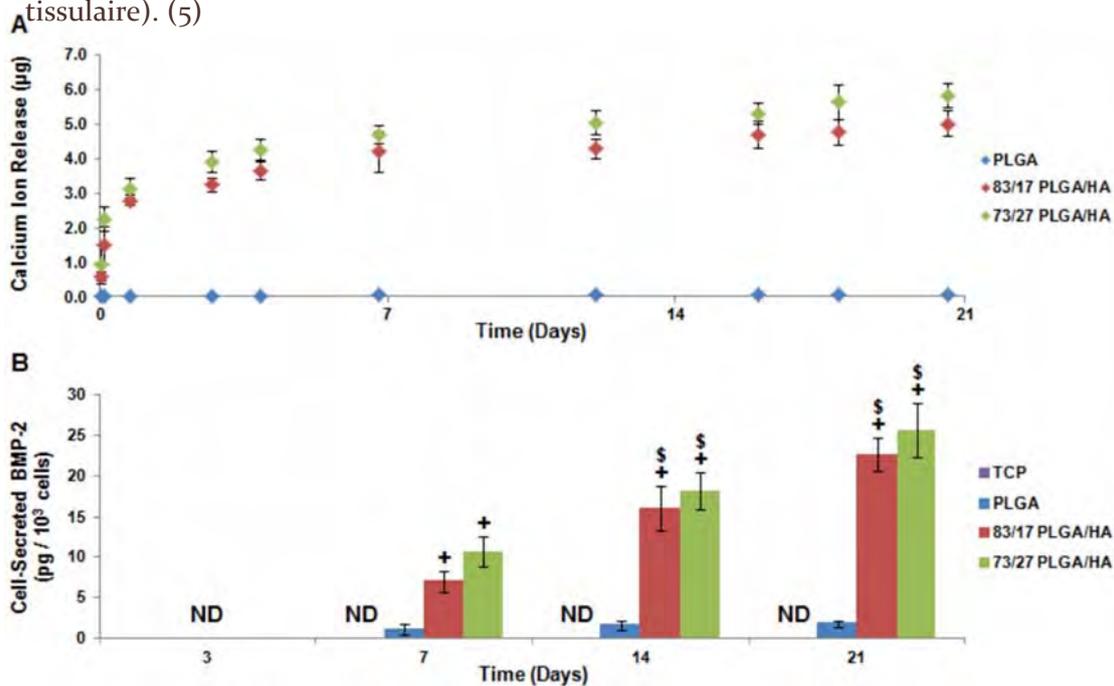


Fig. 38 : Le relargage d'ions Calcium stimule la sécrétion de facteurs de croissance par les cellules différenciées. (5)

Comme exposé dans le chapitre traitant de l'ostéoconduction, le matériau contenant de l'hydroxyapatite montrait une minéralisation acellulaire, due uniquement à sa composition ; mais avec l'ajout de cellules souches on peut observer une minéralisation bien plus importante, à médiation cellulaire. On peut en déduire que l'activité ostéoinductrice est **intrinsèque** au matériau et directement liée à la présence d'hydroxyapatite. (5)

Cette observation a depuis été étayée par Chai et ses collaborateurs. Ils ont mis en évidence la prolifération puis la différenciation ostéogénique de cellules souches du périoste mises au contact **d'ions calcium et phosphate**, confirmant ainsi que ce sont les ions eux-mêmes qui possèdent une activité ostéoinductrice, par activation autonome de la voie des BMPs. Ces ions pourraient être les initiateurs d'une boucle d'ostéoinduction auto- et paracrine, permettant la formation osseuse sur des matrices phosphocalciques in-vivo. (84)

La voie de signalisation complète menant de la présence extracellulaire de Ca^{2+} à la sécrétion de BMP-2 est encore incomplète mais ferait intervenir certaines protéines kinases (MEK 1/2) ainsi que de nombreux récepteurs. (97)

Beaucoup de travaux se penchent actuellement sur ces molécules signal, Ca^{2+} et P pour l'os, qui permettraient à terme la régénération tissulaire in-situ complète et physiologique en utilisant des molécules simples peu onéreuses et les voies physiologiques de la cicatrisation. (88)

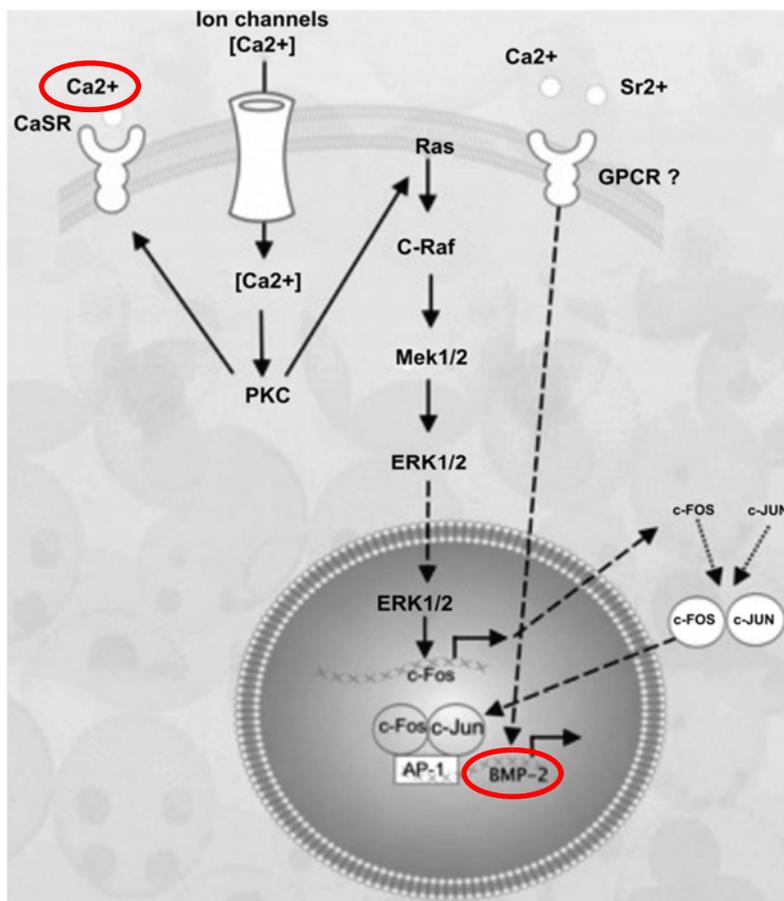


Fig. 39 : Voie de signalisation menant à la synthèse de BMP-2 en présence de Ca^{2+} extracellulaire. (97)

2.1.1.3. Ostéogenèse (26,41,57,60,61)

C'est la propriété du greffon de pouvoir former **activement** et directement une nouvelle matrice osseuse. Elle découle directement de l'activité ostéogénique des cellules présentes dans le matériau.

Certains auteurs étudient cette activité sans indiquer l'origine des cellules ostéoformatrices qui peuvent alors être issues de la greffe ou de l'hôte, mais on considérera ici qu'elle se produit lorsque des ostéoblastes ou leurs précurseurs, les cellules souches, sont transplantés encore vivants dans le greffon.

Dans un greffon non vascularisé, très peu d'ostéoblastes survivent à la transplantation et ce sont alors surtout les cellules souches qui vont permettre la reprise de la formation osseuse. Si les conditions idéales sont réunies chez l'hôte, ces cellules immatures présentes dans l'os, la moelle osseuse, le périoste et l'endoste se différencient et deviennent de nouveaux ostéoblastes. (28)

On retrouve cette capacité dans les autogreffes, la moelle osseuse plus ou moins enrichie en cellules souches et les matériaux synthétiques augmentés par adjonction de moelle osseuse ou de cellules. (57)

2.1.1.4. Intérêt des mélanges de biomatériaux et combinaisons des bioactivités

Comme nous l'avons vu précédemment, l'os greffé autogène non traité est par exemple ostéoconducteur bien sûr, mais surtout ostéoinducteur et ostéogénique. Les cellules du greffon créent de l'os directement et elles provoquent également la migration des ostéoblastes et préostéoblastes alentour qui vont venir synthétiser du nouveau tissu osseux.

L'hydroxyapatite de synthèse est par opposition uniquement « ostéophile », c'est-à-dire « ostéoconductrice », comme le sont aussi les greffes d'os autogène dévitalisé ou l'os de banque : elle sert uniquement de support à la croissance osseuse. (60,61)

Remarque : cette idée serait toutefois remise en cause par la théorie des inducteurs. (84)

Une idée courante dans la littérature est que le matériau de substitution osseuse doit être mis en place dans un site receveur permettant une bonne formation osseuse et l'intégration du greffon, c'est-à-dire stable, bien vascularisé et riche en précurseurs ostéogéniques.

Pour augmenter cette dernière qualité, une méthode consiste à greffer de la moelle osseuse autogène ou des cellules souches de la moelle, soit seules, soit en combinaison avec des matériaux vecteurs comme le collagène minéralisé (*Healos*[®]). On espère alors voir ces cellules se différencier en cellules ostéogéniques matures ou sécréter des facteurs de croissance permettant la migration et la différenciation des cellules de l'hôte.

Dans les nouveaux matériaux commercialisés et ceux en cours de développement, nombreuses sont les combinaisons. On retrouve par exemple des protéines BMP-2 mélangées à un ciment de phosphate de calcium injectable, ou des mélanges de DBM et de matériaux polymères résorbables apportant de meilleures propriétés mécaniques au produit ostéoconducteur déjà existant.

Enfin, les travaux de recherche se penchent déjà sur de futurs matériaux qui allieraient les cellules ostéogéniques, une matrice ostéoconductrice et des facteurs de croissance ostéoinducteurs. (57)

2.1.2. (Bio-)Résorbabilité et taux de résorption

Idéalement, on recherche une régénération, c'est-à-dire une **cicatrisation physiologique complète**, « **ad integrum** », du site greffé permettant de retrouver un tissu osseux vivant, capable de s'adapter à l'environnement et aux forces qui s'exercent sur lui, de se défendre en cas d'infection, de cicatriser...

De plus, la persistance d'une matrice de biomatériaux dans l'os peut affecter ses propriétés mécaniques et créer ou entretenir un phénomène inflammatoire à ce niveau.

Le matériau de substitution osseuse doit donc être intégré au processus de remodelage et disparaître de l'organisme parallèlement à la formation d'un nouvel os au niveau du défaut. (43,81,98-100)

Cependant, lorsque l'augmentation de volume a pour but une réhabilitation implantaire, la **stabilité volumique** devient le facteur majeur. Un équilibre doit donc être trouvé entre la vitesse de résorption et la capacité de formation de nouvel os chez le patient. (43,101,102)

Chaque patient possédant une situation buccale initiale, une structure et un métabolisme osseux propres, le praticien doit s'adapter au cas clinique qu'il a en face de lui en choisissant le bon matériau : il est nécessaire de connaître les taux de résorption des matériaux disponibles sur le marché avant de les mettre en œuvre. (43)

Remarque : malgré l'utilisation fréquente de ce terme en biologie, il est difficile de donner une définition stricte de « matériau résorbable » et on rencontrera indifféremment les termes « biorésorbable », « biodégradable », « bioérodible » ou « bioabsorbable » avec ou sans préfixe « bio- », d'autant plus dans la littérature anglophone.

Vert, qui étudie les matériaux polymères résorbables, propose ces définitions plus précises :

- « biodégradable » : suite à une attaque biologique, le matériau se désagrège à un niveau macromoléculaire et ses fragments ou ses produits de dégradation se dispersent, sans obligatoirement être éliminés totalement de l'organisme. C'est un phénomène enzymatique à médiation cellulaire, contrairement à une dégradation enzymatique due à des enzymes isolées.

Remarque : « Dégradation » et « dégradabile » sont des termes à utiliser uniquement lorsque le processus chimique de diminution de la masse molaire, de découpe des macromolécules est de nature inconnue ou abiotique. Une décomposition de nature physique sans diminution de la taille des molécules sera, elle, appelée « fragmentation » ou « dissolution ».

- « biorésorbable » : le matériau se dégrade en totalité et se résorbe in-vivo, par métabolisation et assimilation, ou plus simplement élimination par excrétion des produits de dégradation (en particules fines). Plus général, le « concept de biorésorption » cherche à obtenir une disparition complète du matériau étranger implanté et de ses sous-produits de dégradation par des voies d'élimination naturelles et sans persistance d'effets indésirables.
- « bioérodible » : le matériau présente une dégradation de surface et se résorbe in-vivo, par métabolisation ou élimination des produits de dégradation. Le « concept de bioérosion » est similaire à celui de biorésorption avec une dégradation de surface.
- « bioabsorbable » : le matériau se dissout plus ou moins rapidement dans les fluides liquidiens corporels sans destruction des chaînes polymériques ou diminution de masse moléculaire. Un polymère bioabsorbable peut donc être également biorésorbable si les macromolécules dispersées sont ensuite attaquées et excrétées. (55)

Ici, nous utiliserons indifféremment les termes de « biodégradation », « résorption » et « résorbable » pour décrire un matériau implanté dans l'organisme qui va disparaître progressivement du site d'implantation avec le temps, sans prendre en compte le mécanisme qui va provoquer cette disparition. (100)

Cliniquement cette biodégradation se fait **conjointement par la « résorption »** due à l'activité biologique des cellules ostéorésorbantes, les ostéoclastes qui sont retrouvés à la surface du matériau, et par une **dégradation passive** physicochimique : dissolution ou fragmentation (fracture selon taille), puis phagocytose et dégradation des produits par les macrophages disséminés dans les tissus adjacents. (35,74,98,102-106)

La première voie serait à préférer, car le mécanisme de résorption cellulaire est semblable à celui qui a lieu dans le remodelage physiologique du tissu osseux, et il amène des conditions optimales pour le développement ultérieur des ostéoblastes et des tissus vasculaires. (98,99) Le greffon, ou le produit synthétique se substituant à l'os, ne doit donc pas inhiber l'activité normale des cellules osseuses et en particulier le seul type de cellules capable de résorber l'os, les ostéoclastes, afin de ne pas perturber la physiologie du futur remodelage osseux qui se développe au niveau du site greffé. (34)

La biorésorbabilité des biomatériaux sur le marché par des cellules osseuses a été étudiée à travers des modèles animaux (rats, lapins), mais ces études ont démontré leurs limites (durée, coût, éthique) et posent le problème de la transposabilité des résultats obtenus à l'homme. En effet, les facteurs biologiques qui influencent le taux de biodégradation ou de biorésorption physiologique de l'os autogène, ou du greffon qui s'y substitue, sont :

le type d'os et sa localisation (crâne, mandibule, crête iliaque), l'espèce animale, l'âge, le sexe, les taux hormonaux, le degré de contact osseux, la chute du pH induite par des facteurs cellulaires (macrophages, ostéoclastes, fibroblastes), et les infections ostéolytiques, maladies osseuses et prédispositions génétiques.

Dans les tests chez l'animal, la plupart des facteurs diffèrent : cellules du métabolisme osseux dont les ostéoclastes différentes des cellules humaines, métabolismes osseux et hormones différents, os, localisation, forces exercées... (102)

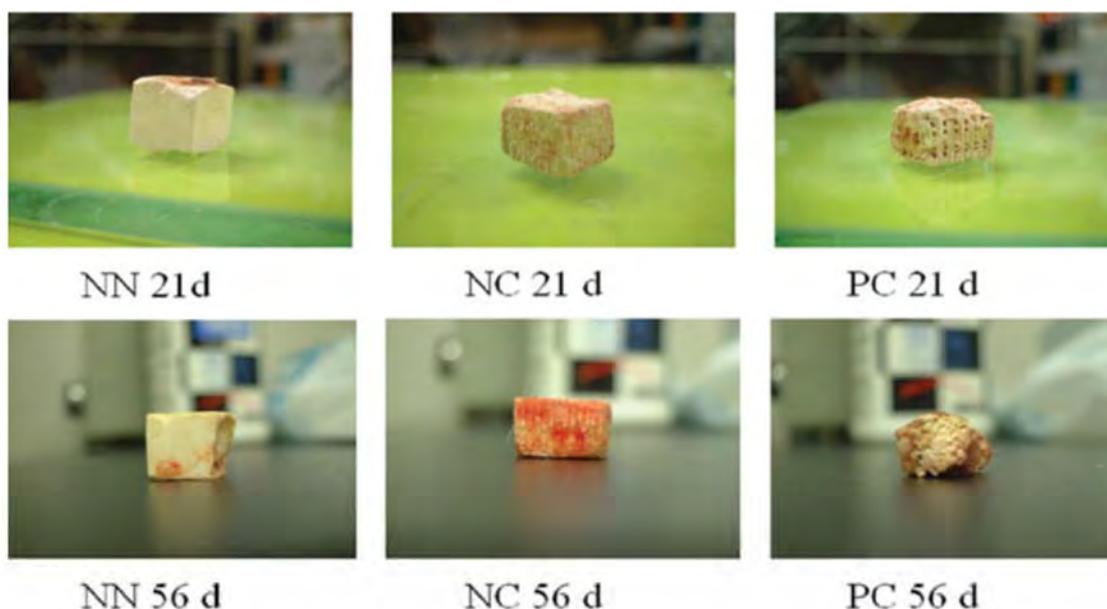


Fig. 40 : Effet visuel de l'activité de résorption sur différents blocs tests implantés chez le lapin (NN= phosphate de calcium biphasique, NC=ciment apatitique plein, PC=BCP poreux) extraits à 21 et 56 jours. Noter la dégradation avancée du BCP poreux. (540)

Récemment, des études cultivant in-vitro des ostéoclastes humains directement sur des couches de biomatériaux, en milieux contrôlés favorables à une ostéoclasie, arrivent mieux à reproduire les conditions physiologiques de la dégradation d'un matériau, et permettent le choix d'un matériau de substitution osseuse adapté à la situation clinique en fonction de sa vitesse de résorption. (43,101)

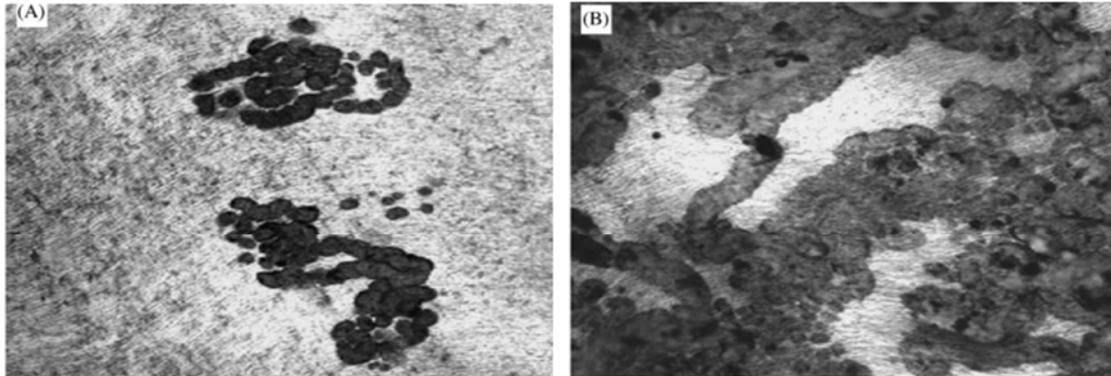


Fig. 41 : Schémas de résorption de dentine par des ostéoclastes humains, à 3 (A) et 4 semaines de culture (B). (43)

Enfin, les échelles de vitesse de résorption des grandes familles de matériaux de substitution osseuse sont connues depuis longtemps (HA pur résorbé plus lentement que β -TCP...) (74) mais les comparatifs entre produits commercialisés sont rares dans la littérature, ou encore peu représentatifs d'une situation in-vivo, donc d'un indice de signification faible.

On peut par exemple citer une étude de Keller et coll., qui a essayé de comparer plusieurs produits présents sur le marché en 2012 :

- *Lactosorb*[®] (acide poly-L-lactique et polyglycolique (PLLA-PGA)),
- *Calciresorb*[®] (β -TCP pur),
- *Calcibon*[®] (HA carbonatée déficiente en calcium/phosphate de calcium hydrogéné/carbonate de calcium),
- *ChronOs*[®] (β -TCP et polymère de poly(lactide co- ϵ -caprolactone)),
- *Cerasorb*[®] (β -TCP pur),
- *Cerasorb M*[®] (composition identique à Cerasorb mais porosité augmentée),
- *Tutogen bovine*[®] (=Tutobone, os bovin anorganique),
- *Tutobone human*[®] (=Tutoplast, matrice osseuse déminéralisée humaine (DBM)),
- *Biobon*[®] (sel de phosphate de calcium synthétique),
- *PerOssal*[®] (mélange de phosphate de calcium nanocristallin et de sulfate de calcium).

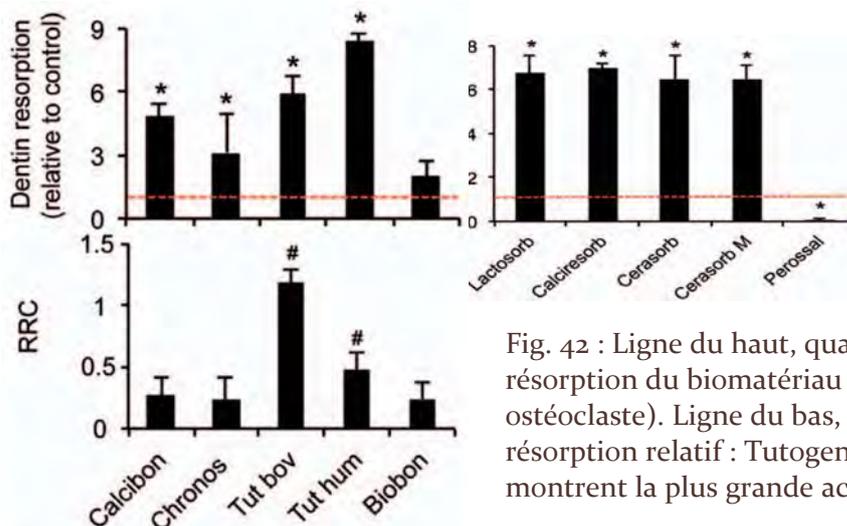


Fig. 42 : Ligne du haut, quantification de la résorption du biomatériau (résorption par ostéoclaste). Ligne du bas, coefficient de résorption relatif : Tutogen Human et Bovine montrent la plus grande activité. (82)

Pour les comparer, Keller introduit une notion de standard dans la quantification des vitesses de résorption avec le « **coefficient de résorption relatif** » calculé comme le quotient de la résorption d'un matériau sur la résorption de la dentine témoin.

Un exemple en est montré fig. 42.

Les résultats de cette culture in-vitro d'ostéoclastes mettent en évidence de très grandes disparités et on observe de plus grand taux de résorption relatif pour les matériaux d'origine naturel, en particulier *Tutobone human*[®] et *Tutogen bovine*[®] (DBM tous les deux). Des matériaux comme *Calcibon*[®] (HA carbonatée), *Chronos*[®] (β -TCP + polymère) et *Biobon*[®] (Phosphate de Ca) présentent expérimentalement des vitesses de résorption similaires ; cependant, bien qu'on puisse observer une stimulation de l'activité des ostéoclastes sur la dentine, eux-mêmes souffrent d'une résorption limitée (coefficient de résorption relatif de 0,5), tout bonnement inférieure à celle des tissus osseux environnants. (82)

Cette étude montre aussi un lien significatif entre les modifications initiales de pH du milieu en fonction du matériau, le nombre de noyaux des ostéoclastes et la résorption du matériau. (82)

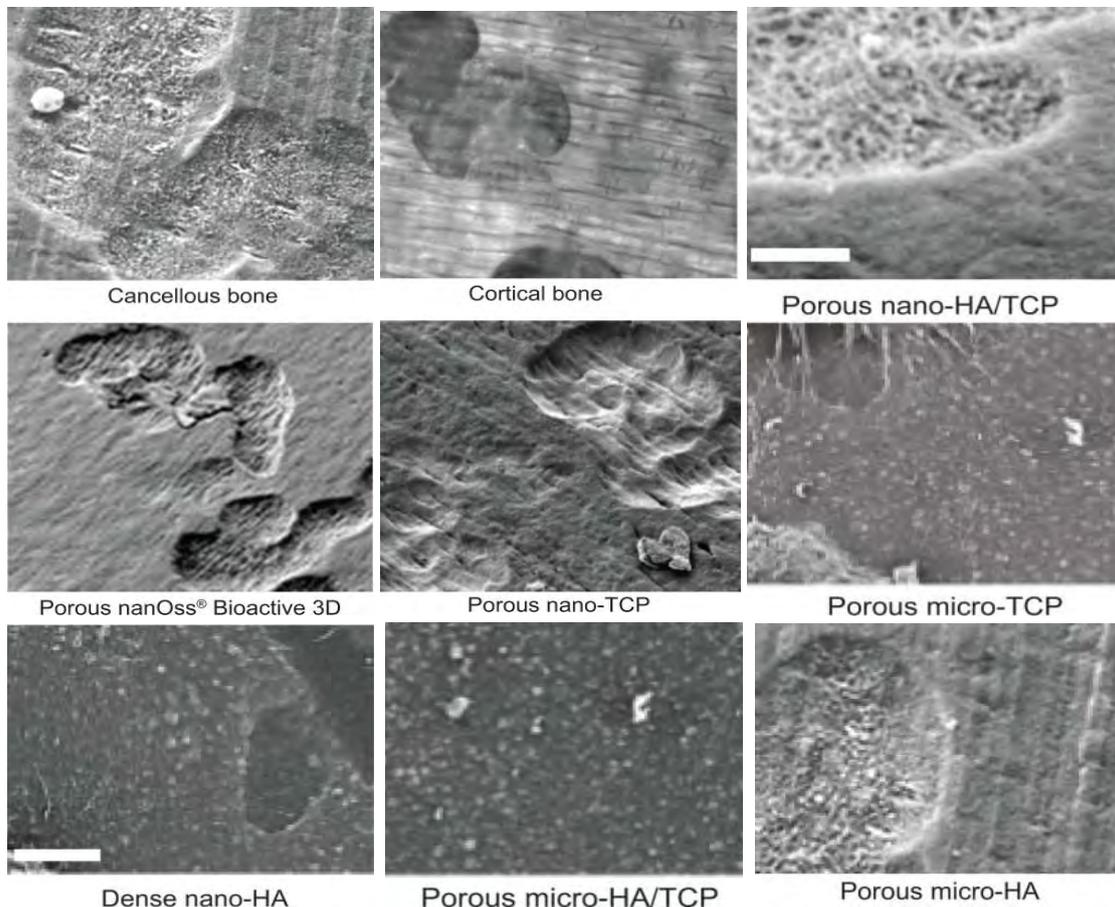


Fig. 43 : Images au microscope électronique à balayage de pistes de résorption ostéoclastiques sur divers matériaux à 21 jours. (118)

D'autres études sur la résorption ont montré que certains paramètres inhibent ou, au contraire, accélèrent l'activité des ostéoclastes. Par exemple, la composition physico-chimique du matériau de substitution est un facteur important pour la vitesse de résorption ostéoclastique. (33-35,99,101,107,108)

- Les **facteurs physiques tendant à augmenter** la biodégradation ou sa vitesse sont l'augmentation de porosité, la réduction de la taille des cristaux, l'augmentation du nombre de défauts cristallins et la diminution de la taille des grains.
- Les **facteurs chimiques tendant à augmenter** la biodégradation ou sa vitesse sont la présence de substitutions dans l'hydroxyapatite (CO_3^{2-} , Mg^{2+} ou Sr^{2+}) ou dans le β -TCP (Al^{3+}), la présence d'impuretés sous forme de particules ou de grains d'une seconde phase apparaissant lors du frittage, ou un pourcentage plus élevé de β -TCP dans les BCP.
- A l'inverse, les **facteurs chimiques qui tendent à diminuer** la biodégradation ou sa vitesse sont la substitution par des ions fluorés pour l'hydroxyapatite, la substitution par du Mg^{2+} dans les β -TCP, et un pourcentage moins élevé de β -TCP dans les BCP. (102)

Tadic et Epple ont étudié les propriétés physico-chimiques de 14 substituts osseux actuellement sur le marché. Les résultats sont visibles dans le tableau ci-dessous. (109)

Sample	Chemical composition	Crystallinity	Morphology	Expected biodegradability	Mechanical stability
BioResorb [®]	β -TCP, traces of calcium pyrophosphate and α -TCP	High	Porous granulate	Moderate	Low
ChronOS [®]	β -TCP, traces of α -TCP and HAP	High	Porous granulate	Moderate	Low
Ceros [®]	β -TCP, traces of α -TCP and HAP	High	Porous granulate	Moderate	Low
Cerasorb [®]	β -TCP	High	Porous granulate; drilled porous blocks	Moderate	Low (granulate) to high (blocks)
Vitoss [®]	β -TCP, traces of calcium pyrophosphate and possibly organic binder	High	Porous granulate	Moderate	Low
PepGen [®]	HAP	High	Porous granulate	Slow	Low
Endobon [®]	HAP, traces of calcium oxide	High	Porous block (bone-like)	Slow	High
Cerabone [®]	HAP, traces of calcium oxide	High	Porous block (bone-like)	Slow	High
Algipore [®]	Carbonated HAP, traces of organic binder (?)	Moderate	Porous granulate	Moderate	Low
Ostim [®]	HAP dispersed in water	Nano	Paste	Fast	None
BioOss [®]	Carbonated HAP, water	Nano	Porous granulate	Fast	Low
Kiel bone	Carbonated HAP, water, organic bone matrix	Nano	Porous block (bone-like)	Fast	High
Callus bone	Carbonated HAP, water, organic bone matrix	Nano	Porous block (bone-like)	Fast	High
Tumor bone	Carbonated HAP, water, organic bone matrix	Nano	Porous block (bone-like)	Fast	High
Tutoplast [®] (bovine)	Carbonated HAP, traces of OCP, water, organic bone matrix	Nano	Porous block (bone-like)	Fast	High
Tutoplast [®] (human)	Carbonated HAP, water, organic bone matrix	Nano	Porous block (bone-like)	Fast	High

Fig. 44 : Comparaisons physico-chimiques des substituts osseux et résorption selon Tadic. (109)

Grâce aux données tirées de ces recherches cliniques, les industriels ont adapté les propriétés de leurs matériaux.

Pour venir **contrôler le taux et la vitesse de résorption**, les fabricants vont avoir deux approches.

La première consiste à optimiser la **géométrie** du matériau.

Le point essentiel est la présence ou l'ajout d'un réseau de pores interconnectés ou de canaux à l'intérieur du matériau. Ces espaces doivent être assez grands (jusqu'à 500 μm de diamètre) pour permettre l'invasion du matériau par les cellules et les futurs vaisseaux sanguins, ce qui permettra la biodégradation du matériau et la croissance d'un nouvel os à sa surface. De plus une porosité élevée augmente la surface d'échange du matériau, ce qui permet une dissolution passive plus rapide. Cette approche explique l'ajout de pores pour les ciments injectables de phosphate de calcium.

La deuxième consiste à modifier les **caractéristiques chimiques** du matériau, en jouant sur les paramètres vus précédemment.

Pour les polymères, on va inclure plus de séquences dégradables, incorporer des sites de coupures par les enzymes de l'hôte dans les molécules ou modifier la cristallinité du polymère. Pour les céramiques, les modifications chimiques vont réguler l'équilibre thermodynamique et en particulier la solubilité.

C'est pour cette raison que, dans la catégorie des matériaux à base de phosphates de calcium, on préférera les β -TCP plus réactifs à l'hydroxyapatite, et que l'intérêt porté aux céramiques d'hydroxyapatite frittées, pratiquement inertes, a diminué en faveur de matériaux plus réactifs comme les phosphates de calcium biphasiques (mélange d'HA et de β -TCP), les β -TCP, les α -TCP ou les autres sels de calcium. (57,77,110-112)

Par exemple, on arrive à obtenir une bioactivité contrôlée grâce aux différences de résorption hydroxyapatite/TCP, ainsi qu'une dissolution/résorption plus ou moins rapide en fonction de la porosité (macroporosité : 400 à 600 μm ou microporosité 1 à 10 μm) et du caractère intercommunicant des pores. Actuellement, il est admis qu'une proportion de 40 % de β -TCP et 60 % d'hydroxyapatite permet un bon équilibre entre la résorption et l'apposition osseuse. (60)

On va ici détailler les différents facteurs connus influençant la résorption.

Du point de vue de la composition chimique, les cellules ostéorésorbantes doivent pouvoir s'attacher à la surface osseuse afin de créer la « zone scellée » où ils libèrent l'acide chlorhydrique et les enzymes qui dégradent le tissu osseux.

Cette **liaison au matériau** va dépendre de sa composition et en particulier de la présence de protéines comme le collagène de type I et l'ostéopontine au niveau de la matrice extracellulaire osseuse pour les greffes osseuses, ou des protéines similaires adsorbées à la surface des matériaux de substitution osseuse.

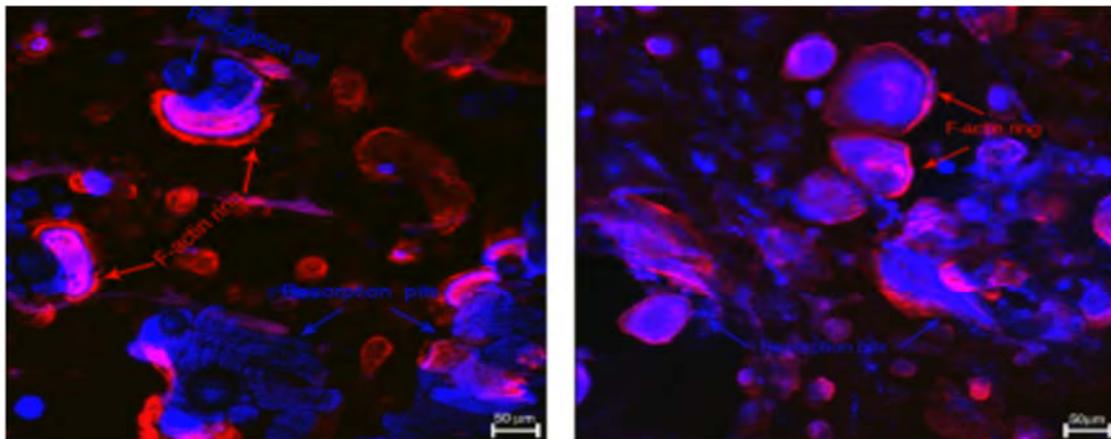


Fig. 45 : Schémas de résorption sur un matériau d'origine bovine et équine.

Coloration (mAb) bleue du collagène de type I, rouge de la F-actine, rose des sites de résorption actifs. (101)

Les matériaux d'origine animale bovine ou équine non altérés par de hautes températures ont été étudiés et présentent une composition assez proche de celle de l'os humain (70% de collagène de type I et proportion Ca/P) ce qui permet le développement normal des ostéoclastes et une bonne résorption du matériau. (98,101)

Si les protéines nécessaires sont absentes, l'adhésion des ostéoclastes est compromise : on observe une diminution de la formation des nouveaux ostéoclastes de 30% et l'absence d'ostéoclastes matures polynucléés. (23,113)

La résorption est, elle aussi, limitée à la surface du matériau. (35) Cependant des études comme celle de Contractor et coll. ont mis en évidence une résorption ostéoclastique de matériaux minéraux ne contenant aucune protéine (exceptées celles du milieu de culture nécessaires au développement des ostéoclastes) donc sans présence de collagène de type I, et ne faisant pas non plus intervenir l'ostéopontine. (105,114)

Le matériau en question doit également **pouvoir être dégradé par les ostéoclastes**. Des observations au microscope électronique in vitro et in vivo font apparaître que les ostéoclastes peuvent simultanément résorber et phagocyter les matériaux à base de phosphate de calcium, et que les matériaux dégradés ou les déchets rejetés dans l'environnement par les ostéoclastes peuvent à leur tour être phagocytés par les macrophages avoisinants. (98,105,115,116)

C'est cette seconde voie qui prédomine pour les matériaux biodégradables non assimilables à du tissu osseux comme les substituts polymères à base d'acide glycolique ou lactique. Enfin les matériaux inertes comme le poly(méthacrylate de méthyle) ou PMMA, l'aluminium ou la zirconie n'ont montré aucun signe de dégradation ou de résorption active dans le temps et persisteront donc indéfiniment au niveau du site greffé. (43,98,117)

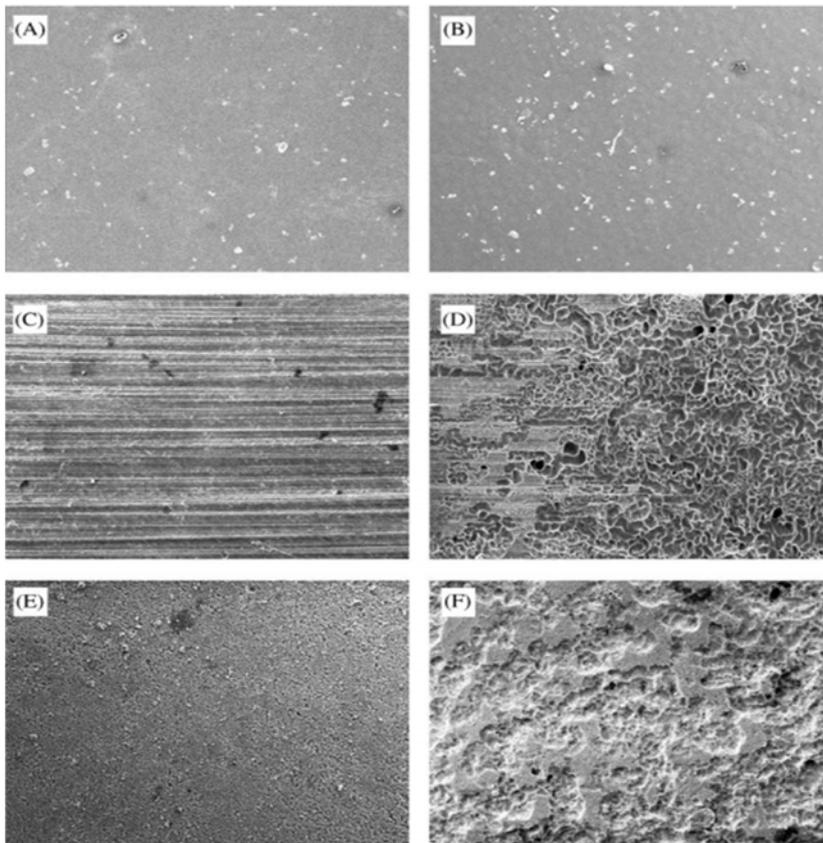


Fig. 46 : Matériaux à 28 jours respectivement sans et avec ostéoclastes humains : PMMA (A/B), dentine (C/D) et ciment à base de phosphate de calcium (E/F). (43)

Les autres critères retenus et précédemment cités sont la solubilité du matériau, et ses caractères physiques : structure tridimensionnelle et état de surface, porosité... (33-35,99,101,107,108)

Ainsi, la structure très irrégulière d'un matériau d'origine équine dans l'étude de Perrotti et coll. est un obstacle à une résorption régulière et continue ; et à la place des pistes ou travées de résorption physiologiques on trouve de petites lacunes de Howship bien distinctes. Cette différence de schéma de résorption, qui ne modifie cependant en rien l'activité des ostéoclastes (101), se retrouve aussi en présence d'un matériau à base de β -TCP. Les matériaux d'origine bovine auront quant à eux une topographie de surface bien plus plate et régulière, ce qui amène à une résorption similaire à celle de l'os humain. (34,101)

En analysant la présence de certains facteurs comme TRAP (*tartrate-resistant acid phosphatase*), la formation et la taille des travées de résorption et l'expression de RANK, une étude de Webster et coll. a démontré une activité ostéoclastique puis ostéoblastique similaire sur de l'hydroxyapatite nanocristalline et de l'os humain.

Elle fait suite à d'autres travaux de recherche qui démontreraient jusqu'alors une grande disparité de ces activités entre l'hydroxyapatite microcristalline et l'os humain.

Une activité ostéoclastique physiologique a aussi été mise en évidence pour du β -TCP nanoparticulaire, ce qui conforte aujourd'hui l'utilisation de ces matériaux présentant une structure cristalline fine de l'ordre du nanomètre en substitution osseuse. (118,119)

BGS	Micropore size	Macropore size	Resorption
β -TCP	< 5 μm	55% inter-granular	9-12 mo
CS	NA	55% inter-granular	1-3 mo
Highly porous (90% porosity) β -TCP	1-100 μm	100-1000 μm	4 mo
HA 60%/ β -TCP 40% (HA/TCP)	< 5 μm	400-600 μm	
HA	-	280-770 μm	yr
PG ¹	250 μm	75%	4-8 mo
PLGA	-	-	1-6 mo

¹Polygraft [2.5% poly (D,L-lactide-co-glycolide), 10%CS, 12.5% polyglycolide]. BGS: Bone graft substitutes; β -TCP: β -tricalcium phosphate; CS: Calcium sulphate; HA: Hydroxyapatite; PLGA: Poly (Lactide-co-Glycolide); PG: Polygraft.

Fig. 47 : Composition et caractéristiques de quelques biomatériaux courants.

Autre caractéristique de la structure du matériau, la **porosité**, en taille et structure. Elle va jouer un rôle important dans la colonisation du matériau puis dans le développement des cellules : des pores interconnectés d'un diamètre de 300 à 400 μm vont permettre une meilleure croissance osseuse par l'apport plus facile des nutriments aux cellules, et les études de Sommer et coll. et de Gomi et coll. démontrent que l'« ostéoclastogenèse », le développement des cellules ostéorésorbantes, sera elle aussi bien plus rapide sur une surface poreuse que sur une surface lisse et polie. Cette caractéristique peut donc être adaptée lors du développement industriel du matériau, pour favoriser le développement et la migration des cellules ostéoclastiques. (71,99,120,121)

2.1.3. Biocompatibilité : l'acceptation du matériau par l'hôte

Lorsqu'une cellule entre en contact et perçoit grâce à ses récepteurs un biomatériau, de nombreuses réactions sont envisageables. La cellule en question va explorer les propriétés de surface du matériau et vérifier que les caractéristiques de ce nouvel environnement sont bien compatibles avec ses conditions physiologiques et favorables à son développement, ou en tout cas à sa survie. Pour un matériau implantable par exemple, une réponse défavorable de l'hôte au matériau peut entraîner une encapsulation fibreuse, une hyperplasie, une inflammation plus ou moins aiguë, voire une ostéolyse.

C'est pourquoi, avant d'introduire un nouveau matériau au contact de cellules, il est primordial de vérifier la « tolérance biologique » à ce matériau, sa propriété à être accepté par un organisme vivant, sa non toxicité, sa non nocivité et l'absence de réaction immunologique. C'est le principe de la biocompatibilité. Selon la définition de Williams de 1987, une biocompatibilité active est la « capacité d'un matériau à induire ou permettre une bonne adaptation de l'organisme et une réponse appropriée en vue des fonctions déficientes à restaurer ». (80)

Historiquement, elle était toujours définie négativement. On décrivait alors les propriétés que le matériau ne devait pas posséder :

- être acceptable par le corps humain et ne pas induire de rejet c'est-à-dire de réaction inflammatoire ou de réponse trop importante du système immunitaire.
- ne pas être toxique (toxicité aiguë ou chronique), par lui-même ou ses produits de dégradation.
- ne pas être carcinogène (ou mutagène) à court ou long terme. (55)

Puis, les paramètres régissant l'interface biomatériau/tissu vivant et la compréhension de ses mécanismes ont été intégrés à cette définition : « la biocompatibilité est l'ensemble des interrelations entre un biomatériau et son environnement, et leurs conséquences biologiques, locales ou générales, immédiates ou différées, réversibles ou définitives ». (122)

Cette nouvelle définition introduit donc la notion d'une action réciproque du matériau sur les tissus et inversement, des tissus sur le matériau. Ces phénomènes dépendront du matériau, des tissus en contact et du temps d'application.

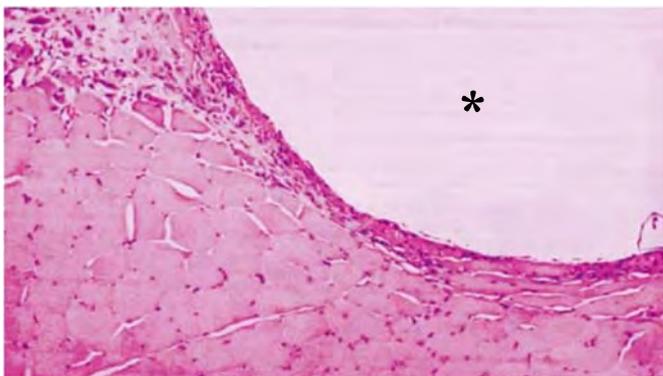


Fig. 48 : Aucune réaction tissulaire 7 jours après implantation intramusculaire d'une céramique à base d'oxyde de silicium (*) (grossissement x80).

Ici, on recentrera cette caractéristique sur la « capacité d'un biomatériau à induire une réponse appropriée de l'hôte dans une application spécifique ».

C'est une notion relative et complexe, difficilement appréhendée et plutôt appréciée à travers des comparaisons par rapport à un ou des matériaux de référence. (123-135)

Dans le domaine d'application de la régénération osseuse, l'expression finale idéale de la biocompatibilité est l'intégration tissulaire complète avant une éventuelle inclusion dans le remodelage physiologique. Elle se rapproche particulièrement dans ce cas de la notion de « bioactivité » vue précédemment et qui s'exprime par le lien avec l'os autogène et la stimulation d'une activité physiologique de synthèse osseuse et de résorption.

Les facteurs qui participent à la biocompatibilité sont donc assez proches :

- paramètres liés au matériau :
 - composition et structure chimique (ratio Ca/P pour les céramiques de phosphate de Calcium),
 - pureté chimique,
 - degré de raffinage des produits bruts (élimination des molécules organiques pour les xénogreffes...),
 - technique et degré de frittage pour les céramiques,
 - stabilité chimique,
 - structure cristalline,
 - porosité et interconnexions des pores,
 - morphologie superficielle,
 - chimie superficielle,
 - énergie libre superficielle et potentiel électrique de surface,
 - chimie et caractéristiques physiques des produits de dégradation.
- paramètres liés au dispositif implanté :
 - taille et forme,
 - comportement mécanique.
- paramètres liés à l'hôte :
 - espèce (uniquement en situation expérimentale, sinon humain),
 - âge et sexe,
 - type de tissu et site d'implantation,
 - état pathologique et traitements en cours (radiothérapie, médicaments, bisphosphonates...).
- autres paramètres :
 - dextérité et expérience chirurgicale,
 - relation implant tissu, stabilité au niveau du site greffé,
 - facteurs pathologiques, en particulier infectieux locaux ou généraux. (136)

Pour étudier l'acceptation du matériau par l'hôte et avant les tests in-vitro au contact des cellules ou des organes puis in-vivo, on doit donc tout d'abord étudier ses propriétés, en particulier celles de surface (topographie, état et rugosité, composition chimique...), pour comprendre le comportement des cellules mises en contact et pouvoir ainsi ajuster ces propriétés lors de la fabrication ou de la préparation du matériau dans le but d'obtenir une réponse normale et physiologique des cellules mises au contact, réduire le temps opératoire invasif et diminuer les risques pour le patient. Pour un matériau implantable, c'est une caractéristique particulièrement importante, qu'il soit utilisé temporairement comme support de la repousse osseuse ou définitivement. (137)

On cherchera à obtenir une disparition complète de l'organisme sans phénomène inflammatoire (présence de macrophages, de cellules géantes...) ou une ostéointégration des particules non résorbables sans interposition de tissu mou, qui sont les signes clinique d'une bonne biocompatibilité. (136)

Sur le marché, les céramiques de phosphate de calcium sont considérées comme globalement assez biocompatibles, même si peu d'études le démontrent clairement.

Comme des exceptions sont toujours possibles, des contrôles et de nouvelles études sont nécessaires. (138)

Certains matériaux ont, par contre, été identifiés depuis longtemps comme cytotoxiques : comme nous le reverrons plus tard, les bioverres par exemple provoquent la nécrose des cellules proches. (136)

De nouveaux biomatériaux de plus en plus efficaces sont inventés continuellement. Ils permettent d'améliorer le résultat final dans l'intérêt du patient. (80)

2.1.3.1. Immunogénicité ou antigénicité

Connu depuis longtemps, l'immunogénicité est un point essentiel de la notion de biocompatibilité. En effet, dans le cas d'un greffon provenant d'un autre individu (allogreffe) ou une autre espèce biologique (xéno greffe) le greffon peut être reconnu comme un tissu étranger à l'organisme receveur, et déclencher une réponse immunitaire de l'hôte envers ces matériaux, à des degrés d'agressivité divers selon l'histocompatibilité de l'hôte avec le tissu d'origine du matériau, mais aboutissant à terme à un rejet du greffon.

Le tissu osseux autogène présente quant à lui un profil immunitaire parfait puisqu'appartenant au même organisme : il possède les mêmes antigènes et ne déclenchera aucune réaction immunitaire.

Dans les cas d'un tissu provenant d'un autre donneur comme dans les allogreffes ou xéno greffes, la greffe osseuse va rapidement être reconnue comme étrangère par l'organisme hôte puis devenir la cible de la portion cellulaire de son système immunitaire : la réponse initiale implique des macrophages et des neutrophiles, puis des lymphocytes T et B possédant les récepteurs spécifiques aux antigènes de ce tissu allogénique.

Après reconnaissance de l'antigène, ces cellules se différencient en cellules spécifiques de la réaction immunitaire secondaire : lymphocytes T auxiliaires (CD4+), T cytotoxiques (CD8+) et plasmocytes, qui sécrètent à leur tour des cytokines favorisant l'activité ostéoclastique.

Le résultat de l'ensemble de cette chaîne de réactions immunitaires est une résorption osseuse excessive du greffon osseux et donc de moins bons résultats cliniques pour une régénération osseuse. (28)

L'immunogénicité d'un greffon est historiquement combattue par l'administration d'un traitement immunosuppresseur dans le cas courant des greffes d'organes, mais elle peut cependant être ici réduite en grande partie par les procédés industriels de conservation des greffons allogéniques de banque d'os humain ou de transformation des tissus d'origine animale en matériau de substitution : traitements physiques (thermique : chaleur ou congélation (139), ou irradiation) ou chimiques provoquant la dénaturation des protéines et l'élimination des cellules vivantes, la délipidation, le séchage, la déminéralisation....

Grâce à ces procédés, les matériaux naturels ou de synthèse actuellement sur le marché montrent globalement une immunogénicité faible et permettent donc d'obtenir d'assez bons résultats. (28,41)

2.1.3.2. Non-infectiosité, non toxicité

Comme nous l'avons vu précédemment, les biomatériaux, pour être bien assimilés par l'organisme, ne doivent pas être toxiques (ou carcinogènes), à court, moyen ou long terme, par eux-mêmes ou leurs produits de dégradation.

Ce point est essentiel en substitution osseuse car une toxicité locale trop importante peut nuire aux cellules ou précurseurs osseux locaux, diminuant l'efficacité de la cicatrisation et de l'ostéointégration et allant parfois jusqu'à l'empêcher.

La toxicité inhérente au matériau va dépendre de sa composition chimique et sera différente pour chaque famille ou produit. Les fabricants de biomatériaux vont en général s'adapter et essayer de diminuer cette toxicité en incluant des étapes spécifiques lors de la synthèse et du conditionnement de leurs produits.

Par exemple pour les matériaux contenant des bioverres, on trouve le problème d'une forte cytotoxicité due à l'alcalinisation importante du milieu environnant après leur greffe : le processus de dissolution de ce matériau crée localement un pH basique (supérieur à 9) toxique pour les cellules proches, ce qui conduit à leur nécrose.

Parmi d'autres études, Lefebvre a observé cette cytotoxicité en mettant en contact des cellules osseuses et des bioverres poreux. Elle montre que le traitement préalable des matériaux par un bain en solution de SBF (*simulated body fluid*) ayant des concentrations ioniques quasi identiques au plasma humain pendant une durée allant jusqu'à 1 mois, permet de faire retomber le pH du matériau en débutant le processus de dissolution et le relargage du bioverre. Ce prétraitement diminue la toxicité et augmente considérablement la prolifération et l'adhésion des cellules osseuses. (54)

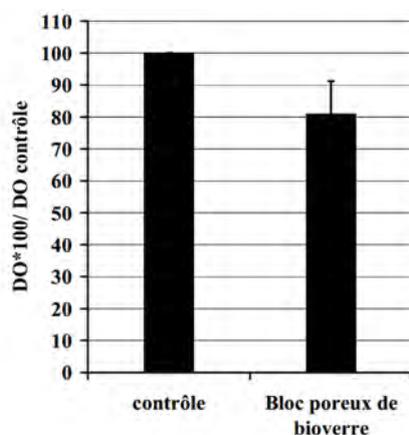


Fig. 49 : Viabilité cellulaire sur des blocs de bioverre poreux fritté à 800°C à 7 jours de culture. (54)

Les céramiques à base de phosphate de calcium sur le marché présentent généralement assez peu de toxicité, qu'elle soit systémique ou locale au niveau des cellules osseuses, gingivales et des cellules souches. (140,141)

Elles n'ont pas démontré non plus d'effet carcinogénique ou tératogénique. (142)

2.2. Caractéristiques physiques et chimiques

Comme vu précédemment, un biomatériau interagit avec l'organisme selon ses propriétés biologiques, qui dépendent en partie de sa composition chimique et de ses caractéristiques physiques.

Pour caractériser un matériau quel qu'il soit en science des matériaux, on décrira ses **propriétés physiques** globales. Pour un matériau de substitution osseuse, on pourrait donc s'intéresser à :

- taille et forme des particules
- porosité (micro- et macroporosité, interconnexion ou non des pores), perméabilité,
- état de surface, structure : texture et rugosité,
- architecture tridimensionnelle,
- surface développée par le matériau,
- couleur, aspect, forme (particulaire ou en blocs),
- cristallinité (taille des cristaux et des grains, bonne conformation de chaque cristal, le tout pouvant être plus ou moins altéré lors du frittage en céramique),
- densité, masse volumique,
- coefficient de dilatation,
- point de fusion,
- surface spécifique,
- conductivités thermique et électrique...

On peut aussi citer certaines caractéristiques mécaniques :

- résistance en flexion, en compression ou en traction, résistance à la fracture,
- module de Young,
- dureté Vickers.

Les **propriétés chimiques** incluent :

- composition chimique et composition chimique de surface,
- pH,
- pureté, composition de phases,
- réactivité, stabilité chimique, énergie de surface,
- substitutions ioniques en particulier dans l'hydroxyapatite et les β -TCP,
- rapport β -TCP/HA pour les BCP,
- mouillabilité... (118,143-145)

Les produits mis sur le marché possèdent des caractéristiques physicochimiques bien précises fixées par le fabricant, mais la totalité de ces informations est rarement rendue accessible et le plus souvent on les déduira à posteriori par des études de matériaux. Berberi et coll. ont ainsi étudié les propriétés de 8 produits présents sur le marché et d'os autologue ; ils ont observé que la taille des particules mais aussi les propriétés physiques et chimiques des matériaux testés étaient différentes de celles mentionnées par le fabricant. (146)

Sample	Median size (D_{50} μm)	Size range (D_{10} - D_{90} μm)	Size range reported By producers (μm)
Bio-Oss	1.32	0.26-8.92	250-1000
Cerabone	663.31	174.62-1337.48	500-1000
Macrobone	262.37	22.79-517.2	150-500
Ingenios B-TCP	6.72	3.90-15.18	250-1000
Ingenios HA	592.39	8.82-1337.48	1000-2000
Puros	630.47	174.62-1167.72	250-2000
OsteoSponge	902.41	152.45-2301.84	1000-4000
Dyna Blast	777.14	39.24-1754.62	Nonindicated
Autogenous bone	282.1	90.5-465.15	

Fig. 50 : Tailles des particules de spécialités sur le marché : elles ne correspondent pas à celles données par les fabricants. (146)

Des études comme celle-ci permettent de connaître plus en détail ces propriétés pour pouvoir choisir le matériau le plus adapté à l'indication, au site anatomique...

On peut voir que tous ces matériaux diffèrent significativement sur le plan de leur concentration calcique (ratio Ca/P qui varie de 1,75 à 1,33), de la taille de leurs particules (voir fig. 50) et de leur cristallinité.

On retrouve pour tous une composition à base de phosphate et de calcium, mais certains sont cristallins – HA, Ingenios β -TCP[®], Macrobone[®], Cerabone[®] ou BioOss[®] – tandis que d'autres contiennent des phases amorphes (ou vitreuses) – OsteoSponge[®], Puros[®] et os autogène. Leur structure cristalline est formée de cristaux anisotropiques hexagonaux (excepté Ingenios β -TCP[®] et Macrobone[®] de type rhomboïde et OsteoSponge[®] de type triclinique) d'une même taille ($a=b=9,42 \text{ \AA}$, $c=6,89 \text{ \AA}$, $\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$, excepté Ingenios β -TCP[®] et Macrobone[®]) et est donc assez proche de celle de l'os autologue. (146)

Product	Compound name	Formula	System	a (Å)	b (Å)	c (Å)	Alpha (°)	Beta (°)	Gamma (°)
Bio-Oss	Calcium phosphate silicate hydroxide	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_{2,85}(\text{SiO}_4)_{0,15}(\text{OH})$	Hexagonal	9.42	9.42	6.89	90	90	120
Cerabone	Calcium gadolinium oxide phosphate	$\text{Ca}_8\text{Gd}_2(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$	Hexagonal	9.39	9.39	6.89	90	90	120
Macrobone	Calcium phosphate	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Rhomboïd	10.4	10.4	37.4	90	90	120
Ingenios B-TCP	Sodium calcium iron phosphate	$\text{Na}_2\text{Ca}_{19}\text{Fe}_{0,667}(\text{PO}_4)_{14}$	Rhomboïd	10.4	10.4	37.3	90	90	120
Ingenios HA	Calcium phosphate silicate hydroxide	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_{2,85}(\text{SiO}_4)_{0,15}(\text{OH})$	Hexagonal	9.42	9.42	6.89	90	90	120
Puros	Calcium phosphate silicate hydroxide	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_{2,85}(\text{SiO}_4)_{0,15}(\text{OH})$	Hexagonal	9.42	9.42	6.89	90	90	120
OsteoSponge	Calcium phosphate silicate hydroxide	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_{2,85}(\text{SiO}_4)_{0,15}(\text{OH})$	Triclinic	6.25	11.9	5.6	97	114	93
Dyna Blast									
Autogenous Bone	Calcium phosphate silicate hydroxide	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_{2,85}(\text{SiO}_4)_{0,15}(\text{OH})$	Hexagonal	9.42	9.42	6.89	90	90	120

Fig. 51 : Formule et système cristallins de plusieurs produits actuels. (146)

Cependant, il existe des différences par rapport à l'os autologue et, bien que le mécanisme en soit encore mal élucidé, celles-ci vont avoir une grande influence sur l'activité in-vivo du matériau. Chaque matériau aura donc un comportement clinique différent et entrainera une réponse biologique spécifique ; d'autres études sont nécessaires pour tester tous les matériaux, leurs propriétés physico-chimiques et leur bioactivité.

Remarque : voir le chapitre sur les céramiques à base de phosphate de calcium pour l'illustration des différents systèmes cristallins.

On va ici approfondir plusieurs propriétés des matériaux dont la modification entraîne une variation démontrée de l'action, de l'efficacité ou de la réponse biologique de l'organisme : porosité, état de surface et résistance chimique et mécanique.

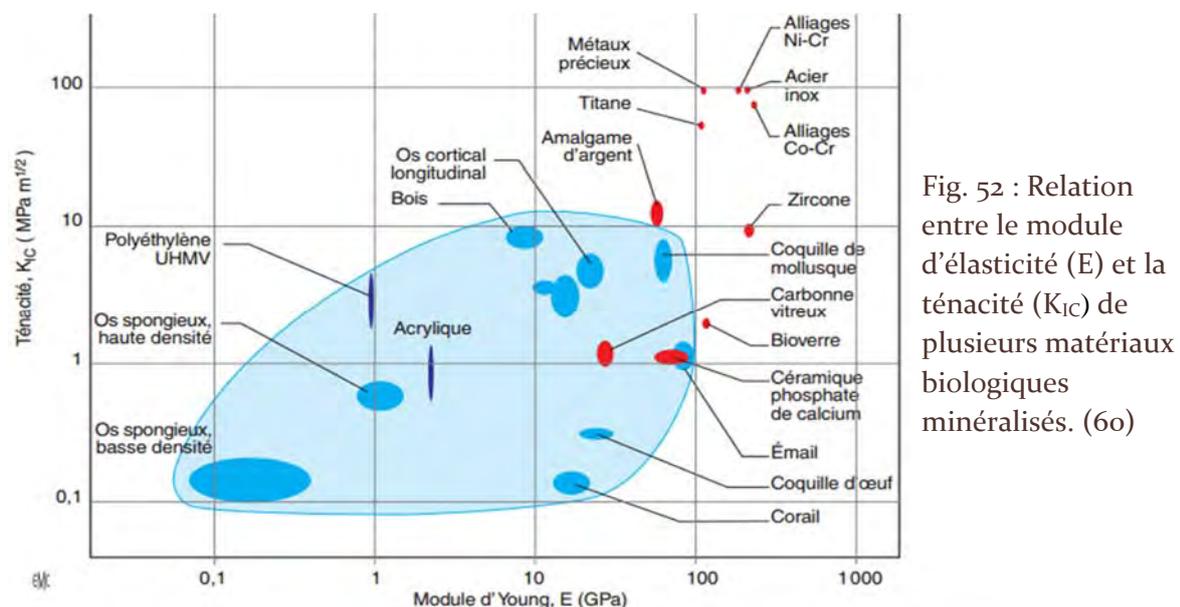


Fig. 52 : Relation entre le module d'élasticité (E) et la ténacité (K_{IC}) de plusieurs matériaux biologiques minéralisés. (60)

Même si elles ne sont pas exposées, les autres propriétés physico-chimiques peuvent être intéressantes dans le choix d'un biomatériau par le praticien : la taille des particules, la forme d'un bloc qui sera à adapter en fonction du défaut, la composition chimique ou l'adjonction de molécules dopantes... Elles seront plus ou moins citées dans les autres chapitres.

2.2.1. Porosité

En étant ostéoconducteur et résorbable (voir chapitre sur la bioactivité), un biomatériau en régénération osseuse va servir de support physique sur lequel des cellules, osseuses ou non, adhèrent, migrent, prolifèrent et se différencient. Puis ce matériau va se vasculariser et se résorber progressivement, préférentiellement de façon concomitante à la néoformation osseuse.

La porosité est un élément clé du succès de ces étapes et de l'efficacité de ce matériau car elle va permettre ces différentes réactions cellulaires puis tissulaires ; le volume de vide, la taille des pores et leur interconnexion vont être déterminants. (147)

Sa nécessité en régénération osseuse a été mise en évidence par Kuboki et coll. alors qu'ils étudiaient les caractéristiques idéales d'un matériau d'hydroxyapatite vecteur pour le BMP-2 : aucune ostéogénèse n'apparaissait sur les particules denses alors que du nouvel os se formait directement sur et dans le matériau poreux. (79)

L'effet de la porosité et de la rugosité des surfaces sur l'ostéogénèse a ensuite été exploré plus en détail lors d'études sur les revêtements métalliques puis calciques de divers implants osseux : la porosité augmentait toujours la quantité d'os formé ou la rapidité de cicatrisation. (73,78,148-151)

La porosité est l'ensemble des vides (pores) d'un matériau solide. C'est une grandeur physique et une valeur numérique définies comme le **rapport entre le volume des vides et le volume total** d'un milieu poreux. Le corollaire de l'augmentation de cette porosité et de la taille des pores est une diminution des propriétés mécaniques.

Un équilibre doit donc être trouvé entre le besoin de résistance du matériau et la vitesse de cicatrisation désirée. (78,152) En régénération osseuse, on retrouve fréquemment proposée une porosité globale critique de **80%** ; une porosité inférieure diminue l'interconnexion des pores (153), tandis qu'une porosité supérieure donne des matrices aux propriétés mécaniques inadaptées car trop faibles (154).

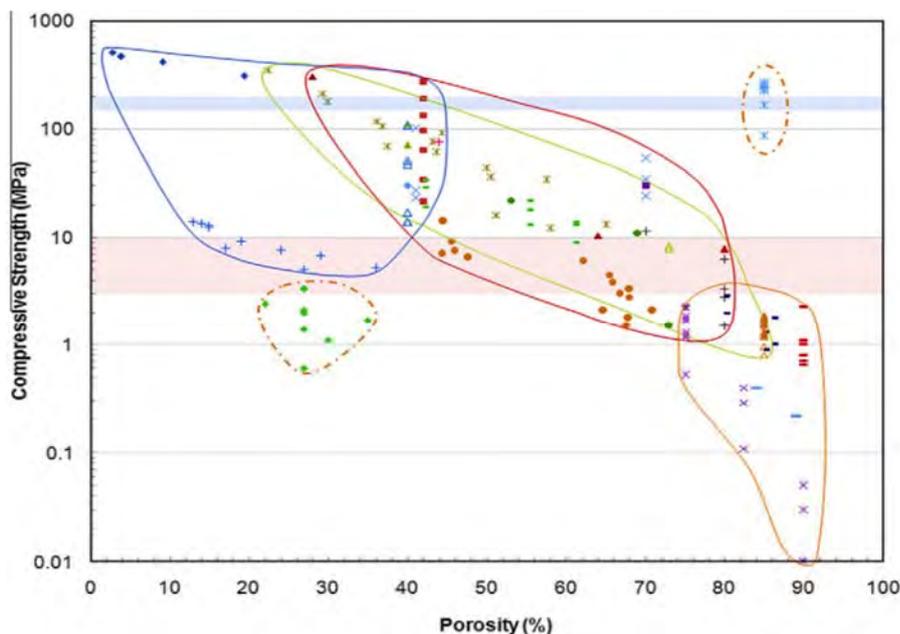


Fig. 53 : Relation entre la porosité totale et la résistance en compression de différents matériaux : la famille des HA et BCP non/peu poreux (groupe bleu), les HA poreuses (vert), les BCP poreux (rouge), les polymères +/- HA (orange). (152)

D'autres facteurs sont aussi à prendre en considération comme la vitesse de dégradation ou de résorption du matériau. Ainsi, les matrices disparaissant rapidement de l'organisme ne devraient pas avoir une porosité importante ($> 90\%$) car la dégradation du matériau combinée à la place importante des espaces vides, induit une perte précoce de sa structure et de ses capacités mécaniques de support, avant même que la substitution osseuse n'ait pu avoir lieu. À l'inverse, les biomatériaux à résorption lente et résistance mécanique élevée gagnent à être hautement poreux : l'augmentation de la surface d'échange va permettre une accélération de la dégradation biologique (ostéoclastes, macrophages) ou chimique (hydrolyse, oxydation...). (78)

Pour les biomatériaux de substitution osseuse poreux actuellement sur le marché, la porosité varie énormément : elle débute aux alentours de 30% (*Cerasorb Classic*[®] (*Riemser Arzneimittel AG*) : 30 à 35%) mais peut atteindre 90% (*PolyBone Dental*[®] (*Kyungwon Medical Co., Ltd.*) : 75 à 85% , *Reprobone*[®] (*Ceramisis Ltd.*) : 83% ...).

On retrouve cependant quelques tendances : les ciments ne sont pas ou peu poreux, les granules à base de céramiques de phosphates de calcium (HA, β -TCP, biphasiques...) possèdent des porosités souvent comprises entre 60 et 80% , tandis que les verres et vitrocéramiques ont une porosité un peu plus faible, située en moyenne aux alentours de 50% .

Par définition, on appelle **céramique dense** une céramique qui contient moins de 5% de porosité, soit moins de 5% de son volume vide. (60) Certaines céramiques encore disponibles sur le marché sont non poreuses et considérées comme non résorbables (*OsteoGraf/D*[®] (*Dentsply*)).

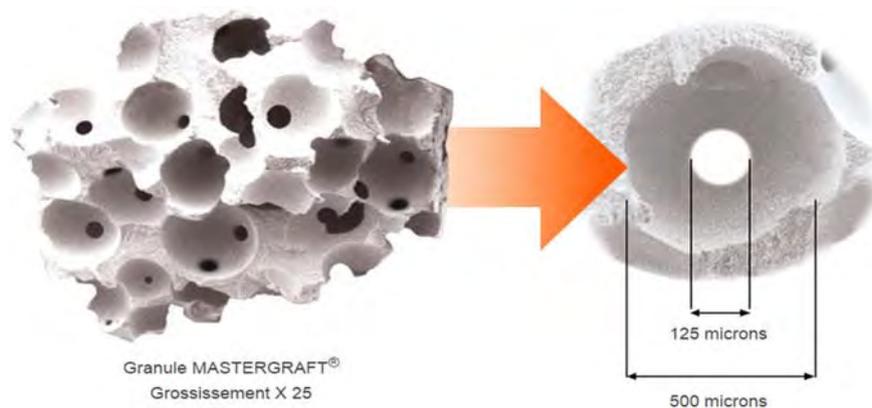


Fig. 54 : Détail d'un granule de céramique biphasique (Mastergraft) : diamètre des pores ($500\ \mu\text{m}$) et des interconnexions ($125\ \mu\text{m}$).

Différentes porosités peuvent être utilisées pour faire varier la vitesse de résorption d'un même type de substitut osseux et ainsi adapter un matériau à plusieurs indications : *Cerasorb Perio*[®], *Cerasorb Classic*[®], *Cerasorb M*[®] (*Riemser Arzneimittel AG*) sont des matériaux à base de β -TCP synthétique respectivement poreux à 20% , 30 - 35% et 65% . Le premier aura une résorption lente, adaptée à une indication en régénération parodontale, tandis que les autres auront une vitesse de résorption plus élevée (4 à 12 mois pour le *Cerasorb M*[®]).

Certains fabricants vont jusqu'à combiner des granules de porosité différentes au sein d'un même matériau : le *Cerasorb Plus*[®] (*Riemser Arzneimittel AG*) est par exemple un mélange de granules de β -TCP de différentes porosités : 35% pour une résorption lente (support du volume osseux reconstitué) et 65% à résorption plus rapide (libère de l'espace pour la croissance osseuse).

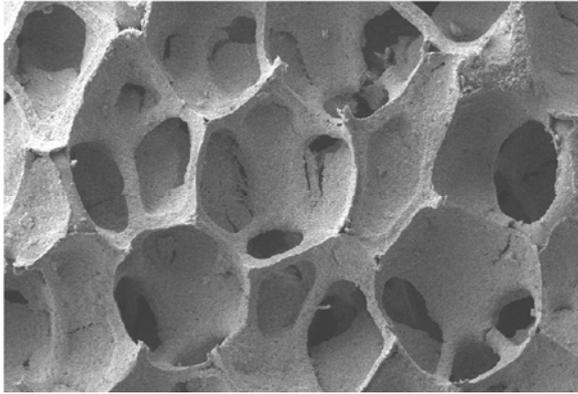


Fig. 55 : Microstructure d'une céramique macroporeuse.

Pour une « porosité totale » donnée (= volume de vide dans le matériau), on peut retrouver différents degrés de porosité :

- **microporosité** (pores de diamètre $< 2 \mu\text{m}$),
- **mésoporosité** (2 à $50 \mu\text{m}$),
- **macroporosité** ($> 50 \mu\text{m}$). (144)

Cette classification, utilisée en physique des matériaux, est donnée à titre d'information car d'autres auteurs fixent les différents types pour des diamètres de pores variables ($< 5 \mu\text{m}$ et $> 100 \mu\text{m}$ par exemple). (58)

Cependant, elle permet de comprendre son effet sur la bioactivité lorsque l'on compare la taille des pores avec celles des cellules osseuses.

La microporosité est inférieure au diamètre cellulaire (20 à $100 \mu\text{m}$ pour les ostéoclastes, 20 à 30 pour les ostéoblastes) ou des vaisseaux capillaires les plus fins (8 à $10 \mu\text{m}$) et ne permettra aucune pénétration vasculaire ou cellulaire, elle jouera un rôle par la taille de la surface d'échange et agira sur les réactions chimiques. De son côté, la macroporosité permet une colonisation par les tissus mous, elle aura un lien avec la bioactivité cellulaire.

En plus du type de porosité du matériau, une autre caractéristique importante est l'**interconnexion** de ces pores. La porosité est dite continue lorsque les pores sont interconnectés entre eux, et ouverte si les pores débouchent à la surface du matériau. (58) C'est cette continuité des vides dans le matériau qui va permettre in-vivo l'accessibilité à l'intérieur du matériau, promouvoir la vascularisation et la colonisation cellulaire puis tissulaire depuis la périphérie, et par conséquent la résorption si elle a lieu. (74)

On considère que des espaces interconnectés laissés libres de plus de $20 \mu\text{m}$ de diamètre, pores ou canaux, sont assez larges pour permettre une infiltration cellulaire et vasculaire permettant la perfusion sanguine nécessaire à la survie des cellules osseuses. (77,78)

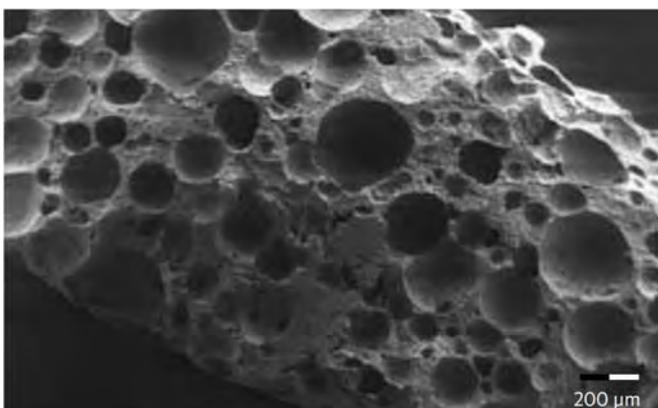


Fig. 56 : Microstructure d'une céramique avec une porosité **non** interconnectée. (x 107)

La macroporosité retrouvée dans de très nombreux matériaux fournit donc l'espace dans lequel l'os va se développer par ostéoconduction. D'abord situé aux alentours de 100 μm par les travaux d'Hulbert (155), il a été démontré que le diamètre des pores pour une colonisation cellulaire optimale se situait entre **150 et 500 μm** , depuis ramené à un diamètre **supérieur à 300 μm** (300-400 μm pour Tsuruga et Kuboki).

Des matériaux poreux situés dans cette fourchette présenteront une bonne vascularisation par les capillaires puis une colonisation et une prolifération des cellules osseuses plus importantes et donc une ostéoclasie - ostéogénèse plus efficace. (39,71,73,75,76,78,79,156-159)

Une étude sur des structures 3D biodégradables de porosités différentes a ainsi calculé un maximum de pénétration des cellules pour des pores de 300-500 μm , jusqu'à atteindre 240 ± 82 μm de profondeur à 56 jours, (75) c'est-à-dire que les cellules pénètrent le matériau jusqu'à des distances comparables à la dimension de leurs pores. (54,160)

Pour d'autres auteurs, des pores plus larges offrent une pénétration plus profonde des nouveaux tissus dans le matériau, mais une efficacité moindre en quantité d'os néoformé. (54,71,143)

Il est courant en pratique de combler de larges défauts osseux avec des matériaux de substitution osseuse en granules, et l'espace laissé libre entre ces granules après une compaction légère est en général bien plus large que la microstructure ou que la porosité inhérente au matériau. Ce volume vide « intergranulaire » est parfois utilisé par les fabricants pour permettre une plus grande infiltration des cellules et nutriments et ainsi favoriser la colonisation cellulaire et l'ossification. Ils vont alors concevoir des granules aux formes spécifiques, auto-imbriquantes... (143,161)

De plus petits pores (1-100 μm) sont, quant à eux, moins utiles pour la croissance osseuse mais pourraient augmenter la **diffusion liquidienne**, la **surface de contact** et d'échange, la **dissolution du matériau** et donc améliorer l'environnement métabolique dans la matrice. (77,162) Selon la théorie des inducerons, ils pourraient également être à l'origine des propriétés d'ostéoinduction intrinsèques au matériau. (5,162)

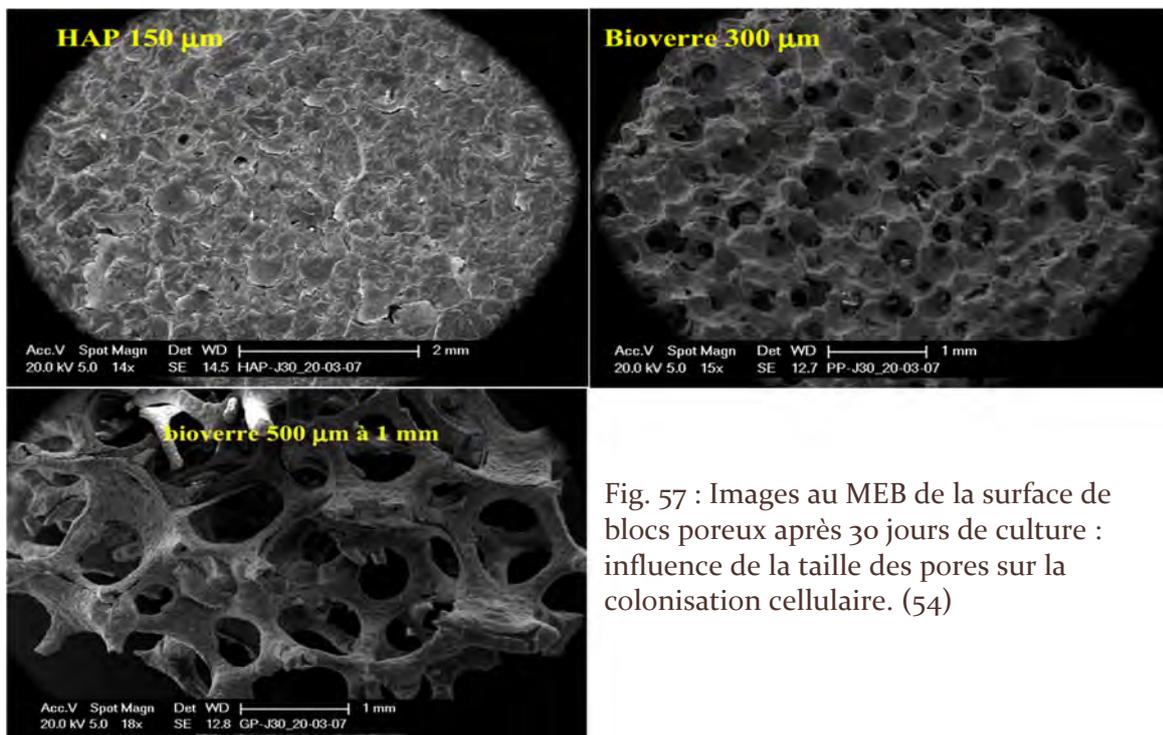


Fig. 57 : Images au MEB de la surface de blocs poreux après 30 jours de culture : influence de la taille des pores sur la colonisation cellulaire. (54)

Certains fabricants ont ainsi mis sur le marché des matériaux avec un assemblage de micro- et de macroporosité pour concilier ces propriétés. Par exemple, *ReproBone™* (Ceramixys Ltd.) est poreux à 83 %, complètement interconnecté et combine des micropores de 1 à 10 μm pour la bioactivité et de plus grands pores pour la croissance osseuse de 200 à 800 μm .

Enfin, les derniers paramètres qui pourraient jouer sur la formation osseuse sont l'**architecture interne** des vides de la matrice et la **géométrie** des pores et « canaux ». Bien que ne modifiant pas significativement la quantité d'os néoformé, Chu et coll. ont montré que ce dernier se formait différemment sur une matrice à architecture canalaire orthogonale et une à architecture radiale. La structure orthogonale donne naissance à une interpénétration de la matrice d'hydroxyapatite par l'os néoformé tandis que dans le design radial, l'os est retrouvé en bloc au centre de l'implant. Il serait donc possible de contrôler l'architecture de l'os régénéré par le design de la structure de la porosité interne de la matrice. (79,163)

La géométrie des pores joue aussi un rôle sur la formation osseuse : des espaces longs et courbes vont entraver la colonisation cellulaire et capillaire et permettre une formation osseuse uniquement sur la surface externe du matériau, alors que dans le cas d'interconnexion des pores ou d'un système de particules on retrouvera de l'os formé à l'intérieur de la matrice. (164)

Pour conclure, les ordres de grandeurs idéaux donnés ici pour le volume de porosité et la taille des pores restent théoriques au vu du très large champ de biomatériaux, de cellules, de facteurs de croissance et de sites d'implantations possibles. Ils sont donc à adapter en fonction du produit utilisé et de l'indication posée précisément par le chirurgien.

La grande variété de morphologie et de propriétés mécaniques observées dans les tissus osseux physiologiques complique la tâche des fabricants de biomatériaux de substitution osseuse qui doivent adapter ici la porosité au cas par cas, en fonction du site d'application.

Pour réussir à produire des matériaux poreux aux caractéristiques précises, blocs homogènes de porosité ouverte d'un diamètre donné et interconnectée, les fabricants semblent utiliser de multiples **techniques**, développées et améliorées constamment : ajout de grains de polymères ou de sels (porogènes) ensuite éliminés, imprégnation de préformes de billes frittées, de mousse de polyuréthane, « gel-casting », double imprégnation, « freeze-casting », stéréolithographie et fabrication de solides à forme libre (« solid-free form »)...

En fonction de la méthode utilisée, les pores auront une architecture différente. Lefebvre constate par exemple que les matériaux poreux réalisés par ajout de grains de polymères sont moins interconnectés que ceux obtenus par imprégnation de mousse, et que la taille moyenne de leurs pores est inférieure. (54,78,80,165)

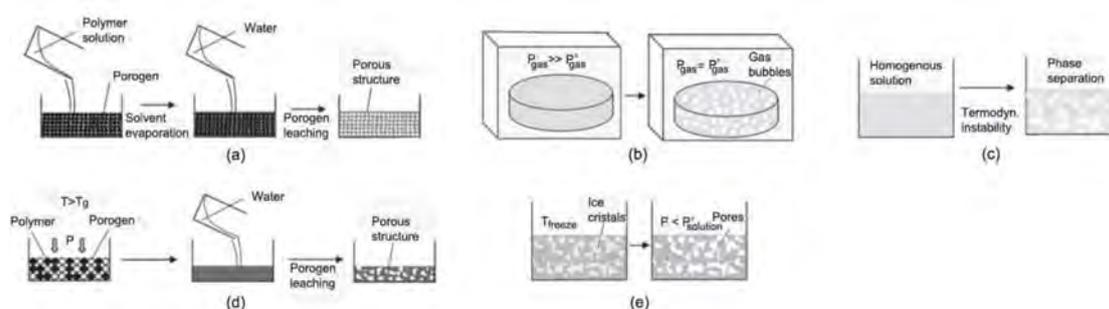


Fig. 58 : Techniques de fabrication d'un biomatériau poreux : (a) coulée avec un solvant et lixiviation de l'agent porogène, (b) imprégnation par un agent moussant gazeux, (c) séparation de phases liquide-liquide, (d) moulage d'un produit fondu sur préforme et (e) lyophilisation d'un solvant. (80)

2.2.2. État de surface

L'état de surface pour un matériau regroupe plusieurs propriétés chimiques et physiques :

- composition chimique de surface, qui peut être différente de celle du cœur du matériau ou des granules dans le cas des revêtements de surface ;
- réactivité chimique de surface ;
- taille et forme des particules de matériau (pour une poudre) ;
- structure cristalline du matériau en surface, fonction de la taille des cristaux ;
- rugosité ;
- surface développée (m^2/g), donc d'échange ;
- porosité, déjà vue précédemment.

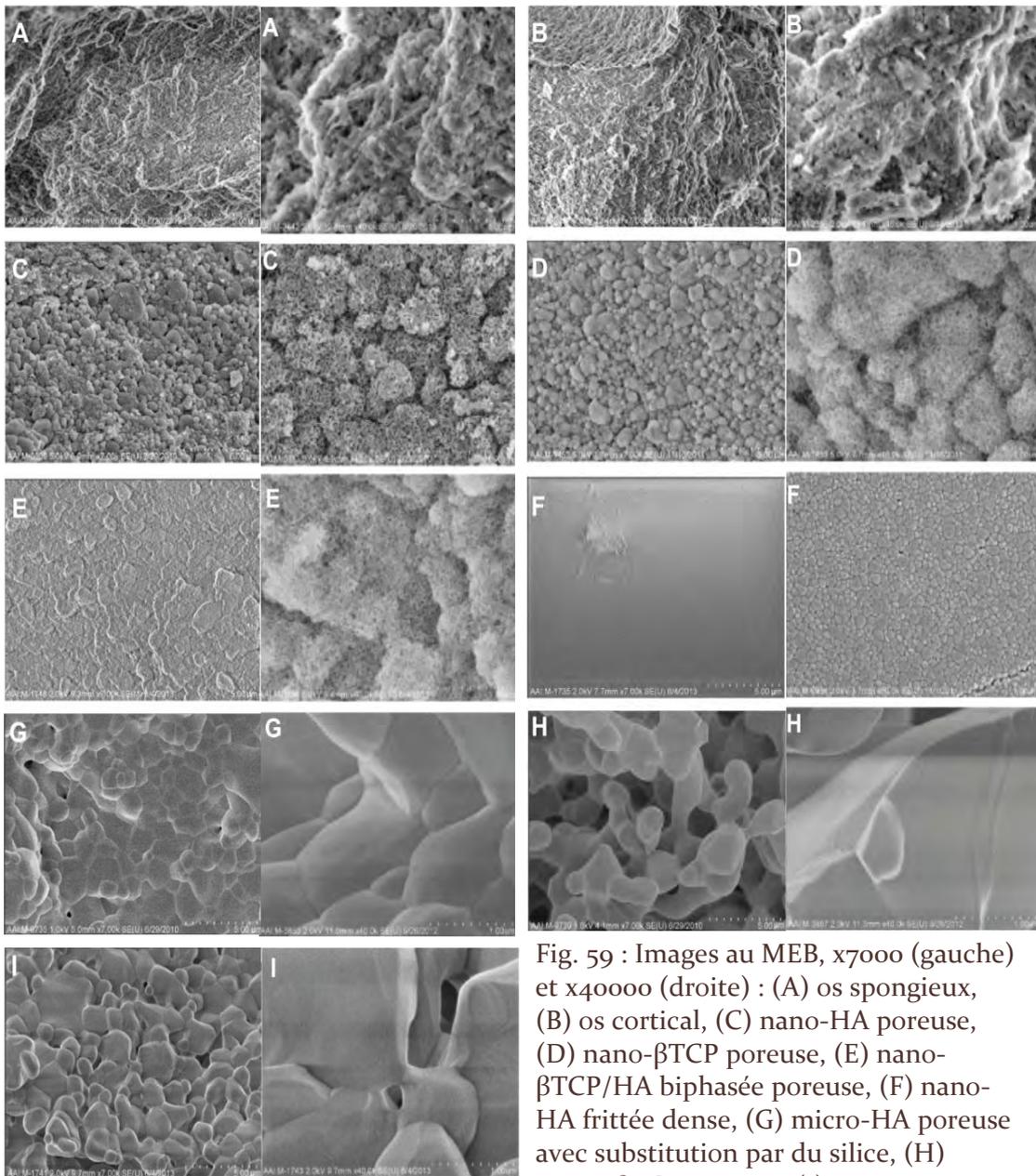


Fig. 59 : Images au MEB, x7000 (gauche) et x40000 (droite) : (A) os spongieux, (B) os cortical, (C) nano-HA poreuse, (D) nano- β TCP poreuse, (E) nano- β TCP/HA biphasée poreuse, (F) nano-HA frittée dense, (G) micro-HA poreuse avec substitution par du silice, (H) micro- β TCP poreuse, (I) micro- β TCP/HA biphasée poreuse. (118)

Comme vu précédemment, la composition chimique d'un matériau, son état de surface, rugueux, et une porosité spécifique peuvent améliorer significativement l'interaction des cellules osseuses avec le matériau et donc leur activité : ostéoinduction, ostéoconduction et vitesse de résorption.

La composition chimique est en général fixée et dépendra du type de matériau donné, sauf dans les cas particuliers de granules enrobés.

L'état de surface va donc tout d'abord dépendre des autres facteurs comme la porosité ou la structure cristalline du produit. Elle peut ensuite être modifiée par le fabricant.

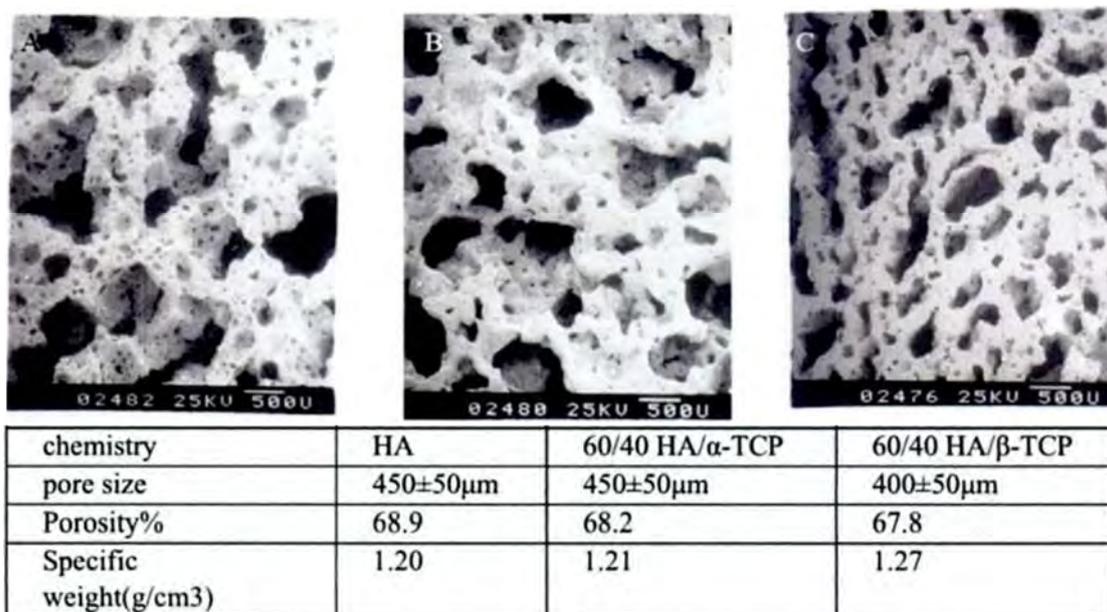


Fig. 60 : Détail de 3 céramiques aux propriétés physiques comparables mais de composition chimique différente (MEB) et leurs caractéristiques : la composition modifie l'état de surface malgré des caractéristiques physiques très proches. (Barnes S. J., Harris L. P., Tissue Engineering: Roles, Materials, and Applications, 2008)

Ainsi, une surface nanoporeuse provoque une **adhésion** puis une **prolifération** cellulaires augmentées par rapport à une surface lisse du même matériau. (165,166)

Cette caractéristique se retrouve pour tous les matériaux : du titane TiO₂ aux sels de phosphate de calcium, HA et β -TCP, et verres. (167) Une simple matrice tridimensionnelle de collagène (très peu ostéoconductive) va accélérer la prolifération de cellules souches osseuses par rapport à une surface plane (comme le polystyrène des boîtes de culture). (168,169)

Material	Grain size range (nm)	Grain size average (nm)	Surface area (m ² /g)
Cancellous bone	25–75	47	123.95
Cortical bone	15–115	52	38.88
Porous nano-HA	25–75	45	61.10
Porous nano-TCP	25–50	32	73.60
Porous biphasic nano-TCP/HA	20–60	38	65.11
Dense sintered nano-HA	25–140	75	0.06
Porous Si-substituted micron-HA	700–2,600	1,335	0.63
Porous micron-TCP	1,250–3,500	2,212	0.35
Porous micron-biphasic TCP/HA	750–4,000	1,365	0.33

Abbreviations: HA, hydroxyapatite; TCP, tri-calcium phosphates.

Fig. 61 : Les caractéristiques physiques de certains matériaux : taille des grains et surface d'échange. (118)

Selon certains auteurs, cette différence s'explique par la nanostructure et la topographie du matériau à l'échelle nanométrique : l'adhérence est favorisée par l'**augmentation de la surface d'échange**, donc de l'adsorption de protéines dont les intégrines et les nectines, et l'accès plus facile aux sites de liaison des protéines par une meilleure conformation spatiale. (167,170-172)

Cette nanostructure va aussi jouer sur l'ostéoinduction, là aussi sûrement grâce à l'adsorption importante de protéines d'adhésion cellulaire. Une étude d'Hatakeyama et coll. montre que la différenciation des cellules souches est plus rapide pour une matrice de nanocristaux d'hydroxyapatite et collagène (40 nm de diamètre) que pour une matrice d'hydroxyapatite classique (porosité interconnectée et diamètre des particules de 500 à 100 µm) et collagène, l'unique différence étant la taille des particules. De plus, les particules fines de n-HAP sont phagocytées par les cellules osseuses, ce qui accélère encore la différenciation cellulaire. (169)

La structure cristalline dépend du type de matériau, qui ne varie pas après sa synthèse, et aussi en grande partie des modifications qu'il va subir par la suite. Par exemple, le traitement thermique subit lors du frittage d'une céramique à base de phosphate de calcium ou d'un bioverre peut transformer le matériau et sa surface et provoquer une **crystallisation** progressive. (173,174) Peitl Filho, LaTorre et Hench montrent que cette cristallisation lors de la chauffe d'un matériau (bioverre 45S5) n'inhibe pas la formation précoce de la couche d'hydroxyde de calcium de surface mais diminue sa vitesse d'apposition (de 10 h non traité, à 22h pour la céramique). Le maximum de réactivité se retrouve pour un taux de cristallisation inférieur à 60%. (174)

2.2.3. Résistance à l'environnement

Pour son application en chirurgie osseuse, un biomatériau doit conserver ses propriétés mécaniques pendant la période de temps désirée et être dégradé selon une cinématique connue. Greffé dans l'organisme et plus particulièrement dans la sphère orofaciale, il subit de nombreuses contraintes liées à son environnement ; il doit posséder une bonne résistance à la fois chimique, biochimique et physique.

Lorsqu'il est implanté dans un organisme vivant, le matériau subit des contraintes **chimiques** fortes : immersion dans un milieu riche en eau, associée à l'effet corrosif du milieu biologique (qui est une solution électrolytique complexe) et la présence potentielle de molécules chimiques très oxydantes. Certains matériaux de substitution osseuse sont par exemple connus pour leur faible résistance chimique. Les polymères (PLA, PLGA) deviennent friables dans un environnement humide et se désintègrent complètement ou perdent toutes propriétés mécaniques avant le début de la formation osseuse. Le sulfate de calcium a lui aussi montré une désorganisation rapide et commence même à disparaître avant 21 jours. (143)

L'environnement cellulaire et tissulaire fait apparaître des contraintes biologiques et **biochimiques**, avec en particulier la présence dans le milieu biologique d'enzymes activées : protéases, hydrolases, peroxydases, catalases...

Bone type—Loading	Porosity [*] (%)	Density (g/cm ³)	Volume fraction [¶] (mm ³ /mm ³)	Surface/bone volume [¶] (mm ² /mm ³)	Young's modulus [‡] (GPa)	Tensile strength [‡] (MPa)	Compressive strength [‡] (MPa)
Cortical—Longitudinal	5-10	1.99 [†]	0.85-0.95	2.5	17-20 [‡]	79-151 [‡]	131-224 [‡]
Cortical—Transverse					6-13 [‡]	51-56 [‡]	106-133 [‡]
Cancellous—Longitudinal	75-90	0.05-1.0 [‡]	0.05-0.60	20	20 [§]		2-5
Cancellous—Transverse					14.7 [§]		

Fig. 62 : Propriétés mécaniques de l'os cortical et trabéculaire. (170)

Enfin, le site d'implantation en réhabilitation buccale est particulier. Les arcades dentaires, les sinus et le reste de la face sont soumis à de multiples forces qui s'exercent dans plusieurs directions et d'intensité parfois élevée : pression de la langue, des joues, des muscles péribuccaux, occlusion, mastication, déglutition... Le matériau doit donc posséder une certaine résistance mécanique à ces contraintes **physiques**.

Le matériau, une fois implanté, doit « résister » à son environnement et à ses sollicitations chimiques et mécaniques. On essaie de définir le mode de dégradation le plus probable — corrosion, rupture mécanique ou association des deux (corrosion sous contrainte) —, puis on adapte le matériau et ses capacités au cahier des charges de l'indication en régénération osseuse : remplacer l'os physiologique, conserver son volume initial et ses propriétés dans le milieu biologique, encaisser les forces environnantes, puis supporter l'activité biologique de formation osseuse avant de disparaître de l'organisme.

Densité (g/cm ³)	Module d'élasticité (GPa)	Résistance à la compression (MPa)	Résistance à la traction (MPa)	Résistance à la flexion (MPa)
3,05-3,15	80-120	300-900	40-200	100-120

Fig. 63 : Propriétés physiques et chimiques de l'hydroxyapatite pure. (60)

Sur le plan **mécanique**, un matériau peut être caractérisé par de très nombreuses propriétés : (175-179)

- résistance : caractérise la contrainte maximale que peut supporter un matériau avant de rompre. Elle se quantifie pour des sollicitations statiques : résistance à la traction, à la compression, à la flexion, à la torsion, ou dynamiques : fatigue en traction, compression, flexion, torsion, cisaillement...
- rigidité : module d'élasticité ou module de Young (E) qui relie la contrainte (de traction ou de compression) et le début de déformation du matériau. Fonction de l'intensité des liaisons entre atomes ou molécules, il caractérise la raideur du matériau : E élevé-matériau rigide, E faible-matériau souple.
- souplesse : capacité à subir de grandes déformations sans déformation irréversible.
- ductilité (déformation) : capacité du matériau à se déformer de manière irréversible avant de rompre. Propriété grâce à laquelle un matériau peut se déformer de façon permanente avant de se rompre (aptitude des matériaux à la déformation plastique). Elle induit la capacité à être mis en forme, à être travaillé.
- dureté : capacité à ne pas être rayé, quantifie la résistance d'un matériau à la pénétration sous une certaine charge F. Elle induit une résistance à l'usure, une mauvaise usinabilité.
- fragilité : n'empêche pas la propagation d'une fissure, mauvaise résistance au choc.
- ténacité : capacité d'un matériau à emmagasiner de l'énergie avant sa rupture, Elle caractérise la résistance du matériau à la propagation brutale de fissures résistance à la propagation d'une fissure → bonne résistance aux chocs.

La connaissance de certaines de ces caractéristiques mécaniques est nécessaire pour pouvoir synthétiser ou simplement sélectionner le matériau le plus adapté.

En régénération osseuse, le matériau ostéoconducteur va servir de matrice, de support à la cicatrisation osseuse. Le choix de ses **caractéristiques mécaniques** est critique pour le succès de la greffe et va dépendre du tissu dans lequel il doit être implanté. (180)

Materials	$\sigma_r^{(a)}$ (MPa)	$\sigma_c^{(b)}$ (MPa)	$\sigma_f^{(c)}$ (MPa)
β -TCP	4-6	-	92
Fap	10-14	-	-
Hap	-	5.35	-
TCP - 75 wt% Al_2O_3	8.60	-	-
TCP - 26.52 wt% Fap	9.60	-	-
TCP - 26.52 wt% Fap- 5 wt% Al_2O_3	13.60	-	-
TCP - 33.16 wt% Fap	13.70	-	-
Hap - TCP (40:60)	-	4.89	-
Al_2O_3 - 26.5 wt% Fap	21.7	-	-
Cortical bone	-	130-180	50-150
Cancellous bone	-	2-12	-

Fig. 64 : Propriétés mécaniques de quelques phosphates de calcium et tissus osseux : résistance à la traction (a), à la compression (b) et à la flexion (c). (80)

Premièrement, le matériau doit avoir des propriétés mécaniques correspondantes à celles du nouveau tissu osseux alentour pour permettre une certaine homogénéité face à l'environnement riche en stress mécanique du squelette humain. (181)

En effet, une matrice avec un module élastique trop élevé et éloigné de celui de l'os adjacent conduira à un phénomène de « **stress-shielding** » après un temps de cicatrisation variable, ce qui peut nuire voire faire échouer la régénération osseuse. (67)

Cependant, un minimum de propriétés mécaniques est nécessaire pour ne pas qu'il s'affaisse sous la pression.

Le but d'un substitut osseux biologiquement actif étant d'être remplacé par de l'os, il doit maintenir le volume osseux après comblement d'un défaut avant de montrer une résorption contrôlée et synchronisée à la formation osseuse.

Lorsque, peu ostéogénique, il supporte une membrane, résorbable ou non, en chirurgie préimplantaire ou parodontale, la capacité à maintenir cet espace est très importante. La membrane permet de restaurer progressivement l'intégrité du défaut en évitant l'effondrement des tissus mous et donc la perte du contour osseux que l'on peut retrouver en l'absence de membrane ; on recherche là aussi une résistance à la **compression**. (64,182)

Le matériau idéal doit donc posséder une résistance aux forces buccales comparables à celle de l'os qu'il va remplacer. Les os possèdent des propriétés mécaniques anisotropiques (leur résistance dépendra de l'axe d'application de la force) (183), sont inhomogènes et d'élasticité non linéaire. Cependant, on peut assimiler avec d'assez bons résultats les matériaux à des estimations supposées isotropiques, homogènes et linéaires (152,184-191) s'approchant de la résistance de l'os cortical ou de l'os spongieux (voir le chapitre I).

Certains matériaux possèdent naturellement des propriétés compatibles, mais le plus souvent le fabricant doit ajuster certaines caractéristiques physiques – porosité par exemple – pour améliorer les propriétés biologiques, et ce faisant modifier les propriétés mécaniques. (78,170) Dans le cas de la **porosité**, comme vu dans le chapitre précédent, elle est indispensable à la colonisation cellulaire mais les propriétés mécaniques diminuent significativement avec son augmentation (300 MPa de résistance en compression à 28% de porosité – 8 MPa à 80%). (152) Ce sont donc elles qui fixent la limite haute maximale de la porosité globale (80 % dans la plupart des cas) et de la taille des pores. (78)

La relation entre porosité et résistance a, depuis, été étudiée par de nombreux auteurs et pour de nombreux matériaux de substitution osseuse.

Zhang et coll. ont même proposé un modèle informatique pour pouvoir prédire les effets de la porosité sur les propriétés mécaniques d'un matériau micro- et macroporeux interconnecté (composite poly(L-lactide)/verre bioactif). (192)

La résistance mécanique a aussi été reliée à d'autres caractéristiques géométriques (grâce à des tests sur des matrices fabriquées par micro déposition robotisée) : micro- et macroporosité, travées, espacements... Il apparaît que c'est la macroporosité qui joue le plus grand rôle dans la chute des propriétés mécaniques, que la taille des micropores a peu d'influence sur celles-ci (193) ou encore que la diminution du diamètres des travées augmenterait la résistance du matériau. (172)

Certains chercheurs ont, là aussi, suggéré de nouveaux modèles algorithmiques, basés sur l'optimisation de la topologie, qui, pour des propriétés mécaniques données, associent à une porosité une certaine géométrie du matériau. (194)

Une dernière façon d'ajuster les propriétés mécaniques d'un matériau est de modifier ses **constituants ou leurs concentrations** – faire varier les pourcentages de matériau vecteur, d'hydroxyapatite/ β -TCP dans un phosphate de calcium biphasique...

Ainsi, les céramiques de phosphate de calcium sont connues pour leur faibles propriétés mécaniques (58). En augmentant le pourcentage de phosphate de calcium dans un matériau composite, on améliore les résistances mécaniques et le module d'élasticité (195) tandis que dans un BCP, si on augmente le pourcentage de β -TCP (par rapport à l'HA) on les fait diminuer. (152)

Les propriétés mécaniques des bioverres (faible résistance à la fracture, module de Young élevé) sont régulées par l'adjonction de matrices non résorbable puis plus récemment de matrices résorbables (collagène, dextrane) qui permettent de conserver l'efficacité biologique du matériau initial. (196)

Pour un ciment, on peut agir sur différents facteurs pour contrôler la résistance mécanique : le ratio liquide-poudre, la forme et morphologie des grains, et la distribution des différents types de matériaux (hydroxyapatite, sulfate de calcium, matériau vecteur...). Diminuer la quantité de liquide dans le ciment augmente les propriétés mécaniques du produit mais le rend moins facile à injecter tandis que modifier la forme des particules (autoimbricantes par exemple) influe sur sa résistance. (197)

Les opérations de fabrication et d'utilisation dépendent de ces propriétés physiques (composition de phase, structure, porosité...) et mécaniques (résistance en compression, en traction, à la fracture...). (144) Les fabricants vont donc essayer d'améliorer leurs produits en proposant des compromis entre les différentes caractéristiques ou en en améliorant certaines : frittage, cuisson des céramiques, dopage des matériaux avec d'autres molécules... (198) De nouveaux matériaux sont en cours de développement pour essayer d'améliorer les défauts des biomatériaux sur le marché et en particulier leurs faibles propriétés mécaniques. Une des pistes suivie est la création de **nanomatériaux**. Les particularités structurales de ces matériaux à l'échelle nanométrique permettent d'atteindre des valeurs très élevées de limite d'élasticité ou de résistance à la rupture tout en conservant de bonnes performances biologiques. (177,181,199–202)

En plus de cette résistance à la compression permettant de conserver le volume greffé, le matériau doit posséder une bonne résistance aux autres forces, en particulier la **traction** ; il doit permettre de stabiliser un implant dentaire par exemple.

Le matériau de substitution doit être remplacé par un os qui possédera des caractéristiques mécaniques similaires à celles de l'os physiologique : sa résorption progressive ne doit pas empêcher l'os d'acquérir une structure puis une résistance mécanique normale, par exemple

par la persistance d'imperfections ou de différences de phases au sein de l'os néoformé, ou l'apparition d'un tissu cicatriciel composite au lieu de l'os régénéré. (32)

Une étude portant sur des implants dentaires mis en place dans un sinus, greffé ou non, a mis en évidence la **similarité de résistance** après cicatrisation d'un site régénéré par de l'os autogène ou par un biomatériau (hydroxyapatite bovine en l'occurrence).

Un autre résultat est l'importance de la **durée de cicatrisation**.

Lors de tests standardisés d'arrachement d'implants dentaires, la force moyenne nécessaire à leur extraction (os greffé ou non) est de 265,7 N à 12 semaines post-opératoires, 305,2N à 16 semaines et 438,3N à 26 semaines. Les implants laissés en place pendant 26 et 16 semaines seront toujours plus résistants qu'à 12 semaines, et ce, quel que soit la méthode choisie. (30)

L'approche chirurgicale et le protocole d'augmentation osseuse ont aussi une influence sur la résistance aux forces de l'os greffé : les implants dentaires mis en place dans un sinus augmenté par de l'hydroxyapatite bovine montrent une résistance à la traction de l'implant de 393,0N, supérieure à celle du groupe témoin (non greffé) (259,3N), mais pas significativement supérieure à celle des implants mis en place dans un sinus augmenté par de l'os spongieux (356,7N).

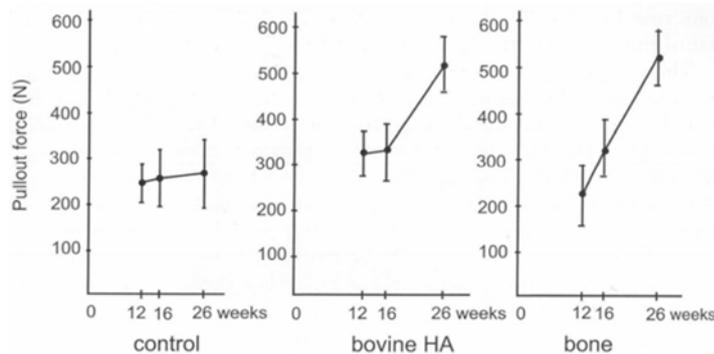


Fig. 65 : Résistance à la traction moyenne de sites témoin non greffé, ou augmenté par hydroxyapatite bovine ou os autogène. (30)

Les implants du groupe augmenté par de l'hydroxyapatite bovine possèdent la plus grande résistance à la traction à 12 semaines, supérieure à celle du groupe de contrôle non greffé et du groupe augmenté par de l'os spongieux. Cependant, le groupe témoin montre une faible augmentation de cette résistance (1.6N par semaine) tandis que celle du groupe à greffe autogène augmente de 21.4N par semaine, doublant celle du groupe témoin et rejoignant celle du groupe greffé par hydroxyapatite bovine à 26 semaines. Le type de matériau de substitution joue un rôle important sur la résistance de l'os greffé et la **stabilité**, surtout primaire, des réhabilitations implantaire que l'on va y placer ensuite. (30)

Traini et ses collaborateurs ont ainsi étudié les performances cliniques et biologiques in vivo de plusieurs spécialités : BioOss®, Algipore®, Fingranule®, Apatos®, MBCP®, Biocoral®, Bioglass®, Fisiograft®, PepGen P-15™ et Surgiplaster sinus®. Ils mettent en évidence une régénération osseuse efficace à long-terme pour certains : à 20 ans, os régénéré et densité osseuse semblable à de l'os de type D2-3 selon la classification de Misch (D4 – os trabéculaire fin à D1 – os cortical dense) pour un sinus greffé avec de l'os bovin inorganique (BioOss®). Cependant ils retrouvent à 6 mois (c'est-à-dire à peu près la date à laquelle sont généralement posés d'éventuels implants dentaires) une densité D3 faible (comparable à de l'os spongieux) et en concluent qu'aucun biomatériau étudié n'est encore parfait sur le plan mécanique. (32)

2.3. Critères subjectifs : coût, présentation du matériau, quantités et ergonomie

En général, pour une indication donnée (greffe de sinus, comblement d'alvéole, régénération de hauteur crestale...) et pour un type donné (allogreffe, synthétique, céramique...), plusieurs matériaux ou combinaisons de matériaux sont susceptibles de répondre au cahier des charges. D'autres facteurs, plus ou moins subjectifs, interviennent alors.



Fig. 66 : Les différentes présentations de *Reprobone*® (Ceramisis Ltd.) : blocs, cylindres et coins, granules en vrac de différents diamètres et seringue pour la forme pâteuse.

Le chirurgien est amené à rechercher le produit qui remplit sa ou ses fonctions au meilleur coût. Celui-ci doit être faible et prévisible ; il dépendra en général de la présentation et de son volume qui seront adaptés aux besoins et à l'activité du chirurgien-dentiste.

Pour s'y accommoder, les fabricants proposent des gammes larges et variées, et pour chaque spécialité on trouve généralement plusieurs présentations :

- en vrac dans un bocal de verre ou un blister plastique pour les granules (céramiques synthétiques ou allogreffes) avec des volumes très variables, de l'unidose de moins d'1 ml à de grands volumes permettant plusieurs utilisations ;
- en blocs pour les céramiques, de formes et de tailles variées ;
- en seringue, déjà mélangé ou à remplir après avoir fait extemporanément le mélange des composants pour les matériaux à plusieurs phases (liquide + poudre des ciments à base de sulfates de calcium) ;
- en système d'apporteur breveté propre à une marque (pistolet et cartouches d'*Actifuse MIS System*®).



Fig. 67 : Système propriétaire *Actifuse MIS System*® (ApaTech, ltd.)

Un autre critère de préférence peut aussi être la qualité de l'ergonomie ou la simplicité du protocole d'utilisation. Elles garantissent une mise en place reproductible et rapide, et donc une activité moins complexe et plus rentable.

L'ergonomie est un élément non négligeable, qui intervient souvent largement dans le succès commercial d'un produit de régénération osseuse. Ainsi, certains produits sont pénalisés par des problèmes d'utilisation : un matériau au protocole de mixage complexe ou non-reproductible, une pâte où les phases se séparent sous la pression du piston lors de l'injection, de petites particules non-cohésives qui s'éparpillent et migrent dans la zone opératoire... (100)

De gros efforts sont donc mis en place par les industriels du secteur pour améliorer les qualités de manipulation et d'utilisation propres à chaque type de matériau.

Par exemple, pour un ciment:

- propriétés rhéologiques :
 - injectabilité : problèmes de séparation/migration de phases par effet « filtre-presse »,
 - cohésion,
 - viscosité.
- temps de prise. (203)

2.4. Critères industriels

En amont de l'utilisation clinique d'un matériau par les chirurgiens, celui-ci doit répondre au cahier des charges d'une fabrication de façon industrielle.

Idéalement, il s'agit d'un matériau créé à partir d'une matière première facile à recueillir et à transformer ou à synthétiser

Il doit ensuite être stérilisable, puis stockable avec une période de conservation plus ou moins longue et dans des conditions peu contraignantes. (55)

Pour pouvoir être commercialisé, le produit doit être validé par les agences de régulation des médicaments et des biomatériaux des pays concernés. (55)

En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui s'occupe de réglementer la mise sur le marché et la commercialisation de tous les produits de santé, les biomatériaux de substitution osseuse appartenant au groupe des dispositifs médicaux implantables.

Elle veille à ce que les matériaux ne compromettent pas, directement ou indirectement :

- l'état clinique et la sécurité des patients,
- la santé et la sécurité des utilisateurs ou d'autres personnes,
- la sécurité des biens.

3. Les matériaux de substitution osseuse

Les substituts osseux font partie d'une classe particulière de matériaux : les **biomatériaux**. Une définition générale de ces derniers a été proposée en 1991 lors des conférences du consensus de Chester : ce sont des « matériaux destinés à être en contact avec les tissus vivants et/ou les fluides biologiques pour évaluer, traiter, modifier les formes ou remplacer tout tissu, organe ou fonction du corps ». (60)

Ils sont toujours choisis ou créés dans un but précis, pour une localisation donnée et une indication connue.

Ici, on les destinera particulièrement à remplacer l'os autogène dans des cas pathologiques, orthopédiques ou pour d'autres indications comme la régénération d'un volume osseux adéquat avant la mise en œuvre d'une thérapeutique implantaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, ils doivent alors posséder certaines caractéristiques biologiques et physico-chimiques bien spécifiques : bioactivité, biocompatibilité, composition, forme, porosité, résistance mécanique et à l'environnement buccal... (80)

3.1. Description générale des substituts osseux

Le terme « **greffe osseuse** » a d'abord été défini par Muschler : « tout matériau qui, implanté seul ou en association avec d'autres matériaux, permet et favorise une cicatrisation osseuse grâce à des propriétés ostéogéniques, ostéoconductrices ou ostéoinductrices ». (26,41,57,110)

Le terme « **substitut osseux** » se veut plus précis, mais ne possède pas de définition officielle et unanime ; la Société française de recherche orthopédique et traumatologique (SOFROT) en a donc proposé une :

« Tout biomatériau d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique :

- destiné à l'implantation chez l'homme ;
- dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux ;
- par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique ». (58)

Cette définition correspond en partie aux indications mentionnées dans les avis des 26 mars et 8 octobre 2003 de la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP, devenue CNEDiMTS) pour les substituts : « [...] dans les cas de comblement osseux, ou renforcement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique, dans la perspective d'une reconstitution du stock osseux ». (204,205)

La LPPR (liste des produits et prestations remboursables) définie par l'Assurance maladie et prévue à l'article L.165-1 du Code de la sécurité sociale rajoute dans sa propre définition une fonction de soutien :

« Le substitut osseux est un matériau ostéoconducteur, reprenant partiellement la composition et la fonction de l'os physiologique, avec une capacité de résorption et une **fonction mécanique et/ou volumétrique**. » (1)

3.2. Classification des substituts osseux

Les matériaux utilisés en greffe osseuse sont variés et le nombre de spécialités augmente chaque année. Ils peuvent être classés selon de nombreux paramètres, dont l'origine, la composition, leurs propriétés mécaniques ou biologiques... (57,62,206)

La classification habituelle est organisée en fonction de l'origine du matériau – humain, animal ou synthétique – puis subdivisée en fonction de la composition chimique. (1)

Cette organisation est le plus souvent reprise dans la littérature ; elle est cependant complexe et ne pose pas d'indication d'utilisation. Un groupe de travail de la CNEDiMTS a donc essayé de la réorganiser en une nouvelle nomenclature en fonction de la vitesse de résorption et/ou d'ostéogenèse des biomatériaux, critères cliniques plus pertinents pour les professionnels de santé au vu du choix très large de matériaux sur le marché. Toutefois, en l'absence de données globales ou de méthode standard pour évaluer ces deux paramètres, cette proposition a été écartée. (1)

Non exhaustivement, on décrira donc :

- les substituts d'origine **humaine** (allogreffes) ou comportant un composé d'origine humaine ;
- les substituts d'origine **animale** (xénogreffes) ou comportant un composé d'origine animale ;
- les substituts **synthétiques** ;
- les autres éléments de substitution et de comblement.

La famille des matériaux de substitution osseuse d'origine synthétique est celle qui nous intéressera plus particulièrement ici. Elle se découpe en plusieurs groupes de produits suivant leur composition :

- Phosphates de Calcium :
 - Hydroxyapatite (HAP, HA), ou hydroxylapatite, pure (> 95%) ;
 - Phosphate tricalcique (PTC), en anglais *tricalcium phosphate (TCP)*, pur (> 95%) ;
 - Produits biphasiques TCP/HA, en anglais *biphasic calcium phosphate (BCP)* ;
 - Produits multiphasiques : par exemple, TCP/HA/Phosphate dicalcique dihydraté (*DCPD*) ;
 - Ciments phosphocalciques injectables : par exemple, HA + vecteur.
- Sulfates de Calcium (CaSO_4) purs (>98%) ;
- Carbonates de calcium (CaCO_3) purs ;
- Bioverres et vitrocéramiques ;
- Autres matières : polymères résorbables ou non... ;
- Composites ou hybrides : trame synthétique + matrice biologique ou complément organique (facteurs de croissance par exemple).

En plus de cette classification largement utilisée, d'autres critères permettent de classer les produits. Le groupe de travail de la HAS propose d'utiliser :

- le volume : < 5 cm³ ; 5 cm³ à 15 cm³ ; > 15 cm³.
- la forme : particulière (poudre, granulés, lamelles, copeaux...), géométrique (cubes, coins, sphère, bâtonnets...), injectable ou modelable (ciments), anatomique (sur mesure). (1)

3.3. Biomatériaux d'origine naturelle

3.3.1. Allogreffes

RegenerOss Allograft® (Biomet 3i), Accell Connexus DBM®, Dynagraft II Dental®, OrthoBlast II® (IsoTis Orthobiologics Inc.), Grafton DBM® (Osteotech Inc.), DBX® (Musculoskeletal Transplant Foundation)...

L'allogreffe (ou homogreffe) correspond à la transplantation d'un organe ou d'un tissu d'un individu à un autre individu de la **même espèce** mais possédant un génotype différent. (207,208)

Dès le XIXème siècle, des médecins ont tenté de transférer des organes d'un patient chez un autre malade, en particulier le rein. Ces techniques se sont grandement perfectionnées et développées depuis la seconde guerre mondiale et aujourd'hui de nombreux organes peuvent être transplantés d'un donneur, mort ou vivant, à un receveur : reins, foie, cœur, poumons, pancréas, intestin...

On peut également prélever des tissus qui sont conservés dans des banques de tissus à des fins de greffe : cornée, os, artères, veines, peau, valves cardiaques, tendons... (209,210)

Comparée à l'autogreffe qui consiste à implanter un tissu provenant du même organisme et donc disponible en quantité limitée (207), l'allogreffe a théoriquement des propriétés et une efficacité similaires mais permet une meilleure disponibilité et une plus grande facilité d'utilisation. De plus, l'absence d'un second site opératoire entraîne une réduction des risques chirurgicaux, de la morbidité post-opératoire et de la durée de cicatrisation.

Cependant, la transplantation de cellules vivantes d'un organisme à l'autre entraîne leur détection par le système immunitaire receveur, ce qui aboutit à terme à une réaction de rejet, obligeant le patient à subir un lourd traitement immunosuppresseur. (211)

Des matériaux issus de tissus humains rendus **acellulaires** sont donc utilisés depuis les années 1940 pour remplacer les organes défectueux ou réparer les tissus.

Dans ces dernières années, l'apparition de banques de tissus et d'organes (23 en France en 2011 : BIOBank...), d'abord utilisées en chirurgie orthopédique puis en odontostomatologie depuis les années 1970, a permis de généraliser leur utilisation. (212) Leur plus grande disponibilité a rendu possible le développement d'une production industrielle de matériaux de substitution osseuse issus de tissu humain, **ostéoconducteurs et plus ou moins ostéoinducteurs**, résorbables et présentés sous forme de blocs (corticaux ou spongieux) ou de particules. (27,208)

Les progrès de l'ingénierie tissulaire ont aussi permis d'améliorer les processus de transformations et de « décellularisation » de ces substituts, les rendant plus sûrs, de modifier les propriétés physico chimiques et mécaniques de ces matériaux ou de leur adjoindre des facteurs de croissance pour augmenter leur bioactivité. (213-216)

Grâce à cela, l'allogreffe est aujourd'hui le substitut osseux le plus fréquemment utilisé (peu en France mais beaucoup plus aux États-Unis où elle représente 1/3 des greffes en 1999 (217-219)) et est considéré comme le second choix juste après l'utilisation de tissu autogène, encore aujourd'hui définie comme le « gold-standard ».

Cependant, les matériaux allogènes présentent aussi certains inconvénients. (26)

Ils ne possèdent pas toutes les propriétés biologiques et mécaniques du substitut osseux idéal vu précédemment (pas de propriétés ostéogéniques, ostéoinduction et ostéoconduction variables) et les résultats obtenus cliniquement sont hétérogènes.

De plus, ils présentent un **risque de transmission** de maladie infectieuse virale (VIH, hépatite C) ou bactérienne, de cellules malignes, de syndromes auto-immuns ou encore de toxines du

donneur au receveur. (220) Ce risque a été diminué très fortement grâce à une sélection rigoureuse des donneurs et l'amélioration des traitements que subissent les tissus lors de leur conditionnement ; il est bien inférieur à celui d'une transfusion sanguine, mais il reste réel (risque de transmission du VIH : 1/1,6 million pour une allogreffe osseuse contre 1/450000 pour le sang). (221,222)

Le prélèvement chez le donneur mort concerne les corticales des os longs (plus riches en protéines ostéoinductrices et moins d'activité antigénique) (208) dans les 24h après le décès ; les greffons provenant de donneurs vivants sont le plus souvent des têtes fémorales prélevées lors d'arthroplasties de la hanche (21098 têtes fémorales envoyées aux banques en 2011). (223-225)

Puis le tissu osseux est préparé par la banque de tissus ou le fabricant selon un protocole bien précis. Voici l'exemple d'un protocole traditionnellement utilisé dans la transformation des allogreffes de donneur mort sous forme de granules, selon Holtzclaw :

- séparation des restes de tissus mous (muscles, tendons, ligaments...) ;
- réduction de taille initiale : fragmentation en pièces de 5 mm de diamètre pour faciliter le traitement ;
- nettoyage et décontamination initiale : rinçage dans des bains ultrasoniques ou centrifugation pour éliminer le sang et les cellules restantes, traitement à l'alcool éthylique pour dénaturer les protéines, réduire l'antigénicité et désactiver les virus, à l'acétone, au peroxyde d'hydrogène ;
- traitement microbiologique par des solutions antibiotiques et antifongiques ;
- **congélation** dans l'azote liquide à -80°C ;
- **lyophilisation** : déshydratation par une succession de solvants jusqu'à une teneur en eau de 5% pour réduire l'antigénicité ;
- réduction de taille secondaire : fragmentation en particules fines de diamètre final en général compris entre 250 et 750 µm ;
- **déminéralisation** par immersion dans des bains de d'acide chlorhydrique concentré à 0,5 à 0,6 M pendant des temps variables, destruction d'au moins 40% de la phase minérale pour une meilleur ostéoinduction (226) ;

Time	pH	Residual Calcium (weight percent)
0	2.4	32.7
45	1.75	21.0
90	1.04	8.9
135	1.04	2.2
180	0.75	2.0
300	0.65	1.2

Fig. 68 : Déminéralisation progressive d'un matériau en fonction du temps selon Zhang et coll. (251)

- mise en solution tampon pour stopper l'effet de l'acidité résiduelle ;
- rinçage final pour éliminer la solution tampon ;
- conditionnement du produit en sachets sous vide stériles ;
- stérilisation terminale par une méthode variable selon la banque : irradiation γ , oxyde d'éthylène, chaleur. (207,212,215,226)

Pour une allogreffe osseuse, on retrouve donc des tissus sous différentes formes et présentation en fonction des traitements subis :

- os d'origine humaine frais, ou *fresh bone allograft* (n'est plus utilisé),
- os d'origine humaine frais congelé, ou *fresh-frozen bone allograft*,
- os d'origine humaine congelé lyophilisé, ou *Freeze Dried Bone Allograft (FDBA)*,
- os d'origine humaine congelé, lyophilisé et déminéralisé, ou *Demineralized/Decalcified Freeze-Dried Bone Allograft (DFDBA)*.

Pour ce dernier, qui est aujourd'hui le plus couramment utilisé, on peut également rencontrer le terme plus connu de matrice osseuse déminéralisée, ou *Demineralized Bone Matrix (DBM)*. (227-233)

Les différentes étapes de traitement du greffon et sa transformation en biomatériau sont réalisées dans le but d'**éliminer les cellules** du donneur (congélation, déminéralisation) afin d'éviter une réaction immunitaire de l'organisme hôte mais aussi pour diminuer le risque de transmission infectieuse. (214)

On considère que plus le traitement est poussé, plus on diminue la réponse immunitaire : le greffon osseux frais provoquera une réponse immune forte et n'est plus utilisé cliniquement pour cette raison (234) ; mais cette réponse diminue avec les étapes et l'os congelé provoque une réaction immune supérieure à celle de l'os congelé lyophilisé, elle-même supérieure à celle de l'os congelé lyophilisé et déminéralisé (minime). (235-238)

Ces modifications permettent de diminuer drastiquement les risques de transmissions mais la congélation ou l'irradiation, les deux phénomènes qui éliminent la portion cellulaire du tissu, vont également supprimer toute activité ostéogénique et modifier la composition biochimique du matériau, sa structure et son comportement biologique et mécanique, (80,220,227,239-243) provoquant alors des variations de l'efficacité clinique des différents produits entre eux, (90) mais aussi entre deux lots d'un même produit issus d'un même donneur. (244)

On peut observer que les greffons frais congelés sont plus ostéoinducteurs et ont la plus grande résistance mécanique et que ces propriétés diminuent ensuite de façon variable avec la stérilisation et la lyophilisation ; que l'os congelé supporte mieux les contraintes de torsion que l'os lyophilisé et que ce dernier résiste mieux en compression. (243)

Pour Kao et Scott, ce sont les traitements successifs qui diminuent les propriétés mécaniques. Ils font apparaître des micro-traités de fracture le long des fibres de collagène, diminuant la résistance. Les auteurs préconisent donc de réhydrater le produit pour lui redonner une partie de ses propriétés mécaniques. D'un autre côté, Sandhu et coll. considèrent que c'est la réhydratation de l'os lyophilisé qui crée ces fissures et diminue la résistance mécanique. (245)

Du point de vue de la **bioactivité**, la matrice osseuse minéralisée (FDBA), utilisée dans des protocoles de régénération parodontale, ne contient plus de protéines osseuses morphogénétiques (BMP) actives et elle n'est donc plus qu'**ostéoconductrice**. La réparation de l'os à son niveau et l'incorporation du matériau se font de la même manière que pour une autogreffe mais moins rapidement et en laissant plus de résidus de tissu osseux nécrotique au sein du nouvel os. (207)

Présentée dans la littérature pour la première fois par Salyer en 1992 (246,247), la matrice déminéralisée (DFDBA) est obtenue par l'action d'acide phosphorique sur le tissu osseux, ce qui diminue la charge minérale tout en laissant la portion organique intacte. Selon la théorie des facteurs de croissance osseux d'Urist, (248) ce procédé libère une partie des BMPs associés à la matrice organique mais inclus dans la portion minérale, et leur biodisponibilité accrue va préserver une certaine partie de l'activité **ostéoinductrice** du tissu originel. (226,249,250) Zhang, Powers et Wolfinbarger ont trouvé que le taux de déminéralisation permettant l'ostéoinduction la plus efficace se trouvait autour de **2% de calcium résiduel** (en poids).

Lorsque le pourcentage de calcium diminue progressivement de 32,7% (os non déminéralisé) à 2%, l'ostéoinductivité du DBM augmente avec l'exposition progressive des BMPs, puis en dessous de 2%, cette activité diminue jusqu'à disparaître complètement.

Ils suggèrent qu'un minimum de calcium est nécessaire pour jouer le rôle de déclencheur de la reminéralisation et de nucléateur du dépôt de calcium. La déminéralisation des DBM doit donc être un compromis entre la destruction d'assez de portion minérale pour faciliter le relargage des facteurs de croissance, et la persistance de suffisamment de cristaux de phosphate de calcium pour permettre le dépôt des minéraux dans la matrice. (251)

Cette propriété d'ostéoinduction n'est pas toujours présente car, en plus du rôle du contenu calcique, elle dépendra beaucoup des traitements éventuellement subis par le matériau. (123,238)

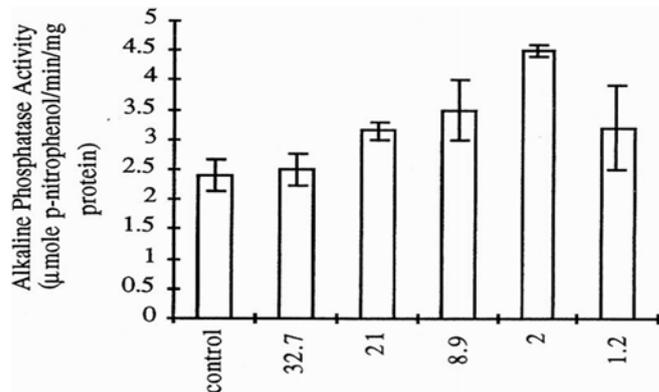


Fig. 69 : L'activité d'ostéoinduction augmente avec la déminéralisation progressive du DBM jusqu'à son maximum à 2% de Ca résiduel, puis diminue. (251)

En parallèle, la matrice de collagène résiduelle après déminéralisation va apporter au matériau ses propriétés d'ostéoconduction, mais une étude de Piattelli et coll. a montré que cette ostéoconduction était inférieure pour la matrice déminéralisée (DFDBA) par rapport au matériau minéralisé (FDBA). (123)

Scarano et coll. ont aussi comparé cette DFDBA à l'os autologue en termes d'efficacité et retrouvent une néoformation osseuse relative de 29% pour le matériau, contre 40% pour l'os autologue. (36)

Un point important à prendre en compte lors du choix d'un substitut osseux de cette famille va être le pourcentage relatif de DBM dans le produit final. En effet, les fabricants rajoutent le plus souvent un matériau vecteur plus ou moins résorbable et qui, mélangé aux particules de DBM, va donner sa forme, sa consistance (pâte, putty) et son protocole d'utilisation et de manipulation au produit commercial. (252)

Ce matériau vecteur peut être un copolymère à phase inversée (poloxamère), qui devient un gel très visqueux lorsqu'il est réchauffé à la température corporelle et permet un durcissement une fois le DBM placé dans le site chirurgical (*Accell Connexus DBM®*, *OrthoBlast II®* (*IsoTis Orthobiologics Inc.*)).(253)

On retrouve aussi des vecteurs à base de carboxyméthylcellulose (*SurFuse II®* (*HansBiomed Corp.*)) ou simplement de collagène de type I (*Dynagraft II Dental®* (*IsoTis Orthobiologics Inc.*)), de gélatine (*Regenafil®* (*Regeneration Technologies, Inc.*)) ou de lécithine de soja (*RegenerOss Allograft Putty®* (*Biomet 3i*)).

On peut voir dans une étude de Kay et Vaughan que chaque produit aura une part différente de matériau vecteur et donc de DBM. Selon la théorie de « **l'ostéoinduction proportionnelle** » évoquée par Han et ses collaborateurs en 2003 : grâce à son potentiel ostéoinducteur dû à la présence de BMPs, plus la concentration en DBM est importante, plus le potentiel de formation osseuse d'un produit par unité de volume est élevé. (83) Pour s'assurer l'effet ostéoinducteur le plus efficace, il y aurait donc alors tout intérêt à choisir les spécialités contenant les plus hautes concentrations en DBM. (89)

Brand / Company	Carrier	% DBM
Accell® DBM100 (IsoTis OrthoBiologics, Inc.)	DBM*	100%
AlloCraft™ DBM (Stryker Howmedica Osteonics)	Acellular Matrix	80%
Accell Connexus™ (IsoTis OrthoBiologics, Inc.)	DBM & Reverse Phase Medium	70%
AlloMatrix® Putty (Wright Medical Technology, Inc.)	Calcium Sulfate	40%
InterGro™ Putty (Interpore Cross International, Inc.)	Lecithin	40%
DBX® Putty (Synthes, Inc.)	Sodium Hyaluronate	32%
Osteofil™ Paste (Regeneration Technologies, Inc.)	Porcine Collagen	24%
Grafton® Putty (Osteotech, Inc.)	Glycerol	17%

Fig. 70 : Matériau vecteur et pourcentage de DBM (en poids) pour plusieurs matériaux de substitution osseuse à base de matrice osseuse déminéralisée.

*ne contient pas de matériau vecteur, présentation « Putty » uniquement grâce au travail du DBM. (89)

Cependant, une étude de Bae a mis en évidence de **grandes disparités entre les lots** d'un même produit en terme de concentrations en BMP (2 et 7) et donc en terme d'efficacité clinique. (244)

Une autre étude de Zhang, Powers et Wolfenbarger a mis en évidence des **variabilités** d'ostéoinduction **selon les donneurs** – surtout selon leur âge avec un maximum entre 30 et 50 ans, ou encore selon la taille des particules, activité maximale pour un diamètre de 500 à 710 μm – ce qui influe sur les produits finis. (251)

Il apparait donc difficile de pouvoir prédire précisément le résultat d'une régénération osseuse par DBM uniquement en fonction du type de produit utilisé ou de la spécialité.

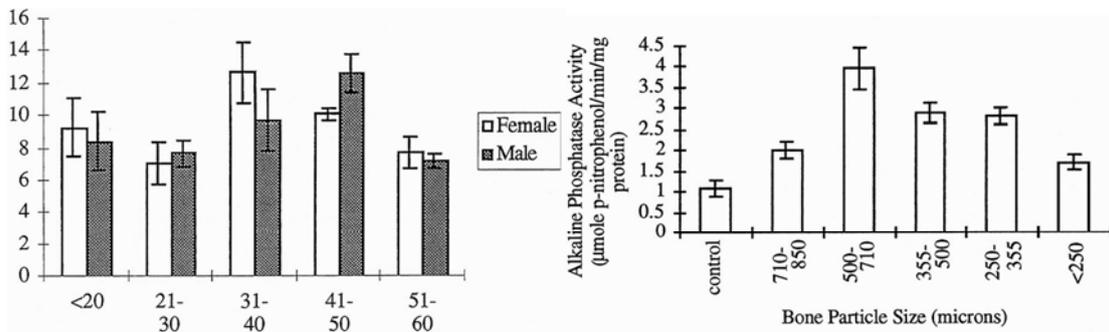


Fig. 71 et 72 : Contenu calcique des DBM en fonction de l'âge du donneur – maximum entre 31 et 50 ans – (gauche) et activité ostéoinductrice en fonction de la taille des particules – maximale entre 500 et 710 μm (droite). (251)

Enfin, malgré l'enthousiasme qui entoure l'utilisation des DBM, Drosos et ses collaborateurs rappellent en 2007 l'absence de preuves évidentes et claires de la réelle efficacité des produits à base d'os d'origine humaine.

Même si plusieurs études montrent de bons résultats en régénération osseuse, ils pensent que de nouvelles études sur l'efficacité globale de ces produits et le suivi sur le long-terme de patients traités par des DBM sont nécessaires. (238)

3.3.2. Xénogreffes

La xénogreffe est la transplantation d'un organe ou d'un tissu entre deux individus appartenant à des espèces différentes, en l'occurrence entre un animal et l'homme. (207)

Apparues dès l'Antiquité, puis popularisées dans les années 1920 par les greffes de testicules de singes réalisées par le médecin français Serge Voronoff, (254) les transplantations inter-espèces de tissus puis d'organes n'ont réellement commencé à montrer des résultats qu'à partir des années 1960 voire 1970, avec les progrès des traitements immunosuppresseurs. (255)

Year	Author	Place	Tissues or cells	Animal source	Number of cases
1983	Ersek	Austin, TX, USA	Skin	Pig	3 burned patients
1994	Groth	Stockholm, Sweden	Pancreatic islets	Pig	10 diabetic patients
1994	Aebischer	Lausanne, Switzerland	Chromaffin cells	Calve	85 patients with severe pain
1995	Ildstad	Pittsburgh, PA, USA	Bone marrow	Baboon	A 38-yr-old man
1996	Aebischer	Lausanne, Switzerland	Fetal kidney cells	Hamster	6 patients with amyotrophic lateral sclerosis
1997	Deacon	Belmont, MA, USA	Dopaminergic neural cells	Pig	12 patients with Parkinson's disease
1999	Vogt	Bochum, Germany	Skin	Pig	15 burned patients
2002	Valdes	Mexico city, Mexico	Pancreatic islets	Pig	12 diabetic children

Fig. 73 : Études et essais cliniques modernes de xénotransplantations. (255)

Aujourd'hui, en régénération osseuse, on arrive à produire des biomatériaux se substituant à l'os à partir de tissus animaux non viables et débarrassés de leur moelle osseuse, ou de tissus rendus non viables par des traitements assez similaires à ceux des allogreffes.

Ces tissus peuvent être d'origines diverses : éponges (256), corail ou mammifères comme les bovins, les ovins, les porcins (257-259) et récemment les équins. (91,101)

De nouvelles pistes de recherche sont étudiées :

- le chitosan : tiré de l'exosquelette de crustacés, il a montré des signes d'ostéoinduction (260) et peut être combiné à de l'hydroxyapatite pour améliorer ses propriétés d'ostéoconduction (80,261-263) ;
- le gu-sui-bu : rhizome d'une herbe, la *Drynaria roosii*, qui a des signes d'ostéoinduction et favorise la calcification (264,265) ;
- l'algue rouge : découverte au début des années 1980, l'algue, pour stabiliser ses cellules, accumule du carbonate de calcium poreux et interconnecté qui est transformé ensuite en hydroxyapatite (phosphate de calcium). Une spécialité est commercialisée sous le nom *Frios Algipore®* (*Friadent GMBH*). (266)

Sur le marché actuel cependant, la plupart des substituts osseux d'origine animale provient de tissus osseux bovins, dont le plus connu est le *Bio-Oss®* (*Geitslich AG*). (212)

Pour pouvoir être commercialisées, les xénogreffes vont subir différents traitements pour améliorer leur biocompatibilité, leurs propriétés mécaniques ou leur comportement biologique. Elles peuvent par exemple être céramisées à très haute température. Ce traitement thermique provoque le frittage, la céramisation de la trame phosphocalcique et détruit les éléments organiques ; on parle alors dans certains cas d'« **hydroxyapatite biologique** ».

Les principaux intérêts de ces matériaux sont leur structure proche de celle de l'os humain (267) qui leur confère, après traitement, de bonnes propriétés d'ostéoconduction et parfois d'ostéoinduction (268), leur disponibilité en grande quantité et un faible risque de transmission infectieuse, bactérienne ou virale. (269) Par rapport aux autres types de greffes, ils permettent de s'affranchir du besoin en donneurs humains et apportent une absence totale de morbidité pour le patient.

Ces qualités ont permis à cette classe de biomatériaux de devenir la plus utilisée actuellement. Parmi ces matériaux, on exposera ici les substituts issus du corail et de l'os bovin qui sont les plus étudiés, si ce n'est les plus utilisés.

3.3.2.1. Os bovin anorganique (*Anorganic Bovine Bone* ou *ABB*) :

Bio-Oss® (Geistlich AG), Endobon® (Biomet 3i Inc), OsteoGraf /N® (Dentsply)...

Le substitut utilisé le plus couramment aujourd'hui en régénération osseuse est l'os bovin anorganique. (3,26,27)

D'abord étudié par de très nombreux auteurs dans des expériences sur l'animal puis l'homme, (270-275) il est utilisé depuis maintenant plus de 25 ans en régénération osseuse. La littérature très fournie rapporte dans son ensemble de bons résultats cliniques sur le long terme. (35-37,72,79,91,117,129,268,276-294)

Issu de l'os bovin, le matériau subit des traitements chimiques et thermiques (élimination des débris cellulaires, déprotéinisation, délipidation, inactivation des virus et des prions, stérilisation par irradiation) (212) pour extraire et détruire tous les composants organiques de la matrice osseuse, ce qui permet de diminuer au maximum son antigénicité et de prévenir complètement une réaction immune ou inflammatoire de l'hôte lors de la greffe. (295,296)

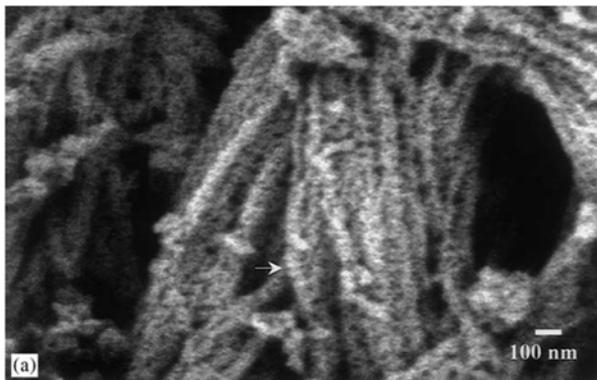


Fig. 74 : Structure d'un os « entier » : les fibres de collagènes sont recouvertes de cristaux d'hydroxyapatite, répartis tous les 70 nm, ce qui donne cet aspect granuleux (microscopie électronique à balayage à émission de champ de faible voltage FE-LVSEM). (301)

On obtient à la fin de ce processus industriel une phase minérale cristalline d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$) qui est réduite en particules d'un diamètre variable selon les spécialités (250 à 1000 μm).

Sa composition chimique, sa conformation cristalline et sa structure tridimensionnelle micro et macroscopique sont alors similaires à celles de la phase minérale de l'os humain. (270,297)

Le matériau possède donc naturellement une **architecture poreuse interconnectée** (porosité totale d'environ 75 %) et une surface de contact élevée (jusqu'à 100m²/g). Ces deux caractéristiques permettent une bonne colonisation et prolifération cellulaire et vasculaire, ce qui amène une excellente **ostéoconduction** et améliore l'efficacité de la formation osseuse. (298-301)

La bioactivité et la néoformation osseuse de ce matériau ont été étudiées par Scarano par rapport à l'os autologue : dans une expérience, le *Bio-Oss®* donne à 6 mois une formation osseuse de 39%, similaire à celle de l'os autogène (40%), malgré son manque de propriétés ostéoinductives. (36)

Un point important à noter est la faible vitesse de résorption de ces matériaux. De nombreuses études cliniques montrent la présence de restes de matériaux non résorbés sur le site d'implantation après plusieurs années, (302,303) ce qui affecte les qualités biologiques, mécaniques de l'os nouvellement formé et sa capacité à s'adapter à son environnement (26) sans toutefois impacter le taux de survie implantaire à long-terme. (268)

Concernant la « résorbabilité » de l'os bovin inorganique, la littérature, pourtant fournie sur ces matériaux, hésite entre les deux points de vue. (304)

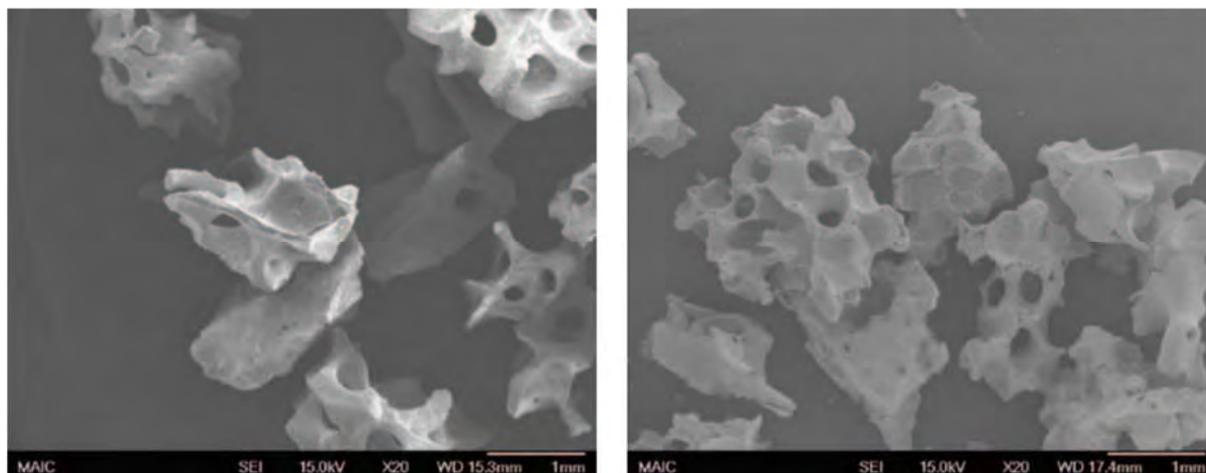


Fig. 75 : Comparaison de granules d'os bovin anorganique à gauche (*BioOss*) et d'hydroxyapatite de synthèse (*IngeniOs*) : la structure macroporeuse est similaire. (130)

Skoglund et coll. ont montré qu'un matériau à base d'os bovin inorganique (*Bio-Oss*®) ne commençait à subir une résorption par des cellules ostéoclastiques qu'à partir de 3 à 6 ans après la greffe et qu'on pouvait encore retrouver des granules entiers jusqu'à 44 mois post-chirurgicaux. (305) D'un autre côté, Klinge et coll. ont retrouvé une résorption complète de granules de *Bio-Oss*® implantés chez le lapin en 14 semaines. (306) Ces différences dans les observations seraient dues au modèle animal utilisé, aux sites d'implantation et aux contraintes subies par le matériau, une zone de forte contrainte favorisant un remodelage et donc une résorption du biomatériau par les ostéoclastes. (41,307,308)

De plus, la porosité élevée du substitut entraîne des caractéristiques mécaniques faibles et sa présentation sous forme de granules ne permet pas une bonne stabilité initiale du site greffé. (309) De nouvelles spécialités dérivées d'os animal (bovin, équin, porcine) sous forme de blocs ont donc été mises sur le marché. Elles ont été testées dans des protocoles d'augmentation osseuse verticale avec succès mais restent cependant fragiles et peuvent casser lors de la mise en place des vis d'ostéosynthèse. (310-312)

D'autres études de leur comportement mécanique et biologique *in vivo* sont nécessaires. (26)

Au niveau du risque infectieux, ces substituts sont sûrs, mais il persiste un risque de transmission de l'encéphalite spongiforme bovine (ESB). Des produits similaires ont donc été développés à partir d'os de cheval ; par exemple *Colloss*® (*Ossacur, AG*) devient *Colloss-E*® (E pour « équine »). Ils possèdent globalement les mêmes propriétés. (91)

Bien que certains points restent encore à approfondir au niveau des propriétés de ces matériaux et de leurs qualités, ils ont déjà montré de bons résultats cliniques, et leur facilité de fabrication et d'utilisation en ont rapidement répandu l'usage en chirurgie orale. (3)

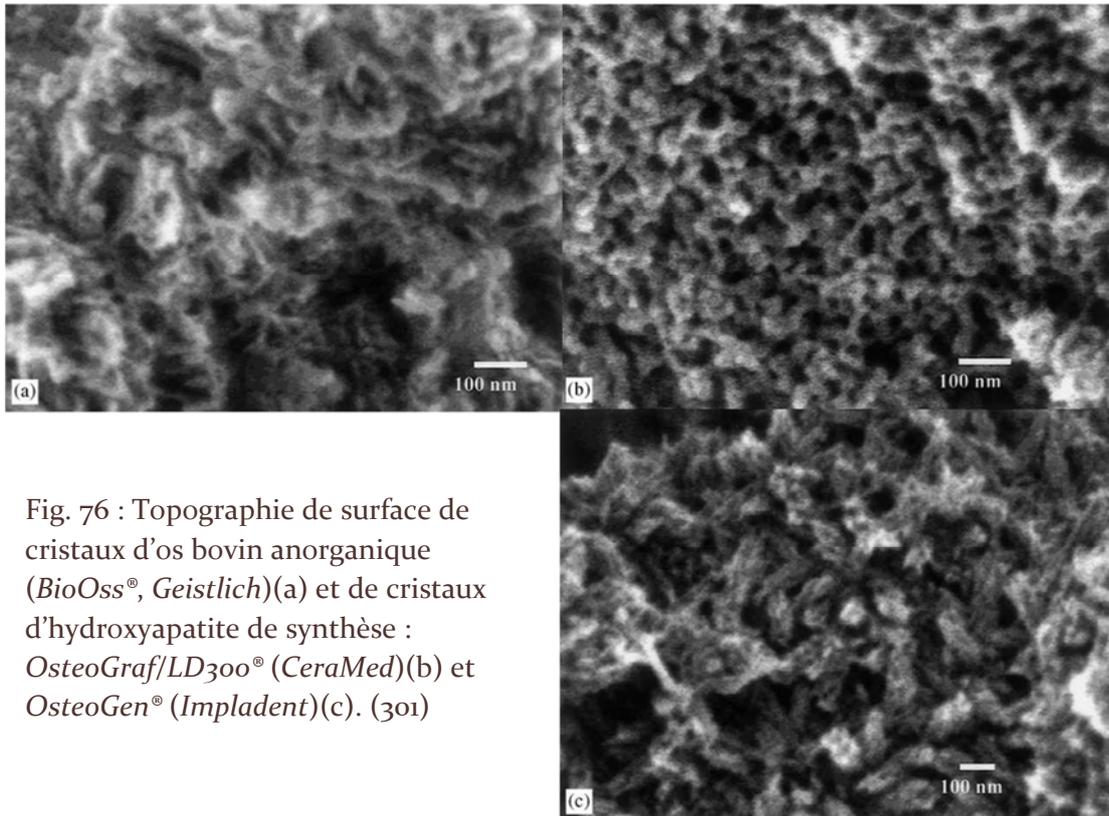


Fig. 76 : Topographie de surface de cristaux d'os bovin anorganique (*BioOss*[®], *Geistlich*)(a) et de cristaux d'hydroxyapatite de synthèse : *OsteoGraf/LD300*[®] (*CeraMed*)(b) et *OsteoGen*[®] (*Impladent*)(c). (301)

3.3.2.2. Hydroxyapatite coralline :

ProOsteon[®] (*Interpore International*)

Une autre famille de substituts osseux créés à partir de tissus animaux est celle de l'hydroxyapatite coralline, dérivée du squelette carbonaté du corail marin. (156,313-315) Ce tissu a tout d'abord été ciblé pour sa porosité intéressante mais sa composition chimique est différente de celle de la phase minérale de l'os. Pour s'en rapprocher, de nouvelles techniques sont apparues dans les années 1970 pour transformer ce squelette en hydroxyapatite. (3)

D'une façon similaire à la transformation des algues rouges, le squelette principalement composé de **carbonate de calcium** (CaCO_3 , cristallisé sous forme d'aragonite) de différents coraux marins choisis spécifiquement (*Gonites* et *Gonioporas*) est récolté puis traité pour en éliminer toute substance organique.

Le minéral (carbonate de calcium) est ensuite chauffé et soumis à une forte pression dans un bain de phosphate de calcium pour aboutir à la transformation totale du squelette carbonaté en un matériau composé de phosphate de calcium, et à sa stérilisation dans le même temps. (316)

Pour certains matériaux comme le *ProOsteon 500R*[®], la modification chimique ne modifie que la couche superficielle de carbonate de calcium (2 à 10 μm). La surface du squelette se recouvre donc d'hydroxyapatite (13% en poids). Sa résorption lente fait apparaître le carbonate de calcium qui, une fois à nu, se dégrade ensuite en moins de 6 mois.



Fig. 77 : Structure tridimensionnelle de l'os humain spongieux (à gauche) et de l'hydroxyapatite coralline (*ProOsteon*[®]) (à droite).

Le squelette de ces coraux est **poreux** d'une façon similaire à l'os spongieux humain (porosité 100 à 200 μm , mais variable selon les produits : 435 μm pour *ProOsteon 500R*[®]), ce qui en fait un bon support **ostéoconducteur**. Une fois transformé, ses propriétés mécaniques sont elles aussi proches de l'os humain avec une résistance en compression légèrement plus grande mais une certaine fragilité dans les autres directions (comme les autres hydroxyapatites). (163,317) Ces similitudes permettent d'éviter un phénomène de « stress-shielding » et favorisent l'intégration du matériau au remodelage osseux selon la loi de Wolff. (156)

Les principaux inconvénients de l'hydroxyapatite coralline restent une vitesse de résorption et des capacités mécaniques variables (fonction de la transformation du carbonate de calcium en hydroxyapatite) et une mise en forme difficile. (242)

Mais elle peut être facilement utilisée en mélange avec de l'os autologue par exemple (315) et a donné de bons résultats en chirurgie maxillo-faciale ou en régénération parodontale. (126,156,318)

3.4. Céramiques synthétiques (60,61,242,319,320)

Environ 60 % des substituts osseux contiennent des céramiques, qu'elles soient pures ou associées à d'autres matériaux.

Ce sont des solides inorganiques et non métalliques, et comme les alliages métalliques, les céramiques sont des solides polyphasés.

Pour la plupart elles sont constituées, comme les verres, de matières premières minérales, oxydes ou silicates, compactées et traitées à des degrés divers à plus ou moins **hautes températures**. C'est le phénomène de **frittage**.

Au niveau de leur organisation atomique, on peut voir que ces composés céramiques sont généralement **cristallisés** : leurs atomes constitutifs sont arrangés dans un ordre tridimensionnel rigoureux, où une « maille » répète un « motif » cristallin selon des règles de symétrie strictes. Pour les **verres** (composés silicatés fondus et refroidis), il peut subsister dans l'empilement atomique un ordre à courte distance (quelques cristaux), mais l'ordre à grande distance disparaît. Ce sont donc des solides **amorphes**.

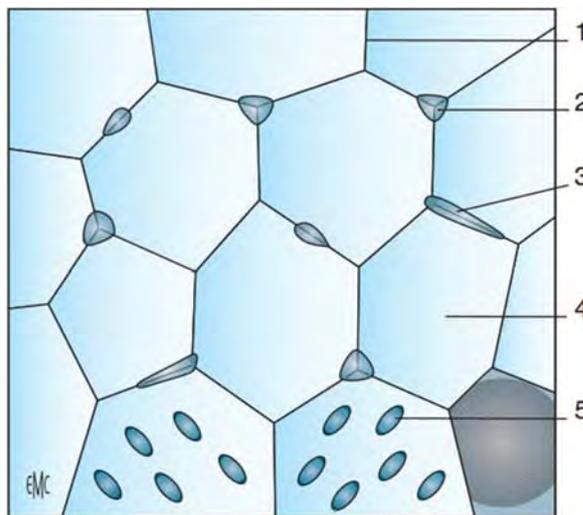


Fig. 78 : Schéma de la microstructure d'une céramique cristalline :
 (1) Joint de grains à la rencontre entre deux cristaux
 (2) Porosités résiduelles à l'élaboration
 (3) Grains (cristaux de la céramique)
 (4) Microfissures dues aux contraintes thermiques ou mécaniques
 (5) Particules ou grains d'une seconde phase (dans les alliages). (60)

Les propriétés chimiques et physiques de ces matériaux sont directement liées à leur structure associant liaisons covalentes et liaisons ioniques, organisées et cristallisées dans le cas des céramiques, amorphes dans celui des verres.

Leurs caractéristiques principales sont :

- propriétés mécaniques de résistance et de dureté élevées, entraînant une bonne résistance à l'usure et à l'abrasion ;
- température de fusion souvent élevée et stabilité chimique expliquant un bon comportement à chaud avec des applications de type réfractaire ;
- excellente résistance à la corrosion dans la plupart des cas ;
- propriétés électroniques liées à leur structure amenant à leur application en électronique.

En revanche, ils souffrent d'une grande fragilité : l'absence de déformation plastique, avec une rupture se produisant dans leur zone de déformation élastique qui est très mince, reste leur principal inconvénient. La manipulation et l'utilisation clinique parfois difficile de ces matériaux est un autre point négatif. (242)

Les conférences du consensus de Chester (1991) ont redéfini ces matériaux et ont préconisé l'abandon du terme de « biocéramique », utilisé depuis les années 1970, au profit de celui de biomatériau céramique. (155,321-325)

Deux grandes catégories de biomatériaux céramiques peuvent être distinguées : les céramiques dites bioinertes et celles dites bioactives.

- Les céramiques bioinertes comprennent les céramiques à base d'oxydes, de carbures ou de nitrures, et les matériaux carbonés. On y retrouve principalement l'alumine et la zirconie. Le terme bio-inerte se réfère au comportement du matériau dans l'organisme : la céramique reste stable dans le temps et même si de petites quantités de produit de dégradation se forment, ils ne produisent pas d'effets indésirables. Dans les tissus durs et mous, ces céramiques se recouvrent en général d'une capsule fibreuse.
- Les céramiques dites bioactives regroupent, quant à elles, principalement les céramiques à base de sels de calcium (sulfates de calcium et phosphates de calcium), ainsi que les verres et vitrocéramiques. La bioactivité de ces matériaux se traduit par l'apparition d'une activité biologique de l'organisme hôte et l'existence d'échanges entre le matériau et les tissus vivants.

Ce sont ces céramiques bioactives qui sont intéressantes en régénération osseuse. Elles possèdent souvent des propriétés ostéoconductrices et parfois ostéoinductrices. Cependant, leur structure très cristalline s'éloigne de celle de la phase minérale de l'os naturel, ce qui entraîne une résorption lente. (242,326)

Elles peuvent être présentées sous de multiples formes : granules, blocs aux pores de différents diamètres, ou encore pour certains pâte modelable et injectable dont l'avantage est de s'adapter parfaitement à la forme de la perte de substance car injectée directement dans le défaut osseux.

On présentera ici les différentes familles de matériaux synthétiques : hydroxyapatite, β -TCP...

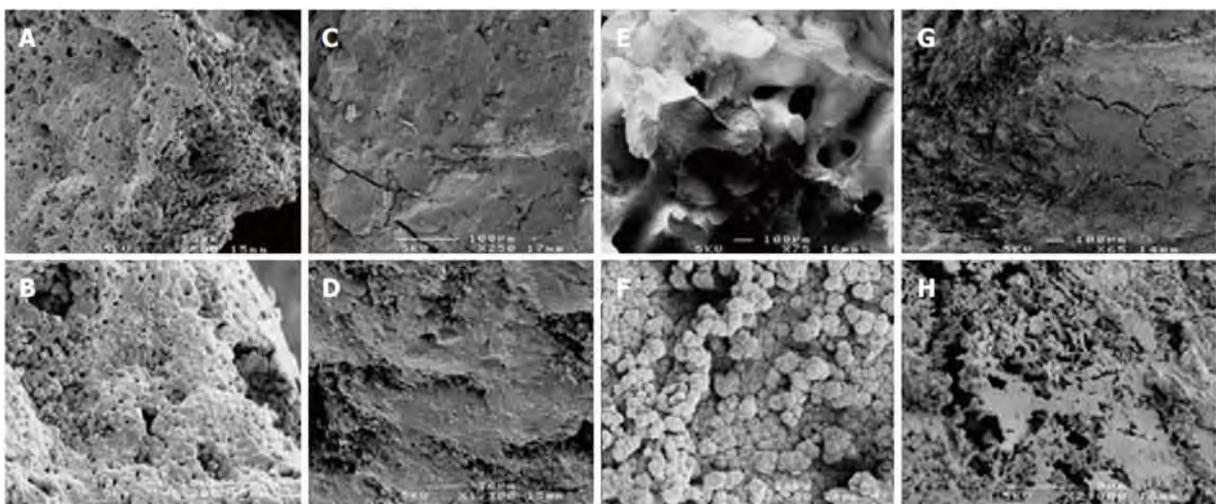


Fig. 79 : Images de quelques topographies de surface en microscopie électronique : A/B-Highly porous β -TCP, C/D- β -TCP, E/F-Hydroxyapatite, G/H-Calcium sulphate. (143)

3.4.1. Céramiques à base de sels de calcium : les phosphates de calcium (60–62, 66, 80, 144, 181, 206, 319, 323, 324, 326–336)

Apparues très précocement en chirurgie (1920), ces matrices synthétiques sont utilisées couramment en régénération osseuse depuis les années 1980, parallèlement aux matériaux dérivés de tissus animaux (corail et os bovin). (4,337–340)

L'intérêt pour ces matériaux vient de leur composition chimique, à base de calcium, qui est plus ou moins similaire à celle de la phase minérale de l'os, d'où leurs caractéristiques proches d'**ostéoconduction**, de biocompatibilité et d'ostéointégration. (2,163,327,341–351)

Le calcium joue un rôle important dans l'ostéoconduction et pourrait même améliorer l'ostéointégration, par exemple en capturant des facteurs de croissance osseux circulant comme les BMPs ce qui permettrait d'expliquer certaines propriétés d'ostéoinduction des céramiques calciques. (327,352) Au fur et à mesure de la dégradation du matériau de substitution osseuse, l'environnement proche se charge en ions calcium et phosphate qui jouent sur la prolifération et l'activité des cellules osseuses, voire leur différenciation (théorie des inducerons). (3) Le calcium libéré se redépose aussi dans la matrice osseuse avoisinante par précipitation de cristaux d'apatite, c'est un processus de calcification et non d'ossification. (328)

Lorsqu'elle est insérée dans un défaut osseux, on assiste à une liaison de la céramique avec l'os. Le substitut est directement recouvert de substance ostéoïde qui se transforme en nouvel os, sans interposition de tissu conjonctif ou sans passer par une encapsulation fibreuse. Au niveau des muqueuses, on note une capsule fibreuse très fine sans phénomène inflammatoire. Enfin, ces matériaux ont prouvé leur efficacité dans les mélanges avec d'autres substituts, de l'os autologue, ou en tant que support de facteurs de croissance. (327)

On classe en général les phosphates de calcium selon leur **rapport de concentration en ions calcium et phosphate** :

Name	Formula	Ca/P	Mineral	Symbol
Monocalcium phosphate monohydrate	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.50	-	MCPM
Dicalcium phosphate	CaHPO_4	1.00	Monetite	DCP
Dicalcium phosphate dihydrate	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.00	Brushite	DCPD
Octocalcium phosphate	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33	-	OCP
Precipitated hydroxyapatite ¹	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$	1.33-1.67	-	PHA
Precipitated amorphous calcium phosphate	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ where $n = 3-4.5$; 15-20% H_2O	1.50	-	ACP
Monocalcium phosphate	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	0.50	-	MCP
α -Tricalcium phosphate	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	-	α -TCP
β -Tricalcium phosphate	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.50	-	β -TCP
Sintered hydroxyapatite	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67	Hydroxyapatite	SHA
Oxyapatite	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$	1.67	-	OXA
Tetracalcium phosphate	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	2.00	Hilgenstockite	TetCP

¹(x may vary between 0 and 2)

Fig. 80 : Composition des différents phosphates de calcium et leurs propriétés. (203)

Ce rapport Ca/P varie de 0,5 pour le phosphate monocalcique monohydrate à 2 pour le phosphate tétracalcique. Le β -TCP se rapproche ainsi de la composition de la substance ostéoïde amorphe, tandis que l'hydroxyapatite a une stœchiométrie similaire à la matrice osseuse minérale.

On observe cliniquement que plus le taux de Ca^{2+} est élevé, plus le matériau aura un pH alcalin et montrera une vitesse de résorption faible (hydroxyapatite). À l'inverse, plus le taux de Ca^{2+} est bas et plus la résorption est rapide et le pH acide (phosphate dicalcique).

On différencie ensuite ces phosphates de calcium en matériaux obtenus à **haute température** (céramiques) et à basse température (ciments).

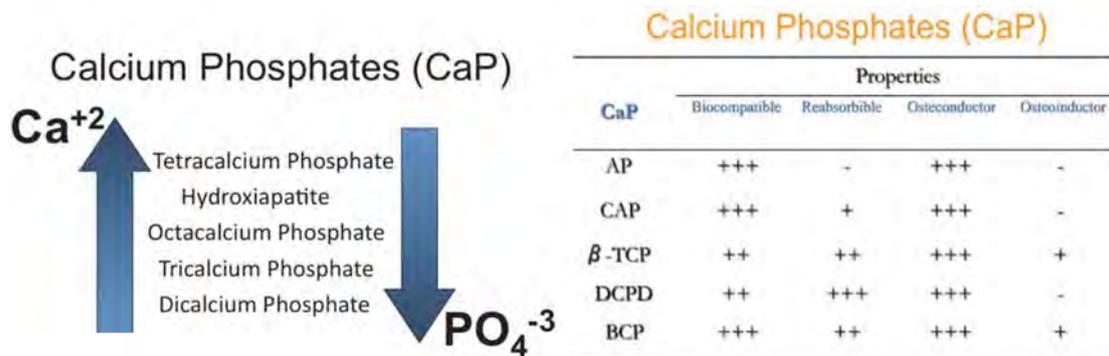


Fig. 81 : Composition des différents phosphates de calcium et leurs propriétés.

En tant que céramiques, ces substituts sont fabriqués à partir d'une poudre, produite par synthèse ou par traitement de matériau biologique (xéno greffes), compactée et frittée (cuisson sans fusion associée à un effet de pression), permettant d'obtenir une densité élevée (porosité fermée très faible) et une structure cristalline fine, apportant des caractéristiques mécaniques supérieures. (197)

Les fabricants ont réussi à recréer une certaine porosité, prérequis important pour la régénération osseuse, et la grande majorité des céramiques sont aujourd'hui macro- (et plus ou moins micro-) poreuses.

Malgré tout, leur fragilité relative et leur faible résistance en flexion et en torsion limite leur champ d'application aux zones non soumises à des forces environnantes ou à celles supportant une compression pure. (330,353-355)

Parmi ces matériaux, l'hydroxyapatite de synthèse est arrivée sur le marché en 1980, popularisée par Jarcho, de Groot et Aoki, (334,356,357) et s'est rapidement imposée comme un substitut osseux incontournable en chirurgie orthopédique et maxillo-faciale ou implantaire. (333,358,359)

Depuis, le phosphate tricalcique TCP, le phosphate tétracalcique (TTCP, de formule $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), le phosphate dicalcique anhydre (DCPA, de formule CaHPO_4) et de nombreux autres matériaux phosphocalciques sont apparus avec plus ou moins de succès clinique et commercial. Sur le marché, la vaste majorité des produits de substitution osseuse sont composés d'hydroxyapatite, de TCP (sous forme β - ou α -) ou d'un mélange des deux pour former les **phosphates de calcium biphasiques** (*Biphasic Calcium Phosphate, BCP*). (360-374)

Des pistes de recherches associent maintenant les céramiques à des molécules inertes (oxydes dopants), des fibres céramiques, des phases organiques (fibres de collagène) ou encore des biopolymères résorbables, pour former des **matériaux composites**. (375-380)

Fig. 82 : Formule chimique des différents phosphates de calcium et leurs propriétés. (60)

Nom	Formule chimique	Rapport Ca/P	Produit de solubilité
Dicalcium phosphate	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,00	$1,87 \cdot 10^{-7} (\text{mol}^2 \cdot \text{l}^{-2})$
Tricalcium phosphate	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,50	$2,83 \cdot 10^{-29} (\text{mol}^{15} \cdot \text{l}^{-15})$
Pentacalcium phosphate (hydroxyapatite)	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	1,67	$5,5 \cdot 10^{-118} (\text{mol}^{18} \cdot \text{l}^{-18})$
Tétracalcium phosphate	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	2,00	(insoluble)

De nouvelles **formes** sont également apparues et les **ciments** phosphocalciques injectables apparus en 1985 sont une réponse aux difficultés de manipulation des céramiques. (131,132,381-388) Le mélange de poudres de phosphates de calcium (ou de pâtes) et d'une solution aqueuse crée une réaction chimique de prise qui aboutit à un nouveau dérivé phosphocalcique solide. (389) Cette nouvelle forme permet de s'adapter au défaut osseux, sans avoir besoin de préparer le site chirurgical. Selon le produit final de la réaction, on peut avoir des ciments apatitiques (hydroxyapatite) ou brushitiques (brushite). (26,212,384) Enfin, de gros efforts sont en cours pour améliorer leurs propriétés biologiques et mécaniques. (390-394)

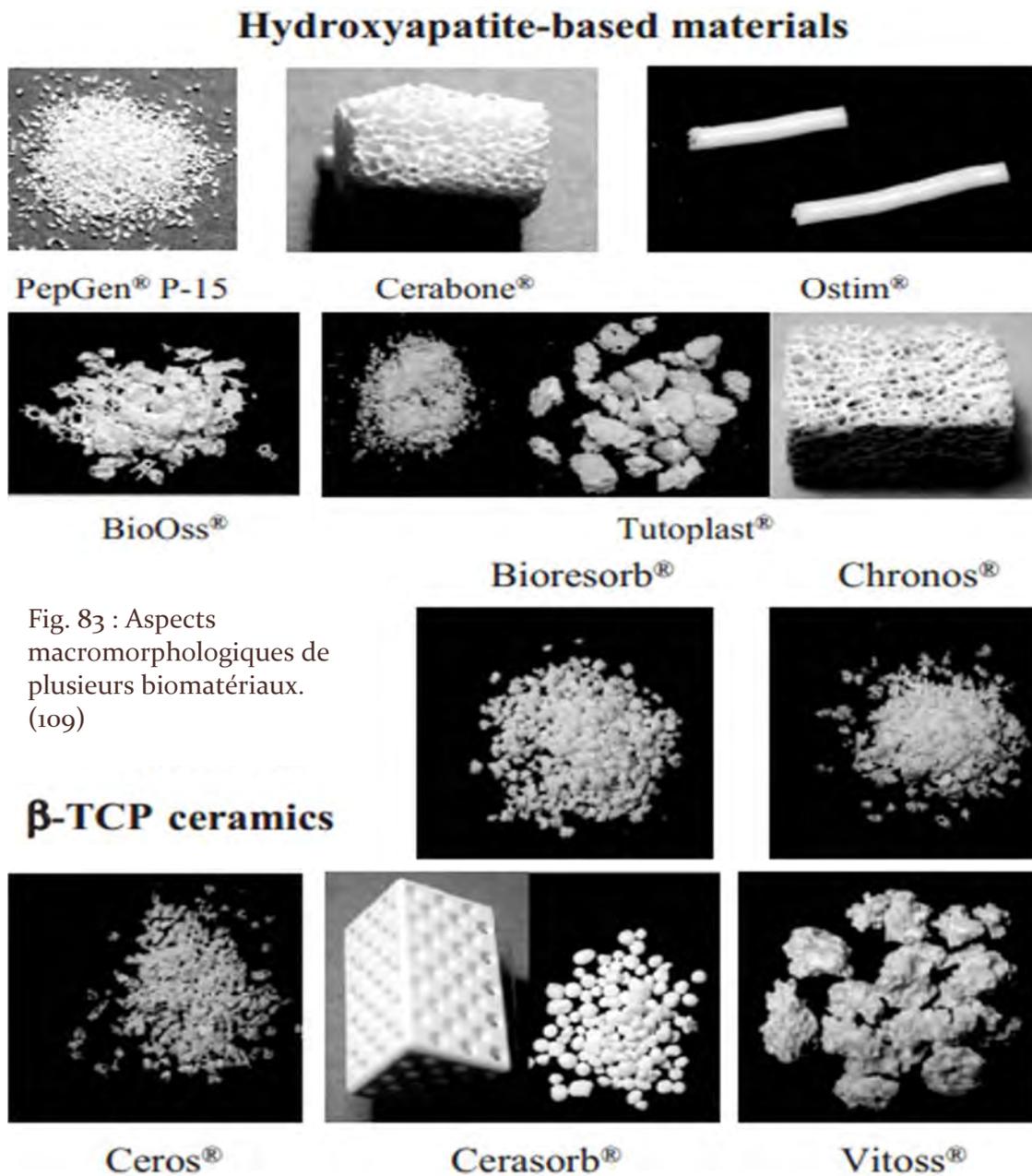


Fig. 83 : Aspects macromorphologiques de plusieurs biomatériaux. (109)

3.4.1.1. Hydroxyapatite (HA) : (60,61,102,212,395)

ApaPore® (ApaTech), Bongros-HA® (BioAlpha Inc.), IngeniOs HA® (Zimmer Dental), Osbone® (Curasan AG), OsteoGraf /® (Dentsply), Ostim® (aap biomaterials GmbH)...

Synthétisé chimiquement selon la formule de l'hydroxyapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, le composant principal de la phase minérale de l'os, c'est le biomatériau le plus proche des cristaux de l'apatite biologique du tissu osseux. Cette similarité au plan chimique et cristallographique des molécules osseuses entraîne naturellement une **biocompatibilité** totale du matériau, et les études de la littérature montrent un « contact osseux direct entre l'hydroxyapatite et l'os hôte » sans encapsulation fibreuse. (136)

Ce « pentacalcium de phosphate » (396) cristallise naturellement dans le système hexagonal et se présente après synthèse sous forme d'une poudre blanche, que l'on peut friter (compaction et chauffage) pour obtenir la biocéramique.

Cependant, cette céramique d'hydroxyapatite synthétique n'est pas parfaitement identique à la trame minérale osseuse : cette dernière peut comporter jusqu'à 50% de formes modifiées de la molécule par des atomes de fluor, de chlore, de carbone, ou d'autres imperfections...

L'hydroxyapatite artificielle en diffère donc légèrement en composition chimique, ratio entre Ca et P, porosité, cristallinité et surface de contact, ce qui modifie ses propriétés de résorption/dissolution. Elle diffère également de l'os bovin inorganique.

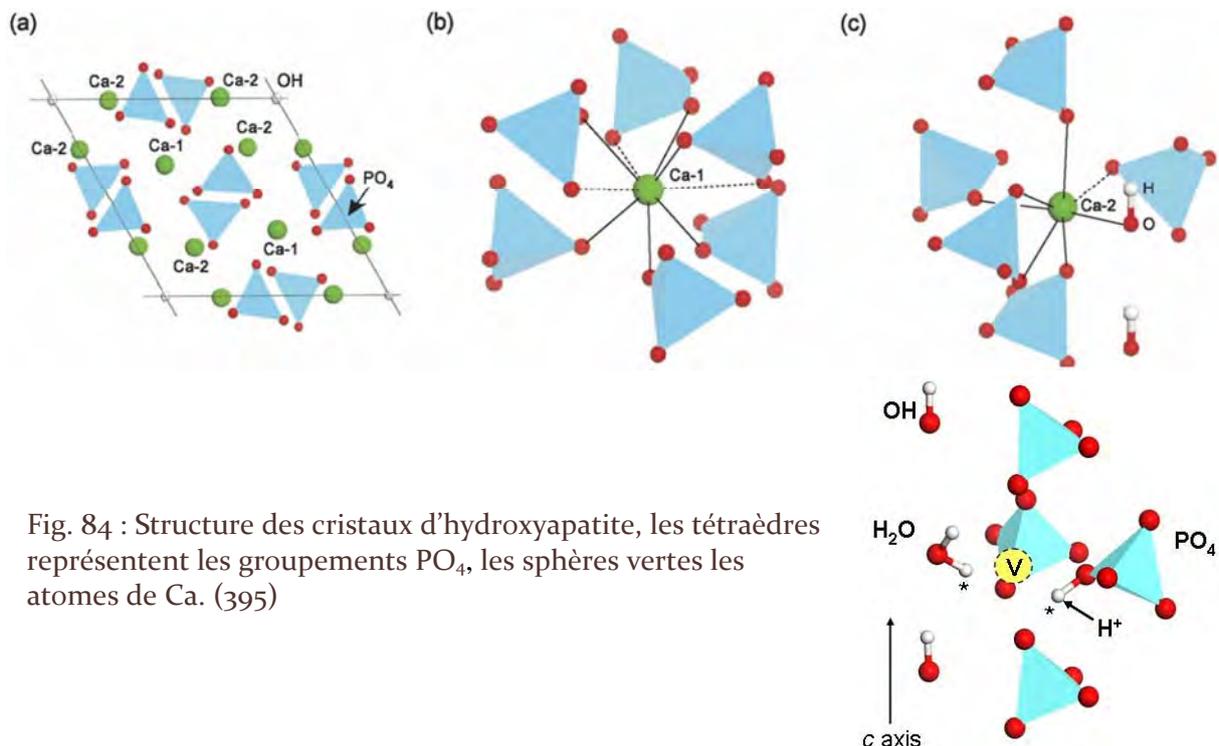


Fig. 84 : Structure des cristaux d'hydroxyapatite, les tétraèdres représentent les groupements PO_4 , les sphères vertes les atomes de Ca. (395)

Elle n'est en elle-même ni ostéogénique, ni ostéoinductrice. Elle est **uniquement ostéoconductrice** : sa structure tridimensionnelle permet la pénétration des cellules osseuses et le développement des vaisseaux, ce qui permet un dépôt d'os et d'accélérer la résorbabilité. Elle peut ensuite être directement intégrée dans le tissu osseux néoformé et son processus de remodelage, et ne doit pas être résorbée intégralement avant la néoformation osseuse.

Très stable, sa résorption se fait par phagocytose des macrophages et attaque des ostéoclastes pour la forme non frittée.

Lorsqu'elle est frittée à forte densité, on considère que l'hydroxyapatite synthétique est inerte, et il n'y aura aucune résorption du matériau. (397)

Pour moduler la vitesse de dégradation (l'accélérer ou la ralentir), certaines études ont tenté d'incorporer des impuretés dans la structure cristalline par substitution ionique de carbonates, fluor, strontium, magnésium, silicium... (395,398-404)

D'autres jouent sur les caractéristiques physiques du matériau (porosité, état de surface). (405) C'est cette approche qui a abouti à la mise au point d'hydroxyapatite naturelle dérivée d'os bovin : le matériau obtenu conserve des propriétés similaires à celles du tissu osseux physiologique. (130)

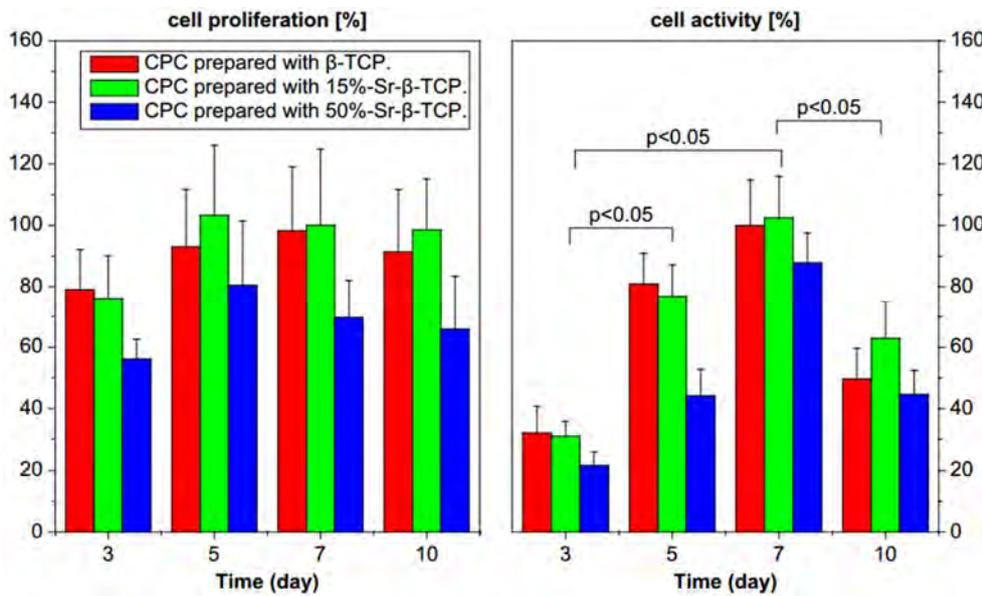


Fig. 85 :
Modification de la bioactivité de composite de céramiques d'hydroxyapatite et de β -TCP +/- dopées au strontium. (398)

Plusieurs présentations et formes d'hydroxyapatite ont été utilisées expérimentalement et cliniquement : d'abord présente sous forme de blocs de céramique solides et non résorbables, les ciments sont apparus en 1992, (406) puis les particules poreuses en 1993. (407) Elle est de plus difficile à façonner et à adapter au défaut lors de la mise en place chirurgicale lorsqu'elle se présente sous forme de blocs. (26,408-420)

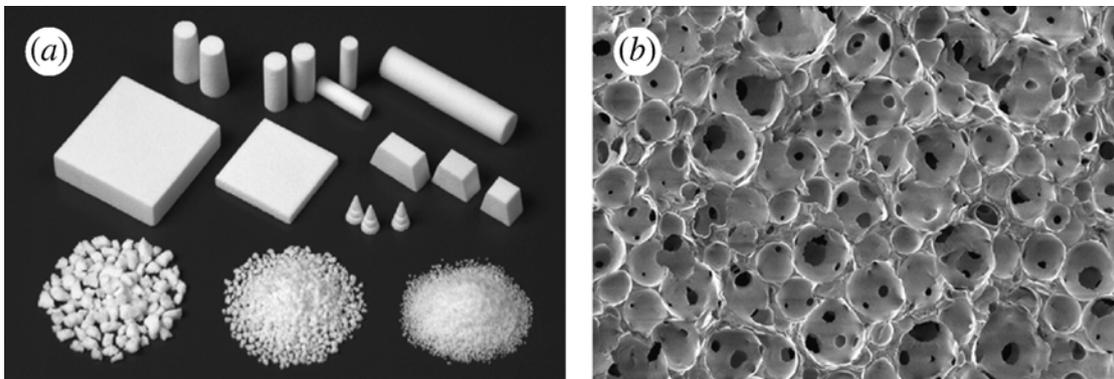


Fig. 86 : Image macro (a) et microscopique d'une céramique macroporeuse interconnectée d'hydroxyapatite. (b) Les pores sphériques (100 à 200 μm de diamètre) sont interconnectés par des micropores ou « interpores » (10 à 80 μm).

L'hydroxyapatite présentée sous forme de **ciment** (Norian SRS®, Bone Source®, Cementek®) résulte du mélange de phosphate tétracalcique et de phosphate dicalcique en présence d'eau. (421) Une réaction isothermique entre les deux composants à pH neutre forme une pâte dense d'hydroxyapatite peu cristalline et microporeuse qui durcit rapidement (20 minutes puis 10 minutes avec l'ajout d'eau stérile et de phosphate monocalcique). (422)

L'avantage majeur est alors la facilité de mise en forme du matériau dans un défaut osseux et la simplicité d'utilisation (matériau en seringue injecté directement sur le site chirurgical).

(399,423) Cette forme est donc largement utilisée en reconstruction crânio-faciale chez l'humain, et a montré de très bons résultats cliniques (maintien de l'intégrité osseuse, soutien des tissus, conservation du volume). (247,422,424-427)

Cependant, la **résorption** du matériau et sa vitesse de dégradation semblent encore difficile à évaluer. Dans une étude sur des crânes de chat, Costantino et coll. ont montré un remplacement du matériau par du nouveau tissu osseux de 77,3% à 1 an, supérieur au résultat obtenu avec un mélange d'os autologue et de substitut osseux (64,7%). (406) Gossain et coll. de leur côté ont démontré l'absence de résorption de substituts à base d'hydroxyapatite sous forme de granules ou de ciment dans un modèle animal (mouton) à 1 an, mais ils notent un meilleur taux de remplacement par de l'os pour la céramique. (423) Ce résultat serait dû à l'**absence de porosité** du ciment. D'autres études confirment la très faible résorption des ciments hydroxyapatitiques et le faible remplacement par du tissu osseux. (422) Des recherches sont en cours pour augmenter la résorbabilité de ce type de ciment. On peut par exemple citer les modifications des rapports stœchiométriques des produits entre eux pour créer une hydroxyapatite déficiente en calcium (rapport Ca/P < 1.67, donc solubilité augmentée) ou l'apport d'une portion d'apatite carbonatée à dégradation rapide.

L'hydroxyapatite synthétique sous forme de **particules** a fait l'objet de très nombreuses publications dans les indications de chirurgie orale pour la réhabilitation alvéolaire et parodontale.

Holmes a par exemple étudié la résorption de cette forme en particules poreuses, plus ou moins irrégulières (428) : il observe une dégradation de 29% d'une réplique de squelette corallien à 1 an et 88% de néotissu osseux à 6 mois dans des défauts chez le chien. Il décrit aussi un os nouvellement formé de type réticulaire remodelé en os haversien à 6 mois. (156)

Dans d'autres études sur des défauts alvéolaire ou crâniens, il montre une colonisation complète de l'implant et une nouvelle formation d'os. (429,430)

Le principal inconvénient de ces granules d'hydroxyapatite réside dans le manque de résistance mécanique et une stabilité primaire légère avec la fuite possible des particules en-dehors du site greffé.

Elle est toutefois utilisée pour des défauts de l'os zygomatique, maxillaire, de la mandibule, des zones temporales, périalaires et périnasales (407) ; l'indication dans les cas d'apposition crestale et vestibulaire a été abandonnée. On observe par contre de très bons résultats cliniques dans les indications de comblement sinusien ou d'alvéole déshabité.

(60,61,102,212,247,395,431)

3.4.1.2. Phosphate tricalcique (*tricalcium phosphate*, ou *TCP*) : (60,61,102,212,432-434)

ChronOS® (Synthes), Cerasorb® (Riemser Arzneimittel AG), IngeniOs β-TCP® (Zimmer Dental), Calcibon® (Biomet), Ceros TCP® (Mathys Ltd.)...

Le phosphate tricalcique, de formule $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, a une composition chimique très voisine de celle de l'hydroxyapatite et est parfaitement biocompatible malgré son absence dans le corps humain. De rapport Ca/P 1,5, il est plus soluble dans l'organisme, facilitant la phagocytose, et sa vitesse de résorption est supérieure à celle de l'hydroxyapatite. (26)

De nos jours, il est très utilisé en chirurgie orthopédique et orale préimplantaire, avec de bons résultats cliniques. Il se décline en de nombreuses spécialités. (435-442)

Ce sel de calcium étudié dès 1920 se présente sous les formes α et β , cette dernière étant le type le plus utilisé, d'où le nom généralement reconnu de β -TCP.

Il existe également une troisième phase cristalline hexagonale, l' α' -TCP, mais qui ne sera pas exposée ici car n'existant que pour des températures supérieures à 1430°C et se transformant rapidement en α -TCP au refroidissement.

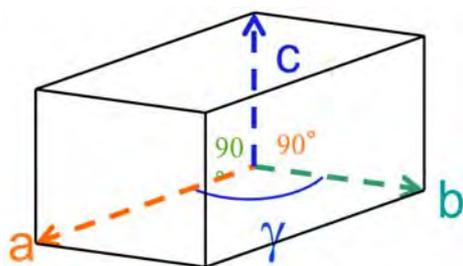


Fig. 87 : Système cristallin monoclinique. Pour l' α -TCP : $a=12.887 \text{ \AA}$, $b=27.280 \text{ \AA}$, $c=15.219 \text{ \AA}$ et $\gamma=126.20^\circ$. (432)

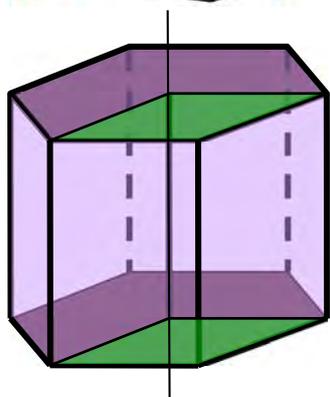


Fig. 88 : Système cristallin hexagonal. Pour le β -TCP : $a=b=10.439 \text{ \AA}$, $c=37.375 \text{ \AA}$ et $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma=120^\circ$. (432)

Le β -TCP est la phase stable du TCP que l'on retrouve jusqu'à 1125°C , à partir desquels une phase de plus haute température apparaît, l' α -TCP, stable de 1125 à 1430°C mais métastable à température ambiante. (81,443-446)

La phase α du TCP cristallise soit sous forme de prismes droits à base parallélogramme, soit en un système cristallin monoclinique. La phase β du TCP cristallise, elle, soit sous forme de rhomboédres particuliers, soit en un système cristallin hexagonal.

Le β -TCP a donc une structure bien plus ordonnée que l' α -TCP, malgré la présence de 3 sites de liaison au calcium surnuméraires par unité cellulaire. Ces 3 sites vacants sont répartis sur la maille de telle sorte que l'on retrouve 6 sites pour le calcium à moitié occupés par maille. La répartition des atomes de Ca peut donc varier, mais le β -TCP où les sites de liaison au Ca vacants sont distribués uniformément sera la forme la plus stable. (395,432)

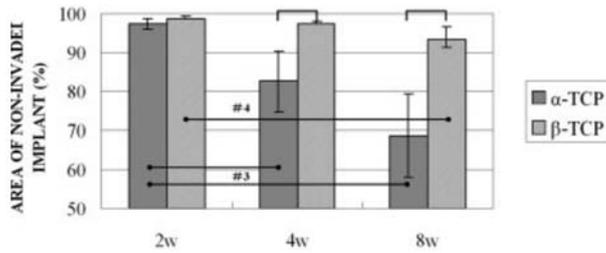


Fig. 89 : Différence de résorption entre α et β -TCP : la hauteur des colonnes indique le pourcentage du substitut non encore envahi par les tissus à des temps différents. (34)

Grâce à sa structure plus ordonnée, le β -TCP est moins soluble et **plus stable que l' α -TCP**, et ce, même à température ambiante où ce dernier est retrouvé sous forme métastable.

Dans l'organisme, l' α -TCP se dégrade rapidement pour reprécipiter sous forme d'hydroxyapatite déficiente en Ca. On considère généralement qu'il aura une vitesse de résorption plus élevée que le β -TCP et ne maintiendra pas une stabilité volumique suffisante dans le temps.

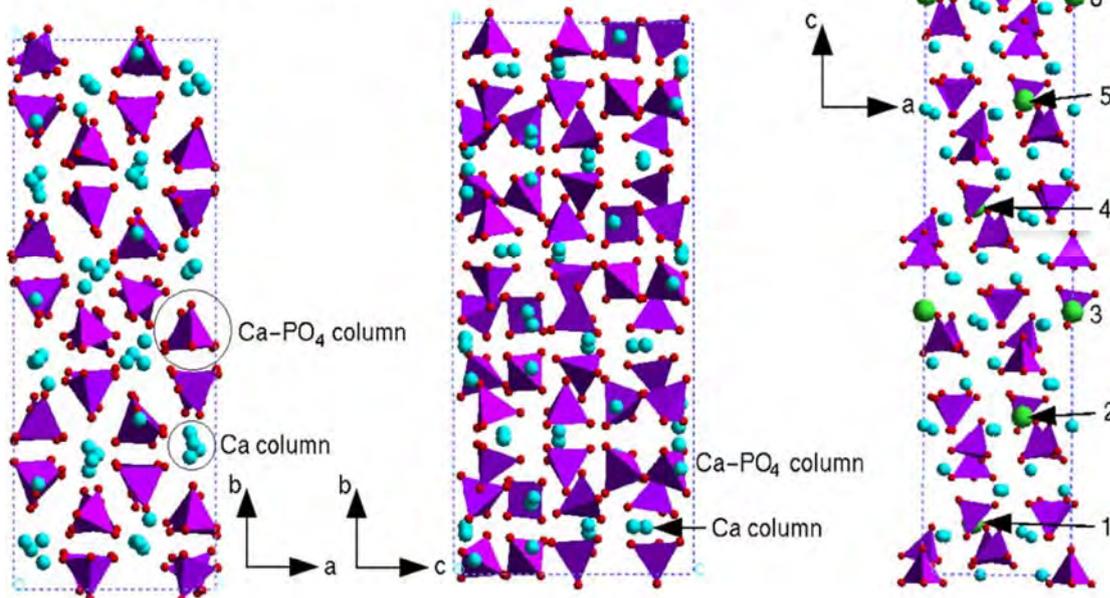
Yamada et coll. ont observé à 8 semaines une dégradation pratiquement complète de blocs d' α TCP greffés chez le lapin (débutée à 4 semaines), alors qu'au même moment les blocs de β -TCP commençaient seulement à montrer des signes de résorption. (447)

D'autres études apportent des résultats contradictoires, comme celle de Merten et coll. qui retrouvent à 4 ans une résorption de 80% à 90% des granules d' α -TCP et 90% à 95% des granules de β -TCP. (448)

Des recherches sont en cours pour essayer de stabiliser l' α -TCP (mais aussi le β -TCP) par adjonction de dopants tels le strontium (Sr), le zinc (Zn), le magnésium (Mg) ou le silicium (Si) qui vont augmenter ou réduire la bioactivité et la vitesse de résorption du matériau en contrôlant la différenciation et l'activité des ostéoclastes. (401)

D'autres recherches se penchent sur cette grande vitesse de résorption pour accélérer la formation osseuse ou utiliser l' α -TCP comme vecteur de médicaments ou autres molécules. (444)

Fig. 90 : Comparaison de la structure de l' α -TCP (projection sur le plan (a, b) à gauche, (b, c) au centre) et du β -TCP (projection sur le plan (a, c) à droite). Les tétraèdres représentent les groupements PO_4 , les petites sphères les atomes de Ca et les grandes le Ca à moitié lié. (432)



D'autres tests ont démontré la **grande vitesse de résorption du β -TCP**.

Il va disparaître des sites d'implantation par biodégradation de la céramique, par dissolution électrolytique des joints de grains du solide et par fragmentation et biorésorption active des grains par les cellules de l'organisme hôte : phagocytes et ostéoclastes, mais aussi ostéoblastes, fibroblastes et cellules géantes. (34,444,447)

Ainsi, des céramiques macroporeuses de β -TCP, où la taille et l'interconnexion des pores sont étudiés pour favoriser la croissance des vaisseaux et la colonisation par du tissu conjonctif (50 à 100 μm), permettent d'obtenir en 2 semaines le remplissage de ces pores par du tissu conjonctif, graduellement remplacé par de l'os, tandis que débute parallèlement la résorption de la céramique.

Les pores, initialement occupés par le tissu conjonctif, sont remplacés par du tissu osseux en environ 6 semaines : environ 85% du β -TCP a été résorbé lors d'une expérience de Egli et ses collaborateurs, à comparer avec les 5% d'hydroxyapatite dégradés pendant ce même laps de temps. (74)

9 mois après l'implantation, la totalité de la céramique a disparu, remplacée par du tissu osseux lamellaire mature.

Les autres caractéristiques physiques du matériau, telles son état de surface ont aussi été étudiées pour pouvoir réguler précisément sa résorption : une surface aux irrégularités submicroniques favorisera la différenciation et l'activité des ostéoclastes par rapport à celle à la topographie à l'échelle du micron. (77)

Aujourd'hui, les industriels ajustent ces deux paramètres physiques (porosité et état de surface) lors du design et de la conception de ces substituts osseux à base de TCP, et chaque spécialité aura des caractéristiques différentes, que le praticien devra prendre en considération lors de son choix.

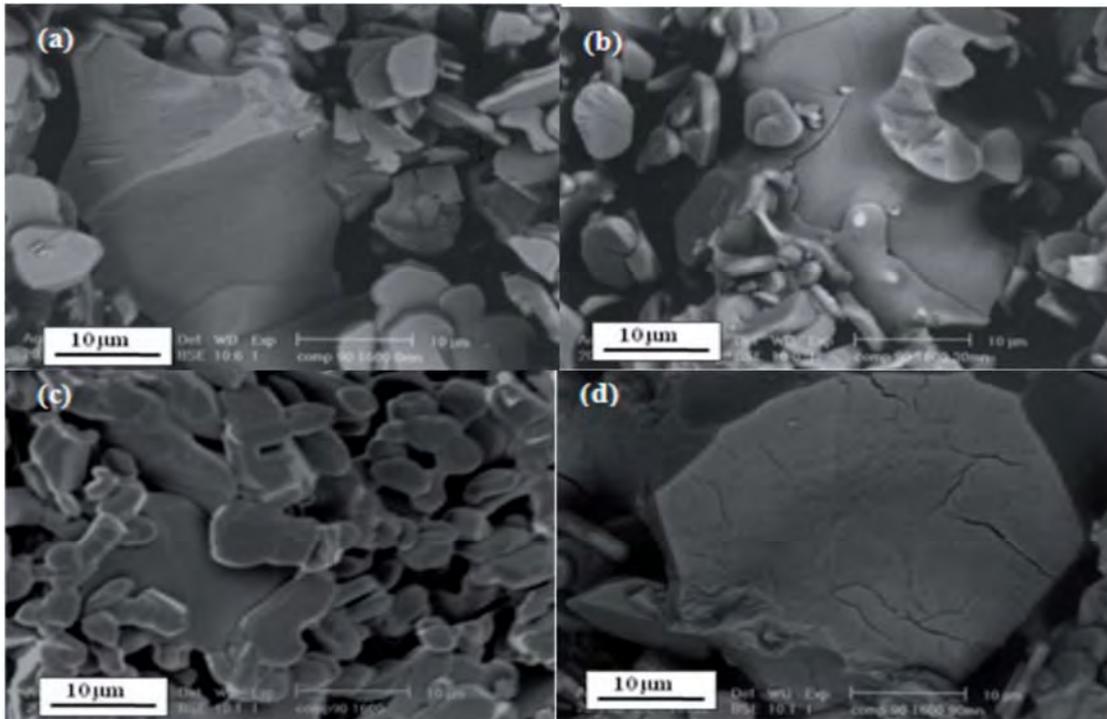


Fig. 91 : Topographie de surface de céramiques de β -TCP (10%) / Alumine Al_2O_3 frittées à 1600°C pendant (a) 0 min, (b) 30 min, (c) 60 min et (d) 90 min (MET). (80)

De plus l'autre inconvénient du β -TCP est le même que pour l'hydroxyapatite : sa fragilité et ses **faibles propriétés mécaniques**, résistance à la fatigue par exemple, le limite à une utilisation dans des zones sans contraintes de forces.

Le besoin d'une porosité élevée pour de meilleures propriétés biologiques augmente encore ce défaut de résistance. (402,449-452)

Comme pour l' α -TCP, de nombreux auteurs et fabricants de biomatériaux effectuent des recherches pour améliorer ce point. Ainsi, certains ajoutent des oxydes bioinertes métalliques ou silicatés (alumine Al_2O_3 , titane TiO , zircone...) pour densifier et renforcer mécaniquement le phosphate de calcium. (402,433,449-453)

Une étude de Pignatello en 2013 trouve les meilleures propriétés mécaniques pour un mélange de 90% d'alumine et 10% de β -TCP et un frittage à 1600°C pendant 1h, avec une résistance à la rupture de 13,5 MPa proche de celle de l'os spongieux (2 à 12 MPa). (80)

Malgré les bonnes propriétés biologiques des deux formes de phosphate tricalcique, c'est aujourd'hui le β -TCP qui est le plus utilisé. En raison de sa relativement grande vitesse de résorption, il n'est plus indiqué seul en vue d'une mise en place d'implant au niveau du site greffé. En revanche, il est souvent associé à de l'hydroxyapatite (famille des BCP, traitée dans le chapitre suivant) pour augmenter la vitesse de remodelage de cette dernière lors de son utilisation comme matériau de comblement des pertes de substance osseuse, ou à une technique de plasma riche en plaquettes ou à la fibrine riche en plaquettes (PRF) dans les greffes sinusiennes à visée préimplantaire. On obtient alors des résultats comparables à ceux de l'os autologue. (436)

3.4.1.3. Céramiques biphasées (*Biphasic Calcium Phosphate*, ou *BCP*) : (60,61,172,212,355,360)

BCP[®] (*Graftys*), *Mastergraft*[®] (*Medtronic Sofamor Danek Inc.*), *MBCP*[®] (*Biomatlante*), *OsSatura*[®] (*IsoTis N.V.*), *Osteon*[®] (*Genoss Co., Ltd.*), *ReproBone*[®] (*Ceramisis Ltd.*)...

Présenté pour la première fois en 1985, c'était alors un mélange en proportion variable d'hydroxyapatite HA et de β -TCP. (454,455) De nos jours, ce terme regroupe les mélanges de différents phosphates de calcium, qu'ils soient de la même famille (α -TCP + β -TCP) ou de familles différentes (HA + β -TCP). (446,456-460)

Cette « nouvelle » famille de matériaux est très étudiée dans la littérature.

(331,332,432,435,453,461-476)

Elle permet de combiner les caractéristiques des deux céramiques : l'hydroxyapatite est plus stable et a une vitesse de résorption faible, alors que le phosphate tricalcique est plus soluble et se résorbe rapidement in-vivo. Le mélange des deux dérivés calciques, en général dans des proportions **60% hydroxyapatite et 40% β -TCP**, permet de contrôler la rapidité de résorption du substitut – celle-ci augmentant avec le pourcentage de TCP – et d'éviter la persistance de l'hydroxyapatite sur le site greffé (à éviter en régénération osseuse). (80,462) La vitesse de disparition du matériau est comprise entre celles de ses composants, donc celle du β -TCP pur (rapide) et celle de l'hydroxyapatite (lente). (34,102,355)

On retrouve aussi des céramiques multiphasées : *Graftys*[®] (*Graftys*), *Hydr'Os*[®] (*Biomatlante*), *MCPC*[®] (*Biomatlante*)... (355)

Ces produits sont des mélanges en proportions variables de plusieurs phosphates de calcium : β -TCP, hydroxyapatite, brushite ou phosphate dicalcique dihydraté (DCPD)...



Fig. 92 : L' ArcaBone® est une céramique macroporeuse biphasée composée de 75% d'hydroxyapatite et de 25% de phosphate tricalcique.

3.4.1.4. Ciments phosphocalciques (*Calcium phosphate cements*, ou *CPC*) (60,61,143,203,388,477-481)

Encore appelés ciments ioniques ou hydrauliques, ils forment une nouvelle classe de substituts osseux qui se caractérisent par une réaction de prise et un durcissement en milieu humide. Ils résultent d'une réaction d'hydrolyse ou de type acide-base entre les deux constituants du ciment, base et catalyseur, donnant naissance à un sel phosphocalcique qui précipite et durcit au niveau du site greffé. (341)

On peut les diviser en ciments hydrauliques **apatitiques** et **brushitiques** selon le type de phosphate de calcium obtenu à la fin de la réaction. Les ciments aboutissants à de l'hydroxyapatite ont été traités dans le chapitre correspondant.

Ceux qui aboutissent à de la brushite ou phosphate dicalcique (*ChronOs Inject®*, *Vital Os®*) ont été développés par Mirtchi et coll. en 1990. (482) Ils sont moins utilisés que leurs cousins apatitiques mais possèdent toutefois des propriétés intéressantes.

Obtenus par plusieurs mélanges possibles, β -TCP + phosphate monocalcique monohydraté (MCPM) ou β -TCP + acide phosphorique, le ciment subit une réaction de prise plus rapide que celle du ciment apatitique. C'est un phénomène de dissolution/précipitation de la brushite à un pH faible, inférieur à 6. (341)

Tout comme le ciment apatitique, sa facilité d'utilisation (injectable, conditionné en seringue) a été démontrée cliniquement. Un autre avantage de ce type de ciment est la résorbabilité supérieure de la brushite par rapport à l'hydroxyapatite une fois pris. Cependant, une conversion de la brushite en hydroxyapatite a lieu spontanément et des adjuvants sont nécessaires pour éviter cette transformation. Une autre solution est la synthèse de monétite, qui correspond à de la brushite anhydre plus stable in-vivo, pour des résultats plus prédictibles. (341,388,483)

Enfin, les ciments, en règle générale, montrent des qualités mécaniques insuffisantes qui doivent être améliorées pour s'adapter aux différents types de défauts osseux. (484)

3.4.2. Autres céramiques moins utilisées ou abandonnées

3.4.2.1. Nanocristaux d'hydroxyapatite synthétique : (108,118,125,288,397,485-488)

Leur très grande surface de contact facilite et accélère la résorption par dissolution dans les fluides biologiques.

Des études ont montré l'efficacité clinique de l'hydroxyapatite nanocristalline, seule ou mélangé à des sulfates de calcium par exemple. On les trouve dans les spécialités commercialisées : *Ostim*®, *Nanobone*®, *Perossal*®.

3.4.2.2. Céramiques à base de carbonate de calcium, ou aragonite : (27)

La majorité des substituts osseux à base de carbonate de calcium sont d'origine naturelle – corail, nacre ou os de seiche. Après purification, élimination de la matrice organique et stérilisation, le tissu restant correspond à un carbonate de calcium, de formule CaCO_3 , cristallisé sous forme d'aragonite.

Ce matériau peut être transformé en hydroxyapatite, ce qui a été traité dans le chapitre correspondant, ou utilisé tel quel.

Sous sa forme carbonatée, il reste biocompatible et résorbable. Cependant, il est rapidement résorbé et remplacé par de l'os néoformé mais aussi et surtout par du tissu ressemblant au collagène non minéralisé et pauvre en cellules. Il n'est pas indiqué en régénération osseuse. De plus, il possède une résistance à la compression importante, mais est fragile et possède une faible résistance à la traction. Récemment, il a été employé comme support de facteurs ostéoinducteurs (BMP) et de facteurs de croissance.(212)
On retrouve la spécialité *Biocoral*®.

3.4.2.3. Céramiques à base de sulfate de calcium :

Traditionnellement composé de sulfate de calcium hémihydraté de formule CaSO_4 , un premier matériau obtenu par calcination du gypse servait à faire durcir les bandages utilisés pour réparer une fracture (plâtre chirurgical de contention) depuis le 12^{ème} siècle et était même utilisé pour recouvrir les momies égyptiennes.

Cette famille de matériau se développe ensuite et est utilisé dès 1892 par Dreessmann et d'autres chirurgiens orthopédiques dans une indication de régénération osseuse : plus connu sous le nom de « plâtre de Paris », le sulfate de calcium est donc le plus ancien des substituts osseux. (489)

Son efficacité et sa sûreté d'utilisation dans plusieurs applications cliniques (comblement osseux, barrière tissulaire parodontale...) ont été mis en évidence dans la littérature.
(131,171,490-499)

Le sulfate de calcium hémihydraté $\text{CaSO}_4, 1/2 \text{H}_2\text{O}$ est un composant inorganique, non poreux sous forme de poudre. Il se réhydrate facilement avec une suspension aqueuse pour donner un dihydrate $\text{CaSO}_4, 2\text{H}_2\text{O}$ au cours d'un phénomène de prise qui correspond à la croissance anarchique des cristallites de ce dernier. Cette réaction permet d'avoir un matériau malléable, facile à manipuler et à placer en couches successives dans le défaut osseux, qui durcit ensuite rapidement sur le site chirurgical. (500) Mais le processus n'est pas contrôlé et le produit final n'est pas homogène, ce qui impacte ses propriétés biologiques et mécaniques. (242)

Il n'est ni ostéoconducteur, ni ostéoinducteur et présente comme inconvénient majeur son effet cytotoxique connu. Sa dissolution libère dans le microenvironnement du calcium bioactif qui stimule la croissance osseuse. (501) Cette accumulation d'ions calciques acidifie fortement le milieu et crée un phénomène inflammatoire local au niveau du site. (171,497,502,503)
De plus, il présente des qualités biomécaniques médiocres.

Parfaitement biocompatible, il se caractérise surtout par sa biorésorption variable mais très rapide, la plus rapide de tous les substituts disponibles (4 à 12 semaines). (497,500,502,503)
Cette vitesse de dégradation peut être supérieure à celle de la néosynthèse osseuse conduisant à une perte de volume, un envahissement conjonctif ou une régénération incomplète. (171)

Sato et coll. ont démontré que la néoformation osseuse induite par les sulfates de calcium pouvait être augmentée par à une substitution d'au moins 50% du matériau par de l'hydroxyapatite. (504)

Les fabricants ont aussi adapté leurs produits pour augmenter la prédictibilité des résultats. *Osteoset*[®] est par exemple synthétisé à partir de sulfate de calcium hémihydraté de forme α , ses cristaux sont prismatiques et réguliers, homogènes de forme et de taille, à l'opposé des cristaux irréguliers de la forme β plus commune. La prise et donc la vitesse de résorption sont moins variables, au prix d'une dégradation plus rapide. (231,502,505)

De nos jours, d'autres produits ostéoinducteurs plus fiables et aux résultats prévisibles l'ont supplanté. Cependant, il reste facile à utiliser comme matériau de comblement et de nouvelles études ont mis en évidence la possibilité de l'utiliser comme vecteur pour d'autres molécules comme des antibiotiques ou des facteurs de croissance. (242)

On trouve encore sur le marché les spécialités suivantes : *Ceraplast*[®], *Ceraplast CMT*[®], *Osteoset*[®], *Osteoset T*[®], *Boneplast*[®], *Surgiplaster*[®]. (171,212,500,501)

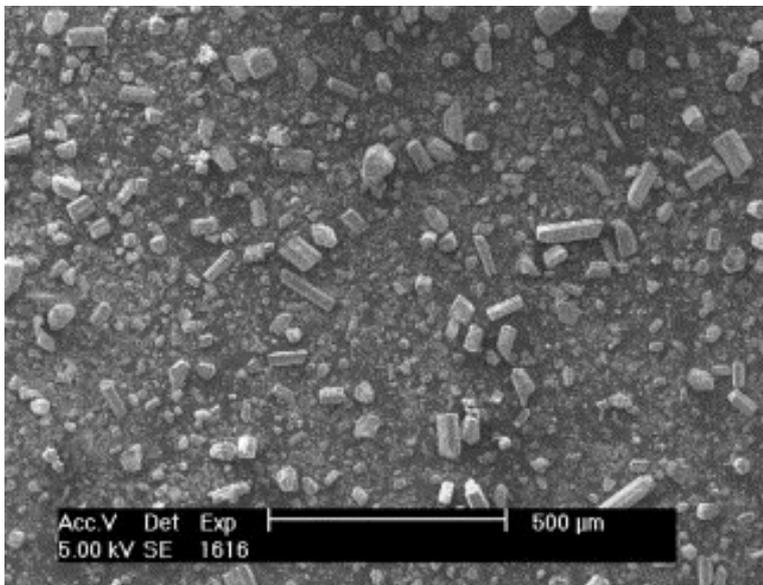


Fig. 93 : Image en microscopie électronique à balayage de sulfate de calcium dihydraté durci : taille et morphologie caractéristiques des cristaux de sulfate de calcium. (568)

3.4.3. À retenir : (60,61)

Les matériaux osseux à base de céramiques de phosphate de calcium sont le plus souvent ostéoconducteurs (et non ostéoinducteurs) : ils nécessitent une immobilisation totale et un contact intime avec le tissu osseux hôte pour accueillir une croissance de l'os.

Pour permettre une bonne néoformation osseuse, la vitesse de résorption du matériau de substitution implanté ne doit pas être trop rapide, laissant le temps aux cellules ostéoformatrices de coloniser la surface du matériau à travers les macropores. De ce constat, on évitera certaines spécialités à dégradation rapide. On peut voir que :

- L'hydroxyapatite de synthèse est très peu soluble et son taux de dégradation est bas in vivo, mais varie en fonction du pH et de la forme utilisée.
- Le β -TCP est plus soluble et présente une dégradation in vivo importante, ce qui peut nuire au maintien du volume et à l'apposition osseuse.
- Les BCP ont des propriétés qui varient en fonction du rapport entre hydroxyapatite et β -TCP, leur vitesse de résorption peut être modulée.

Le résultat clinique, qui sera fonction du matériau de substitution osseuse choisi, dépend de la cinétique de colonisation et de résorption conditionnée par les caractères chimiques et physiques ; ces paramètres doivent être parfaitement contrôlés lors de la fabrication (maîtrise à la fois du procédé de synthèse, de la composition chimique et des propriétés structurales) pour une bonne reproductibilité des résultats biologiques et une efficacité chimique optimale.

Aujourd'hui, la tendance est de vouloir associer à ces céramiques ostéoconductrices des propriétés d'ostéoinduction. Par l'adjonction de facteurs de croissance ou le mélange avec des protéines ou des molécules ostéoinductrices, on cherche à augmenter l'efficacité et la rapidité des phénomènes de régénération.

Une autre piste de recherche est l'élaboration de substituts composite ou bioartificiels : des céramiques monophasées ou biphasées macroporeuses reçoivent (in vivo ou in vitro) des cellules souches ou précurseurs (ostéogéniques et pré-ostéogéniques).

Dans ce cas, on ne cherche plus l'ostéoinduction mais bien l'ostéogénèse directement à l'intérieur du matériau greffé, qui servira alors de charpente au dépôt du nouveau tissu osseux : on essaie en quelque sorte de recréer artificiellement une autogreffe d'os spongieux. Nous reverrons ce point dans le chapitre qui leur est dédié.

3.5. Verres et vitrocéramiques (26,59,60,206,212,321,506,507)

Contrairement aux matériaux cristallins, le verre est un matériau amorphe, c'est-à-dire avec une structure microscopique désordonnée, et présentant un phénomène de transition vitreuse. Lors d'un refroidissement rapide en dessous de cette température, le matériau se vitrifie, il passe à l'état vitreux.

En 1971, Hench recherche pour l'armée américaine un matériau qui pourrait s'intégrer aux tissus humains, sans encapsulation fibreuse ou tissus cicatriciels. Il propose un nouveau substitut amorphe, un **verre** de composition 45% SiO₂/24.5% Na₂O/24.5% CaO/6% P₂O₅, et découvre ses propriétés de liaison aux tissus vivants. Il démontre rapidement la grande bioactivité de ce matériau, appelé *45S5 BioGlass*[®], qui se lie à la fois au tissu mou et aux tissus durs (ostéointégration) in-vivo, et provoque la précipitation d'une couche d'hydroxyapatite à sa surface in-vitro (508) grâce à sa forte concentration en ions Ca, son alcalinité et sa forte réactivité avec le sérum. (26)

Très soluble, il reste l'un des matériaux avec l'attache osseuse la plus rapide et la plus grande vitesse de résorption des bioverres. (127)

Cependant, ce matériau présente de faibles propriétés mécaniques et ne peut pas être utilisé dans les zones de forte charge. (509)

En 1973, Bromer et coll. diminuent le pourcentage d'oxydes alcalins et précipitent l'apatite cristalline dans ces verres par un traitement thermique. En traitant thermiquement le verre (frittage), ils contrôlent la cristallisation interne et obtiennent un matériau **vitrocéramique**, le *Ceravital*[®], plus résistant mécaniquement (150MPa en flexion) mais un peu moins bioactif que le *BioGlass*[®]. Cette résistance n'est toujours pas suffisante pour une utilisation avec une mise en charge.

Kobuko propose alors en 1982 un matériau similaire, *A-W*[®], obtenu par cristallisation d'un verre de β -wollastonite (CaO-SiO₂) au squelette silicaté. La poudre de verre de composition 4,6% MgO, 44,7% CaO, 34% SiO, 16,2% P₂O₅ et 0,5% CaF₂ est traitée pour obtenir un verre ^{plus} dense et homogène composé d'oxyfluoroapatite (38%) et de β -wollastonite (34%). (60) La vitrocéramique résultante a une résistance en flexion de 200 MPa, supérieure à celle de l'os spongieux (160 MPa) et augmente donc les champs d'application du substitut osseux.

Höland développe ensuite le *Bioverit*[®], céramique vitreuse à base d'apatite et de phlogopite ((Na, K) Mg₃ (AlSi₁₀) F₂), usinable, bioactive comme le *BioGlass*[®] et pouvant être utilisée en chirurgie orthopédique (non-union vertébrale).

Berger, en 1989, prépare une autre vitrocéramique formée d'apatite et de wollastonite. Il l'appelle *Ilmaplant*[®] et l'utilise en chirurgie maxillofaciale.

Ce bref historique montre l'évolution rapide de cette famille. Aujourd'hui de nombreuses spécialités sont apparues sur le marché. Dans le domaine dentaire on peut citer par exemple le *Perioglas*[®] et le *Biogran*[®].

Attention toutefois, tous les bioverres ou vitrocéramiques ne sont pas forcément bioactifs et selon leur composition ils auront une bioactivité et une vitesse de résorption bien différente. (510) Certains peuvent s'encapsuler dans du tissu conjonctif fibreux comme les vitrocéramiques riches en oxyde de bore. Ceux riches en fluorure de calcium aboutissent à une ankylose, avec quelquefois apparition de tissu conjonctif fibreux. (60)

Dans le domaine de la régénération osseuse, on choisira des bioverres bioactifs poreux au moins biocompatibles et ostéoconducteurs. (511,512) Certaines études ont aussi montré un certain potentiel ostéoinducteur. (54,68,513-516) Ils permettent alors une régénération osseuse rapide, (517) sont en général hémostatiques et peuvent être utilisés en comblement osseux ou

comme barrière tissulaire susceptible de retarder la migration épithéliale en régénération osseuse guidée. De plus, ils adsorbent et concentrent les protéines osseuses de la matrice extracellulaire en cours de formation, ce qui contribue à l'amélioration et à l'accélération de l'ostéogénèse. (60,517,518)

Ces différentes propriétés sont liées à la **composition chimique** du verre, qui modifie son activité ionique et sa solubilité (de résorbable à non soluble). (212) La plupart des verres ou vitrocéramiques bioactifs sont composés des mêmes éléments de base : SiO_2 , Na_2O , CaO , P_2O_5 mais les concentrations respectives en ces molécules font varier la réponse biologique. (519) L'équilibre entre liaison ou non, activités de surface et dissolution est mince ; des études ont montré que certains constituants peuvent inhiber la liaison à l'os comme Al_2O_3 ou ZrO_2 peut être par augmentation de la difficulté des échanges ioniques ou par précipitations d'ions multivalents. (54)

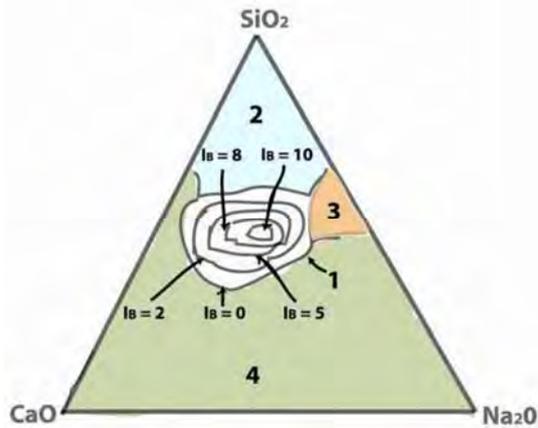


Fig. 94 : Influence de la composition chimique d'un verre (à 6% P_2O_5) sur sa bioactivité, représentée par des indices de bioactivité IB. En région 1, le verre se lie à l'os, en 2 il est inerte et s'encapsule, en 3 il est dissout rapidement (10-30 jours in-vivo), en 4 il n'est pas synthétisable (non vitreux). Au centre de la région 1, on retrouve la plus grande bioactivité : il y a une forte liaison aux tissus et **ostéoinduction**. (519)

Une propriété retrouvée est le relargage d'ions qui modifient sa surface et permettent son intégration aux tissus (voir le chapitre consacré à l'ostéoconduction). (510)

La dissolution du bioverre et l'augmentation de la concentration en ions basiques entraîne une augmentation du pH dans le microenvironnement, qui peut conduire à une nécrose des cellules proches. Cet inconvénient est résolu par le prétraitement des matériaux avant l'implantation. (54)

Ce processus de relargage ionique aboutit rapidement à la précipitation d'une **couche d'hydroxyapatite** en surface, au-dessus de plusieurs couches intermédiaires fines, riches en silice et en phosphate de calcium et où s'ancrent directement les fibrilles de collagène, les glycoprotéines et les mucopolysaccharides de la matrice osseuse : liaisons covalentes avec l'apatite SiO-PO_4 , liaisons covalentes avec le collagène SiO-NH_3 , liaisons hydrogènes, liaisons de Van der Waals. (247,319,520,521) Il résulte de toutes ces liaisons chimiques une adhésion os-verre ou os-vitrocéramique supérieure à celle obtenue par le seul ancrage mécanique, qui augmente avec le temps à la différence de celle du ciment-os, et même supérieure à la résistance de l'os lui-même : si les forces exercées sur le site sont trop importantes, on aura une fracture à l'intérieur du matériau ou de l'os mais pas entre les deux. (522,523)

Lefebvre constate que la transformation thermique du bioverre en vitrocéramique a pour effet de ralentir la vitesse de formation de la couche d'HAC mais n'empêche pas le phénomène. (54) Après une courte période d'inhibition de la croissance osseuse, on obtient un **contact direct** entre l'os et le biomatériau (6 à 7 semaines), sans interposition de tissu mou. Les cellules osseuses se développent et prolifèrent à la surface, et à 3 - 4 mois, jusqu'à 70% de la surface du verre est recouverte par de l'os néoformé ou incluse dans de l'os spongieux.

(54,68,70,160,350,512,513,524,525) Le remplacement du matériau par le tissu osseux se fait de

manière centripète, de la périphérie vers le centre du défaut grâce à la dégradation du substitut par dissolution ou résorption ostéoclastique. (127,247)

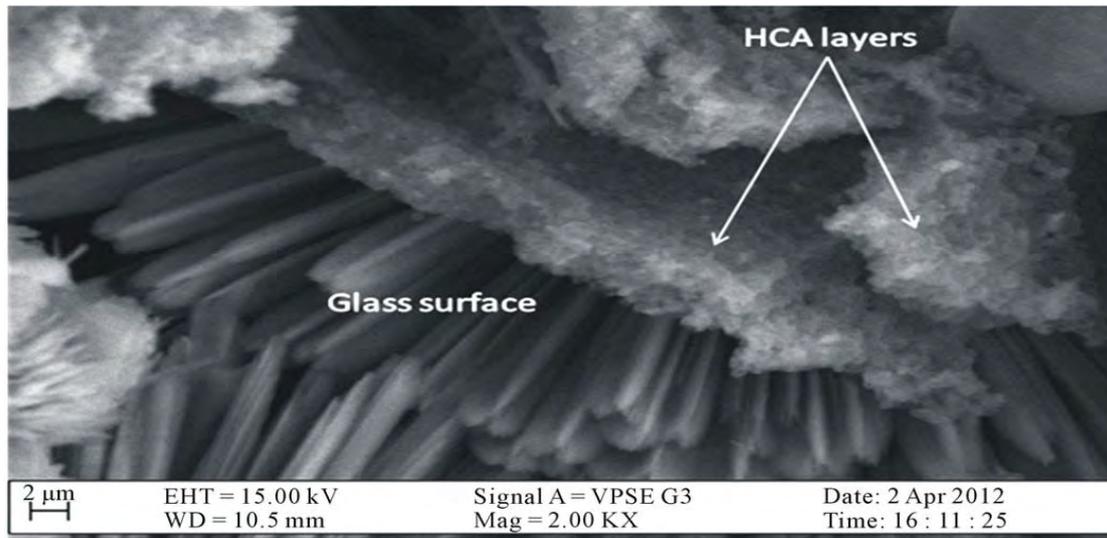


Fig. 95 : Formation de la couche d'hydroxyapatite carbonée (HCA) à la surface d'un bioverre. (563)

Du point de vue mécanique, les bioverres sont plus résistants que les substituts à base de phosphate de calcium mais ils sont fragiles et peuvent casser, comme tout verre, lorsqu'on les retaille ou qu'on les fixe à l'os. Leur manipulation n'est pas aisée.

Les vitrocéramiques permettent grâce à leur cristallisation d'améliorer la résistance du biomatériau, mais restent fragiles et supportent mal les forces cycliques. (27)

Actuellement, des recherches sont en cours pour améliorer les caractéristiques mécaniques (résistance de 500 MPa atteinte), l'usinabilité et la mise en forme, ou encore les propriétés biologiques du matériau en substitution osseuse (ostéoinduction, porosité...). (54,507)

De nombreuses publications rapportent des évolutions obtenues en modifiant l'un ou l'autre des paramètres de fabrication (par exemple techniques de synthèse sol-gel (526,527)) et de composition. On peut incorporer par exemple des fibres métalliques pour améliorer la résistance en flexion, des particules de zircone dans l'apatite pour former de la wollastonite plus dure... (27) L'ajout ou la substitution par des molécules de fer, titane, fluor et bore pour modifier la bioactivité ont été illustrés mais même si le verre dopé au titane montre une meilleure prolifération, Vrouwenvelder et coll. n'ont pas réussi à améliorer l'efficacité clinique du bioverre initial (*BioGlass*®). (68)

L'ergonomie a aussi été travaillée et le *NovaBone C/M*® relargue un gel chargé négativement d'acide silicique qui maintient une cohésion entre les particules lorsqu'il est mélangé à une solution saline, au sérum ou à du sang. (322,526,528)

On retrouve ces matériaux sous forme de granules en régénération parodontale, ou sous forme de blocs préformés placés dans les alvéoles après une avulsion pour maintenir le volume osseux. (529) Ils sont aussi utilisés dans des techniques d'augmentation crestale verticale (530) et la littérature démontre leur efficacité clinique dans toutes ces indications maxillo-faciale, voire en reconstruction crâniale. (507,516,517,528,528-537)

Cependant leur utilisation reste limitée à des zones non soumises à de fortes pressions et certaines études ont prouvé la supériorité des biomatériaux à base de phosphate de calcium pour réparer l'os, en particulier à cause de la résorption rapide des verres et vitrocéramiques et de leur cytotoxicité. (54,537)

3.6. Matériaux composites (26,27,152,262,354,374,538-542)

Les tissus calcifiés chez l'Homme, et chez les mammifères en règle générale, sont formés selon une organisation biocomposite complexe. Ils sont constitués de quelques matériaux simples et aux propriétés mécaniques faibles, ordonnés ensuite par l'organisme en une construction structurée à la résistance remarquable, bien supérieure à ce que l'on arrive à reproduire avec nos matériaux synthétiques actuels. Ces propriétés sont le fruit d'une **organisation structurée de la composition et de la forme** à l'échelle nano, micro et méso, avec l'association d'une portion phosphocalcique minérale résistante mais fragile (apatite) et d'une phase organique plastique et élastique.

Ces formations sont de plus toujours **multifonctionnelles** : l'os en tant que tissu est le support structurel de l'organisme et abrite l'hématopoïèse.

Enfin, les tissus vivants ont des propriétés inhérentes de **régénération** et de remodelage qui font défaut aux substituts synthétiques. (354)

Aujourd'hui, aucun matériau, synthétisé ou transformé par l'homme, utilisé seul n'arrive à reproduire assez fidèlement le tissu osseux, ses propriétés mécaniques et biologiques.

Une voie de recherche prometteuse en chirurgie osseuse, mais aussi dans d'autres domaines, est la mise au point de greffes ou de substituts composites, qui associeraient plusieurs phases ou matériaux aux propriétés opposées et complémentaires : rigides et souples, résistants et élastiques, organiques et inorganiques, vivants et inertes.

De très nombreuses études (27,128,538,541,543-564) apparaissent dans la littérature pour tenter de trouver l'assemblage idéal, qui se rapprocherait ou surpasserait un greffon autologue.

Cette alternative devrait donc combiner les 4 propriétés de bioactivité : ostéoconduction, ostéoinduction, ostéogénèse et résorbabilité, le tout de façon contrôlée et en supprimant les inconvénients du prélèvement de tissu autologue. (27)

En général, les recherches portent sur :

- une phase inorganique, verres, vitrocéramiques ou céramique phosphocalcique le plus souvent : β -TCP, hydroxyapatite, phosphate de calcium...
- une matrice organique ductile : collagène, chondroïtine sulfate, peptides, copolymère polyester lactique - glycérol méthyl-4 hydroxybenzoate... (212)

Suivant la tendance actuelle, certains auteurs essaient aussi d'incorporer des facteurs de croissance ostéoinducteurs, voire une fraction vivante au matériau composite pour obtenir des propriétés **ostéogéniques** : cellules souches, progéniteurs... (354)

Selon le procédé de fabrication et les composants, ces matériaux peuvent avoir des caractères différents. Biocompatibles, ils possèdent des potentiels **ostéoconducteur et ostéoinducteur** variables, des propriétés mécaniques plus ou moins intéressantes...

La matrice ostéoconductrice minéralisée peut devenir un vecteur pour les molécules bioactives apportées sur le site, comme des facteurs de croissance : (16)

- *GEM 21S*[®] (*Bio Mimetic Pharmaceuticals Inc.*) : β -TCP + facteur de croissance humain recombinant -BB dérivé des plaquettes (rhPDGF-BB ou bécaplermine),
- *PepGen P-15*[®] (*Dentsply*) : HA inorganique bovine + réplique synthétique de 15 acides aminés de la chaîne α du collagène de type I (peptide P-15) + hyaluronate de sodium,
- *Infuse Bone Graft*[®] (*Medtronic Sofamor Danek Inc.*) : éponge de collagène imprégnée de dibotermine α (= rhBMP-2, recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2)... (60)

Une méthode simple pour augmenter l'activité biologique de la greffe est de mélanger le support (β -TCP ou HA poreuse), avec de la moelle osseuse prélevée chez le patient. Les cellules de l'os vont transformer le matériau uniquement ostéoconducteur en un greffon ostéoinducteur et ostéogène, similaire à une autogreffe. Ce mélange peut aussi utiliser du plasma riche en plaquettes (*Platelet Rich Plasma* ou PRF). (27)

D'autres composites cherchent à améliorer les propriétés mécaniques des dérivés calciques et combinent cette portion minérale avec du collagène ou des polymères synthétiques ou naturels. On peut citer parmi les produits disponibles sur le marché :

- *Calciresorb-Collagène*[®] : β -TCP synthétique et collagène d'origine bovine,
- *Cerapatite-Collagène*[®] : granulés d'HA synthétiques et collagène d'origine bovine,
- *Healos*[®] : HA amorphe et collagène d'origine bovine,
- *Collapat II*[®] : HA céramisée en granules dispersée dans une matrice de collagène le rendant hémostatique,
- *Ceramil*[®] : alumine poreuse cellulaire imprégnée d'un matériau polymère,
- *Cortoss*[®] : céramique bioactive et matrice polymère composée de bisphénol A glycidylméthacrylate,
- *Pataos*[®] : sulfate de calcium hémihydraté α , hydroxyéthyl-amidon, solution aqueuse de chlorure de sodium,
- *Copi Os*[®] : phosphate de calcium et collagène bovin lyophilisé,
- *MBCP Gel*[®] : phosphate de calcium biphasé et hydroxypropylméthylcellulose,
- *Ceros putty*[®] : β -TCP et hyaluronate de sodium.

Dans le domaine dentaire, on trouve également

- *Bio-Oss Collagène*[®] : granules d'hydroxyapatite bovine mélangée à 10 % de collagène,
- *Pepgen P-15 Flow*[®] : carboxyméthylcellulose, glycérol et hydrogène,
- *Trans-Ossatite CPC Dentaire*[®] : copolymère de polyester lactique synthétique et de glycérol méthyl-4-hydroxybenzoate. (60)

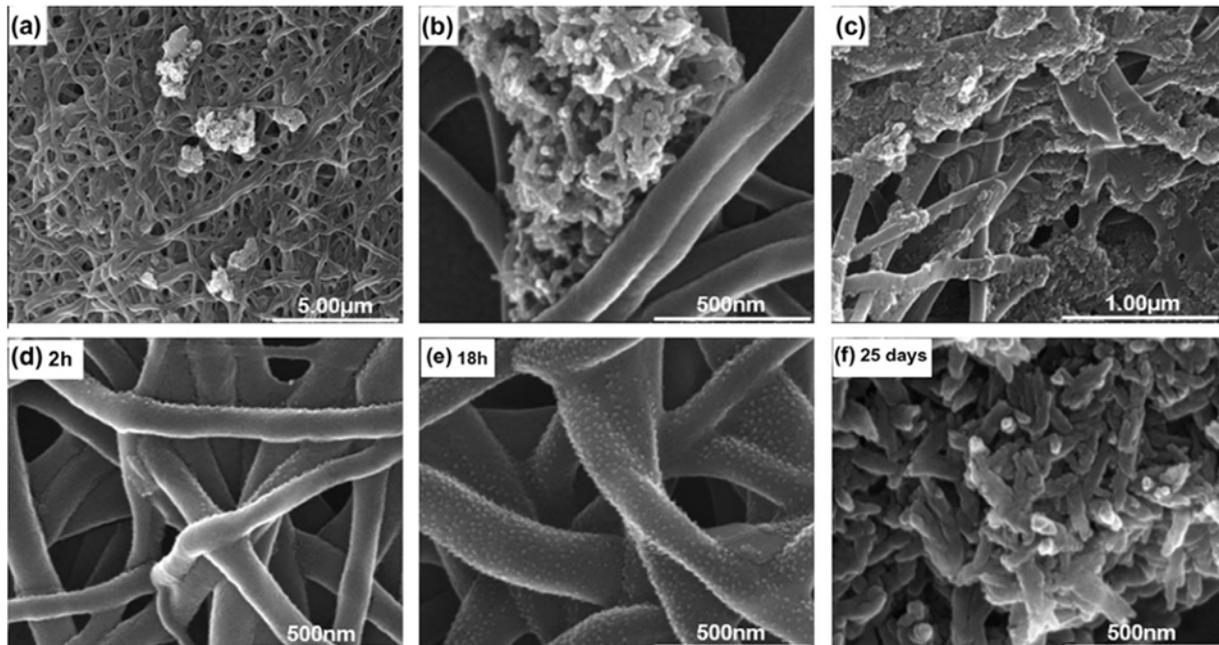


Fig. 96 : En solution sans ajouts (a et b) matrice Chitosan/Alcool polyvinyle (Chi/PVA) à 18h, (c) matrice N-carboxyéthyl chitosan (CEChi)/PVA à 18h. (d-f) CEChi/PVA à différents temps en présence d'acide polyacrylique. Noter le dépôt minéralisé homogène. (538)

De très nombreux composites ont été synthétisés et étudiés, mais la plupart n'ont pas dépassé le stade expérimental : zircons stabilisées, céramiques dopées par des ions métalliques (céramométalliques), fluoroapatites de calcium, phosphates tétracalciques, bioverres dopés ou mélangés ou encore composites phosphates de calcium/polymères de synthèse ou phosphates de calcium/polymères d'origine biologique (collagène, acide hyaluronique, dérivés celluloses), le tout associé à des facteurs de croissance ou protéines morphogénétiques.

Les polymères qui se développent actuellement peuvent être résorbables (acide polylactique) ou non (polyéthylène ou polyméthylméthacrylate). (60,565)

Les résines acryliques comme le méthyl méthacrylate ont été utilisées depuis la seconde guerre mondiale en comblement osseux et reconstruction cranio-faciale.

Elles possèdent de bonnes qualités mécaniques, supérieures à celles de l'os adjacent, mais elles sont inertes et ne sont donc pas du tout résorbables ou ostéointégrables, ce qui peut provoquer des infections, des déplacements du matériau ou une désadaptation en cas de croissance (reconstruction crâniale chez l'enfant par exemple. Elles ont donc été mise de côté au profit des polymères résorbables.

Le plus souvent ce sont des polyesters aliphatiques dérivés de l'acide lactique ou glycolique.

L'acide polyglycolique (*polyglycolic acid* ou PGA) est un polymère biodégradable et thermoplastique, l'un des plus simples esters aliphatiques. Cependant, il est reconnu par l'organisme comme un corps étranger et initie une réaction inflammatoire aiguë et chronique. L'acide polylactique (*Polylactic acid* ou *polylactide* ou PLA) est un autre polyester aliphatique issu de plantes agricoles.

Leur union donne naissance au poly(acide lactique-co-acide glycolique) (PLGA) ou poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLAGA), facilement hydrolysé en acide lactique et acide glycolique. Il est facilement travaillé, a de bonnes qualités mécaniques et on peut ajuster sa vitesse de dégradation, ce qui l'a rendu très populaire. (75,566,567) Mais à cause de ses produits de dégradation acides, il provoque lui aussi une réponse inflammatoire forte, tout comme l'acide poly(D,L-lactide) (PDLA). (143)

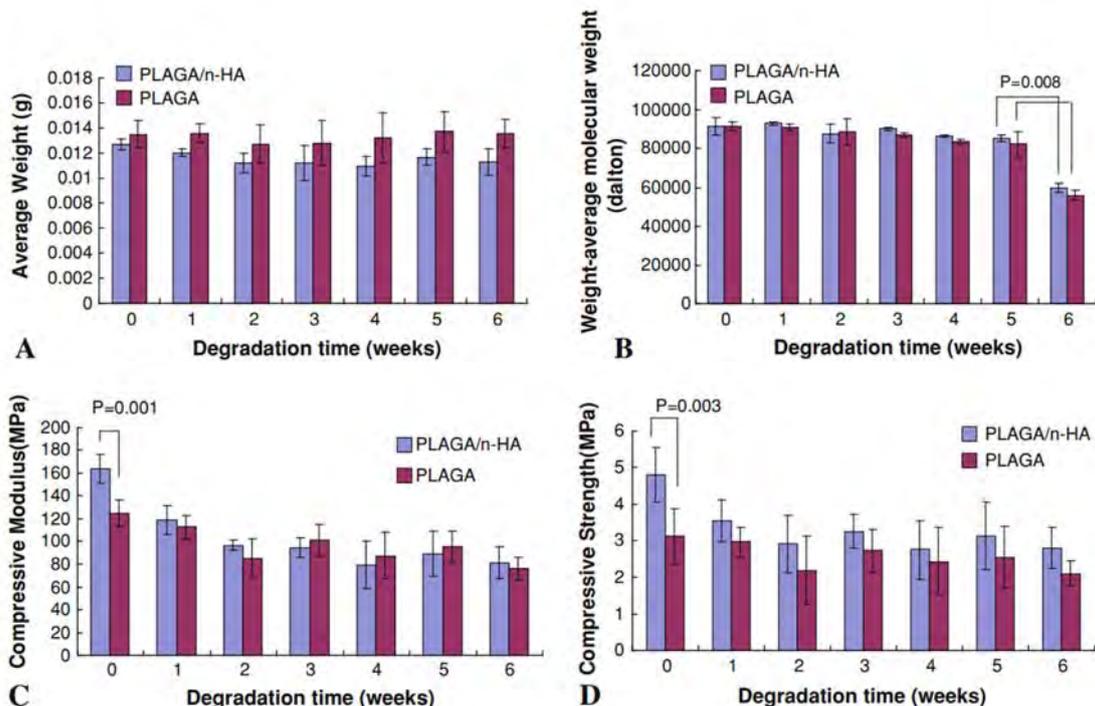


Fig. 97 : Propriétés mécaniques d'un composite PLAGA/nano-HA. Elles diminuent avec la dégradation du produit. (539)

D'autres polymères ont fait leur apparition plus tardivement. Les acides poly(lactide-co-caprolactone) (PLCA), poly(glycolide-co-caprolactone) (PGC), et poly (glycolide-co-triméthylène carbonate) pour résoudre ce problème de cytotoxicité. Une voie possible pourrait être le traitement de surface qui diminuerait le contact de l'organisme avec le biomatériau peu biocompatible. (80)

Tous ces polymères ont été étudiés en association avec différentes phases minérale, les résultats sont très variables et peu de produits ont été développés jusqu'aux étapes cliniques. (539,566)

Pour améliorer les propriétés de ces matériaux, il reste encore de nombreuses données à étudier : chimie des matériaux, états de surfaces, dispersion de polymères et de solutions, interactions des matériaux avec les cellules humaines... (354)

Enfin, pour les substituts qui ont abouti, on constate une utilisation relativement hésitante et restreinte de ces composites face aux substituts traditionnels.

Muster voit plusieurs raisons pouvant expliquer cette appréhension en chirurgie maxillo-faciale et préimplantaire :

- efficacité clinique (ostéoformation, résorption) moins bonne que celle de la greffe d'os autologue ;
- mise en œuvre aussi longue et complexe que le prélèvement autologue, besoin d'une membrane d'exclusion tissulaire en plus ;
- indications habituelles sans besoin d'un renforcement mécanique supérieur à celui des substituts traditionnels ;
- principe de précaution quant à l'utilisation de molécules qui peuvent avoir un effet à distance ou qui ont un mécanisme d'action mal connu ;
- prix élevé (et prix de la membrane complémentaire) ;
- choix difficile du praticien devant la liste des matériaux sur le marché et la synergie de tel ou tel matériau dans une spécialité proposée. (60)

Conclusion

Depuis l'apparition des implants dentaires ostéointégrés, les thérapeutiques de régénération de l'os des arcades dentaires se sont multipliées, et avec elles le besoin en greffons osseux.

L'os autologue – support ostéoconducteur, ostéoinducteur et ostéogène, biocompatible et résorbable – est toujours considéré de nos jours comme un standard, mais il a rapidement démontré certaines limites dans ce rôle.

Morbidité du second site opératoire, résorption non contrôlée et variable, quantité disponible faible, organisation, coût et temps supplémentaire : autant de points négatifs qui ont entraîné la recherche d'un matériau pouvant se substituer par mimétisme à cet os autologue, voire apporter une amélioration de son efficacité clinique ou de sa facilité de manipulation.

D'abord prélevés sur d'autres individus (allogreffe) puis dérivés de tissus prélevés sur des animaux (xéno greffe), de nouveaux matériaux d'origine naturelle sont apparus. Mais ceux-ci ont soulevé d'autres problèmes : quantité d'os humain dans les banques limitée, risque infectieux faible mais existant, variabilité des résultats, de l'efficacité...

Les chercheurs se sont donc orientés vers un matériau complètement synthétique, fabriqué spécialement pour remplacer l'os, son activité biologique et sa fonction de soutien mécanique.

Grâce aux très nombreuses études sur le sujet depuis plusieurs années, les propriétés physico-chimiques idéales nécessaires à ce substitut osseux synthétique commencent à se préciser.

Aujourd'hui forcément bioactif, ses caractéristiques vont être choisies ou façonnées pour guider son comportement biologique une fois implanté dans l'organisme.

Ainsi, pour être ostéoconducteur et pouvoir supporter la croissance d'un nouveau tissu osseux dans toute sa complexité, le matériau doit posséder une surface rugueuse et une structure tridimensionnelle micro- et macroporeuse, aux pores interconnectés d'un diamètre compris entre 300 et 500 µm. Ces propriétés sont désormais bien connues des fabricants de biomatériaux et la majorité des produits sur le marché sont ostéoconducteurs, certains étant même spécialement conçus en fonction de ces critères.

Pour être ostéoinducteur, le matériau doit venir stimuler la prolifération et la différenciation des cellules osseuse de l'hôte. Les mécanismes de ce processus sont encore incertains mais dépendraient peut être de la composition chimique phosphocalcique, de la topographie de surface et des propriétés d'adsorption de la surface du matériau. Certains matériaux montrent des signes d'ostéoinduction avec plus ou moins de succès, mais il reste encore difficile de fabriquer un matériau qui soit spécifiquement ostéoinducteur.

Enfin, pour la troisième activité physiologique de l'os, l'ostéogénèse, le substitut osseux devrait être capable de synthétiser activement une nouvelle matrice osseuse. Cette propriété, qui dépend des cellules ostéogéniques présentes dans le greffon, n'est pas encore maîtrisée pour le moment, mais une voie de recherche s'ouvre avec l'élaboration de substituts composites inorganiques-organiques ou l'adjonction aux biomatériaux de cellules prélevées lors de la greffe.

En plus de cette bioactivité, le matériau doit idéalement être résorbable. Selon le principe de la régénération du tissu osseux, le substitut doit disparaître au profit d'un nouvel os physiologique qui pourra s'intégrer au remodelage osseux, s'adapter à son environnement mécanique, se défendre face à des agressions... Cette dégradation, médiée si possible par les ostéoclastes, doit se faire selon une cinétique précise pour permettre la conservation d'une stabilité et d'un certain volume osseux. Là aussi, les caractéristiques physicochimiques sont

adaptées pour moduler la vitesse de résorption (porosité, surface d'échange, composition chimique...).

Enfin le substitut osseux doit être biocompatible et non-toxique. Il doit aussi être disponible en grande quantité, être facile à synthétiser, à utiliser, à manipuler et avoir un coût raisonnable.

À travers la classification par origine puis composition chimique et la description des grandes familles de biomatériaux de substitution osseuse, nous pouvons voir qu'aucun matériau ne réussit encore à regrouper les différentes propriétés nécessaires à la régénération de l'os et que le chirurgien-dentiste pourrait trouver intéressantes.

La voie prometteuse des matériaux composites à matrice organique et portion structurale minérale de céramiques de phosphate de calcium, pourrait d'ici peu fournir des solutions inédites.

En attendant, la littérature en général ne parvient pas à faire émerger un substitut à l'os idéal parmi la très grande diversité des produits commercialisés actuellement : résultats cliniques contradictoires, études très ciblées et non comparatives, niveaux de preuves faibles, absence de protocole systématisé commun...

Face à ce constat, ce travail se positionne comme un guide à la réflexion du praticien dans son choix propre d'un matériau, en fonction de l'acte à réaliser et des caractéristiques individuelles de son patient. Grâce à la connaissance des propriétés que nous avons exposées préalablement, il appartient ensuite au lecteur, selon son expérience, de se faire sa propre idée et de décider si tel ou tel substitut osseux peut être le plus adapté à la situation.

Le président du jury :
Pr Damien DURAN

Le directeur de thèse :
Dr Bruno COURTOIS

Le co-directeur de thèse :
Dr Arnaud L'HOMME

Président du jury :
23/02/15
D. Duran




Dr le directeur
de thèse



A. L'Homme

Annexes : liste des substituts osseux sur le marché

Phosphates de calcium synthétiques				
Spécialité	Variétés	Fabricant	Présentation	Notes
BoneSource		Stryker	Poudre (phosphate tétracalcique et phosphate dicalcique) et liquide (solution aqueuse d'hydrogénophosphate et de dihydrogénophosphate de sodium)	Ciment avec prise
Carri Gen	Porous BSM	ETEX Corp.	Poudre (P de Ca nanocristallin, sodium carboxyméthyl cellulose + EfferSoda (88% bicarbonate de soude, 12% sodium carbonate) et liquide, forme un putty ou pâte injectable en seringue	Ciment avec prise, poreux
Cem-Ostetic		Berkeley Advanced Biomaterials	Poudre à mélanger à une solution saline	Ciment avec prise
Equivabone		ETEX Corp.	Poudre (P de Ca nanocristallin, carboxyméthyl cellulose CMC + Demineralized Bone matrix DBM) et liquide, forme un putty ou pâte injectable en seringue	Ciment avec prise
Graftys	Quickset	Graftys	Poudre (phosphate de calcium et hydroxypropylmethylcellulose HPMC) et liquide (solution aqueuse phosphatée)	Ciment avec prise
HydroSet		Stryker	Poudre (phosphate tétracalcique et phosphate dicalcique, citrate de sodium) et liquide (solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone et de phosphate trisodique)	Ciment avec prise
Mimix		Biomet	Poudre (phosphate tétracalcique Ca ₄ (PO ₄) ₂ O, α-TCP, citrate trisodique C ₆ H ₅ O ₇ Na ₃ ·2H ₂ O) et liquide (solution aqueuse d'acide citrique C ₆ H ₈ O ₇)	Ciment avec prise
Osteofix		Calcitec	Poudre (phosphate de calcium et oxydes de calcium) et liquide (solution tampon phosphatée)	Ciment avec prise
Ostibone		FH Orthopedics	Pâte	
Quick Set Mimix		Biomet	Poudre (phosphates de calcium et Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇ ·2H ₂ O) et liquide (solution aqueuse d'acide citrique)	Ciment avec prise
Rebone		Shanghai Rebone Biomaterials Co	Poudre (phosphate tétracalcique et phosphate dicalcique) et solution aqueuse	Ciment avec prise
Socket Graft		Steiner Laboratories	Poudre (phosphate de calcium double phase + carboxyméthyl cellulose CMC) et solution aqueuse	Ciment avec prise
Tri-Ostetic		Berkeley Advanced Biomaterials	Poudre à mélanger à une solution saline	Ciment avec prise
VitalOs		CalciphOs	Poudre (phosphate monocalcique monohydraté et sulfate de calcium dihydraté CaSO ₄ ·2H ₂ O) et solution aqueuse d'acide phosphorique H ₃ PO ₄	Ciment avec prise
α-BSM		ETEX Corp.	Poudre (phosphate de calcium amorphe ACP (50%) et phosphate dicalcique dihydraté DCPD (50%)) à mélanger à une solution saline non tamponnée (55%), forme un ciment qui durcit en 20 min en cristaux d'HA pure	résistance mécanique : 15 Mpa, surface développée du produit sec : 78 m ² /g, non macroporeux, ciment avec prise
β-BSM		ETEX Corp.	Putty	P de Ca nanocristallin, résistance mécanique à la compression supérieure à α-BSM, ciment avec prise en milieu aqueux
γ-BSM		ETEX Corp.	Pâte injectable, en seringue préremplie	P de Ca nanocristallin, meilleure injectabilité que α-BSM, ciment avec prise,
Phosphate de Ca substituée par du Si				
Actifuse ABX		ApaTech, Ltd.	Granules 1000-2000 µm en suspension dans un vecteur aqueux, volume : 1,5 à 20 ml, préchargé en seringue	0,8% en masse de phosphate de calcium substitué par du silicate pour accélérer la réponse cellulaire, porosité : 80%
Actifuse E-Z Prep (ou Easy Prep)		ApaTech, Ltd.	Identique à Actifuse Microgranules, préchargé en seringue de 10 ml	0,8% en masse de phosphate de calcium substitué par du silicate, porosité : 80%
Actifuse Granules		ApaTech, Ltd.	Granules 2000-5000 µm et 5000-10000 µm, volume : 5 à 40 ml, en vrac	0,8% en masse de phosphate de calcium substitué par du silicate, porosité : 80%
Actifuse Micro Granules		ApaTech, Ltd.	Granules 1000-2000 µm, volume : 2,5, 5 et 10 ml, en vrac	0,8% en masse de phosphate de calcium substitué par du silicate, porosité : 80%
Actifuse MIS System		ApaTech, Ltd.	Identique à Actifuse ABX avec copolymère vecteur hydrosoluble d'oxyde d'alkylène, préchargé en applicateur et cartouche de 7,5 ml	0,8% en masse de phosphate de calcium substitué par du silicate, porosité : 80%
Actifuse Shape		ApaTech, Ltd.	Identique à Actifuse ABX avec copolymère vecteur hydrosoluble d'oxyde d'alkylène, volume : 1,5 à 20 ml, en éponge, formes cylindrique ou en bande	0,8% en masse de phosphate de calcium substitué par du silicate, porosité : 80%
P de Ca + PLGA (poly(lactide co-glycolide))				
OsteoScaf		Texas Innovative Medical Devices (DBA)	Granules, en vrac ou cylindre ou bloc	Composite 3 phases : deux Phosphates de Ca (66%) ostéorésorbables mélangés au PLGA (22%) et recouverts d'une couche d'HA (12%), porosité : 80%, pores 250-1200 µm
Verres et vitrocéramiques bioactifs				
Biogran		Biomet 3i	Granules 300–355 µm, en seringues à remplir, volumes : 500, 750 et 1500 mg	Bioverre : Gel de silice (résorbé rapidement par les phagocytes) dans une coque de phosphate de calcium, créant des chambres vides pour l'ostéogénèse
BonAlive granules		Vivoxid, Ltd.		Na ₂ O 23%, SiO ₂ 53%, CaO 20%, P ₂ O ₅ 4%
Inion Bioestore		Inion Oy		
Novabone BBG		Novabone Products LLC	Calcium phosphorus sodium silicate (Bioglass) + verre bioactif de calcium phosphorus silicate en sol-gel	Sol-gel plus soluble donc phase initiale plus rapide et laisse de l'espace pour infiltration
Novabone Morsels		Novabone Products LLC	granules 500-1000 et 1000-2000 µm	Porosité : 40 à 60%, pores 50-400 µm
Novabone Porous		Novabone Products LLC	Phosphate de calcium silicé + agent liant, granules 2000-5000 µm	
Novabone Putty		Novabone Products LLC	Phosphate de calcium silicé + agent liant	
Novabone Putty II		Novabone Products LLC		
Novabone-C/M		Novabone Products LLC		
Ossiform		Unicare Biomedical, Inc.		
PerioGlas		Novabone	verre bioactif de calcium phospho-silicate, granules 90-710 µm, à mélanger avec sérum physiologique	porosité : 50%
PerioGlas	Putty	Novabone	identique à PerioGlas + gélatine comme agent liant, granules 90-710 µm, à mélanger avec sérum physiologique	porosité : 50%
Unigraft		Unicare Biomedical, Inc.	Granules irréguliers 200-420 µm, en vrac	45S5 Bioglass

Composites avec facteurs de croissance				
GEM 21S		Bio Mimetic Pharmaceuticals Inc.	Granules de β -TCP 250-1000 μ m + Bécaplermine (=facteur de croissance humain recombinant -BB dérivé des plaquettes rhPDGF-BB), poudre et liquide	Pores 1-500 μ m, utilisation parodontale pure
Infuse Bone Graft		Medtronic Sofamor Danek Inc.	Eponge de collagène imprégnée de dibotermine α (= rhBMP-2, recombinant human Bone Morphogenetic Protein-2), XXSmall (0,7ml) à Large II (8ml)	
PepGen P-15		Dentsply	Granules d'HA inorganique bovine 250-420 μ m (moyen 300 μ m) adsorbé d'une réplique synthétique de 15 acides aminés de la chaîne α du collagène de type I (peptide P-15) et solution aqueuse d'hyaluronate de sodium, à mélanger	
Hydroxyapatite				
HA pure synthétique				
ApaPore		ApaTech Ltd.		
Bongros-HA	M L	BioAlpha Inc.	Granules 600-1000 μ m (M) et 1000-3000 μ m (L), volume : 0,25 à 1 g, en vrac	Porosité 70-80%, pores 300 μ m, résorption : 6 à 18 mois
IngeniOs HA		Curasan AG/Zimmer Dental Inc.	Granules 250-1000 μ m et 1000-2000 μ m, volume : 0,25 à 2 ml	Remplace OsBone, porosité 70-80%
OsBone Dental		Curasan AG	Granules 250-2000 μ m	
OsteoGraf /D	300 700	Dentsply	Granules 250-420 μ m (D-300) et 420-1000 μ m (D-700), volume : 1 à 3 g, en vrac	Dense (non résorbable), non poreux
OsteoGraf /LD	300	Dentsply	Granules 250-420 μ m, volume : 0,5 à 3 g, en vrac	Basse-densité (résorbable)
Pore-Si		ApaTech Ltd.	Granules irréguliers	
Pro Osteon	200	Biomet 3i Inc		Porosité : 57%, taille médiane pores 80 μ m, densité 1,3g/cl, résistance compression 5,8 MPa (4-10 MPa)
SinOss		Collagen Matrix, Inc.	Granules	
TheriRidge	block	Therics	En blocs disponibles en 3 tailles small (10.4x5.6 x5mm), medium (10.4x10x5), large (20x10x5)	Porosité : 43%, taille médiane pores 12 μ m, densité 1,7g/cl, résistance compression 4,3 MPa (3-6 MPa)
Anorganic Bovine HA				
Bio-Oss		Geistlich Pharma AG	Granules	Ratio Ca/P 1,66/1
Bio-Oss	Blocks	Geistlich Pharma AG	Blocs d'os spongieux 1x1x2 cm	Ratio Ca/P 1,66/1
Endobon		Biomet 3i Inc		Non résorbable et à indication mandibulaire
Endobon Xenograft Granules		Biomet 3i Inc	Granules petits (500-1000 μ m) et grands (1000-2000 μ m), volume : 0,5 à 8 ml, en vrac, cylindres ou blocs	Identiques à Endobon avec ajout de l'indication dans la greffe de sinus
OCS-B		Nibec Co, Ltd.		
Orthoss		Geistlich Pharma AG		Identique au Bio-Oss mais à visée orthopédique
Osta	Maxigro Regigro	Osta Technologies	Granules ou blocs	Surface développée respectivement de 100 et 80 m ² /gr (supérieur au Bio-Oss)
OsteoGraf /N	300 700	Dentsply	Granules irréguliers arrondis 250-420 μ m (N-300) et 420-1000 μ m (N-700), volume : 1 à 3 g, en vrac	N pour "Natural"
OsteoGuide		Collagen Matrix Inc.	Granules ou blocs	
Synergy		Odontit SA	Granules 300-840 et 840-2000 μ m, en vrac	Ratio Ca/P 2,1/1
Anorganic Equine HA				
Equimatrix		Luitpold Pharmaceuticals Inc.	Granules d'os spongieux 200-1000 et 1000-2000 μ m ou cortical 1000-2000 μ m, volume : 0,25 à 2 g, en vrac ou seringue	
HA d'origine corallienne				
Interpore 200 Granular Coralline HA		Interpore International		
HA d'origine algue rouge				
C-Graft		The Clinician's Preference LLC	Granules 300-1000 μ m	
Frios Algipore		Friadent GMBH	Granules 300-2000 μ m	
HA d'origine porcine				
Porcine Anorganic Bone Mineral		Collagen Matrix Inc	Granules 250-1000 μ m et 1000-2000 μ m	
Autres HA et mélanges				
Calcium hydroxyapatite implant		BioForm	Granules d'HA dans une matrice de glycérine, d'eau stérile et de carboxyméthylcellulose, en seringue préremplie	
Nanogel		Teknimed	Pâte (30% HA nanocristalline (100-200nm) et 70% d'eau), en seringue préremplie	
Nanostim		Medtronic France S.A.S	Nanocristaux d'hydroxyapatite résorbable (35%) dans une matrice d'eau stérile (65%), en pâte injectable en seringue préremplie, volume : 1 à 5 cm ³	Ne durcit pas
nanoXIM HA		Fluidinova	Pâte (5, 15, 30 ou 40% d'HA et eau), en seringue préremplie	
Ostim		aap biomaterials GmbH	Nanocristaux d'HA (35%) dans une matrice d'eau stérile (65%), en pâte injectable en seringue préremplie	Ne durcit pas, taille des cristaux : 19 nm, ratio calcium-phosphore : 1.67, grande surface développée : 106 m ² .g-1
Therigraft	Putty	Therics	Granules de β -TCP et vecteur polymère, en seringue préremplie	
HA + collagène				
Bio-Oss Collagen		Geistlich AG	Granules ou blocs (90% HA inorganique bovine en granules, 10% collagène)	
HealOs Dental		DePuy Spine Inc.	Granules (20-30% d'HA et collagène)	
OsteoGuide Blocks		Collagen Matrix Inc.	Granules ou blocs	
OsteoGuide Collagen		Collagen Matrix Inc.	Granules ou blocs	
Synthetic Mineral - Collagen Bone Graft Matrix		Collagen Matrix Inc.	Granules ou blocs ou plugs	

Phosphate tricalcique β -TCP				
β -TCP pure				
chronOS		Synthes	Granules ou blocs, cylindres, coins	Pores 100-500 μ m
Arrow-Bone β		Brain Base Corp.		Surface développée : 0,352 m ² .g-1
Bioresorb Macro Pore		Oral Tronics		Surface développée : 0,78 m ² .g-1
Blue Sky Bio TCP		Blue Sky Bio, LLC	Granules jusqu'à 2000 μ m	
calc-i-oss		Ultradent Products, Inc.	Granules 315-1600 μ m	Porosité : 58%
Cerasorb Classic	S M L	Riemser Arzneimittel AG (ex-Curasan AG)	Granules en 3 tailles : 150-500 μ m (S), 500-1000 μ m (M), 1000-2000 μ m (L) , volume : 0,5 à 2 g	Porosité 30-35%, surface développée : 0,17 m ² .g-1
Cerasorb M	S M L	Riemser Arzneimittel AG	Granules en 3 tailles : 150-500 μ m (S), 500-1000 μ m (M), 1000-2000 μ m (L) , volume : 0,5 à 2 g	Granules polygonaux irréguliers auto-imbriqués, porosité : 65%, pores 5-500 μ m, résorption 4-12 mois
Cerasorb Perio		Riemser Arzneimittel AG	Granules en 2 tailles : 63-250 μ m et 250-500 μ m	Granules petits et polygonaux et porosité faible (20%) pour une résorption lente adaptée aux traitements des défauts parodontaux
Cerasorb Plus		Riemser Arzneimittel AG	Granules 500-1000 μ m, volume : 0,5 à 2 ml	Mélange de granules de différentes porosités : 35% (résorption lente, support du volume) et 65% (résorption rapide, libère de l'espace pour la croissance osseuse)
Medtronic Dental TCP		Medtronic Sofama Danek		
Odoncer		Teknimed SA		
OsFeron D		Olympus Terumo Biomaterials Corp.	Granules en 3 tailles	Porosité 75% ou 60%
Ossaplast Dental		Ossacur AG		
Periophil β -TCP		Cytophil, Inc	Granules	Résorption : 4-12 mois
PolyBone Dental		Kyungwon Medical Co., Ltd.	Granules	Porosité : 75-85 %, pores 200-500 μ m
Vitomatrix		Orthovita, Inc	Granules 250-1000 μ m et 1000-2000 μ m	
Autres TCP, mélanges ou TCP substitués				
Biopex		Mitsubishi Materials	Poudre (75% α -TCP, 18% phosphate tétracalcique Ca ₄ (PO ₄) ₂ O, 5% phosphate dicalcique dihydraté, 2% HA) et liquide (solution aqueuse à 13% d'acide succinique et 5,4% sodium chondroïtine sulfate)	Ciment avec prise
Biopex-R		Mitsubishi Materials	Poudre (α -TCP, phosphate tétracalcique, phosphate dicalcique dihydraté, HA, phosphate de magnésium Mg ₃ (PO ₄) ₂ , bisulfite de sodium NaHSO ₃) et liquide (solution aqueuse d'acide succinique et sodium chondroïtine sulfate)	Ciment avec prise
Calcbion		Biomet	Poudre (61% α -TCP, 26% phosphate de calcium hydrogéné CaHPO ₄ , 10% Carbonate de calcium CaCO ₃ , 3% TCP précipité) et liquide (solution aqueuse d'hydrogénophosphate disodique Na ₂ HPO ₄ à 4%), leur mélange forme un putty qui durcit en Hydroxyapatite carbonatée déficiente en calcium Ca ₉ (HPO ₄)(PO ₄) ₅ OH, traces de phosphate de calcium hydrogéné CaHPO ₄ et de carbonate de calcium CaCO ₃	Ciment avec prise
Callos		Skeletal Kinetics	Poudre (α -TCP, carbonate de calcium CaCO ₃ , phosphate monocalcique monohydraté) et liquide (solution de silicate de sodium)	Ciment avec prise
Callos Inject		Skeletal Kinetics	Composition proche de Callos	Ciment avec prise
Calstrux		Stryker	Granules de β -TCP et carboxyméthylcellulose CMC, à mélanger	
Cementek		Teknimed	Poudre (α -TCP, phosphate tétracalcique, sodium glycérophosphate hydraté) et liquide (solution aqueuse d'hydroxyde de calcium Ca(OH) ₂ et d'acide phosphorique H ₃ PO ₄)	Ciment avec prise
Cementek	LV	Teknimed	Poudre (α -TCP, phosphate tétracalcique, sodium glycérophosphate hydraté et diméthylsiloxane) et liquide (solution aqueuse d'hydroxyde de calcium Ca(OH) ₂ et d'acide phosphorique H ₃ PO ₄)	Ciment avec prise
Ceracell Dental		Curasan AG	Granules 150-2000 μ m	β -TCP dopé à 4% par Si/Na/Ma pour augmenter stabilité, porosité : 80%, résorption : 4-12 mois
Cerasorb Paste		Riemser Arzneimittel AG	Pâte de granules de β -TCP dans une matrice d'acide hyaluronique, en seringue, volume : 0,5 à 2ml	
Ceros TCP		Mathys Ltd.	Granules (125-710 μ m), 94% de β -TCP et 6% d'hyaluronate de sodium recombinant, à mélanger	
ChronOs		Synthes	Poudre (73% β -TCP, 21% phosphate monocalcique monohydraté, 5% phosphate de magnésium dibasique trihydraté MgHPO ₄ ·3H ₂ O, <1% de sulfate de magnésium MgSO ₄ et Na ₂ H ₂ P ₂ O ₇) et liquide (solution aqueuse à 0.5% d'hyaluronate de sodium)	
IngeniOs β -TCP		Curasan AG/Zimmer Dental	Granules 250-1000 μ m et 1000-2000 μ m, volume : 0,25 à 2 ml	β -TCP dopé au silicium pour diminuer la vitesse de résorption, porosité : 75%
JAX TCP		Smith & Nephew	Granules de β -TCP et solution aqueuse à 1.75% de carboxyméthylcellulose CMC et 10% de glycérol, à mélanger	
Jectos Eurobone		Kasios	Poudre de β -TCP (98%) et de tétrasodium pyrophosphate Na ₄ P ₂ O ₇ (2%) et liquide (solution aqueuse d'acide phosphorique H ₃ PO ₄ et d'acide sulfurique H ₂ SO ₄)	Ciment avec prise
KyphOs		Kyphon	Poudre (77% TCP, 14% phosphate de magnésium Mg ₃ (PO ₄) ₂ , 4.8% Magnesium Hydrogen Phosphate MgHPO ₄ , 3.6% carbonate de strontium SrCO ₃) et liquide (solution aqueuse de dihydrogénophosphate d'ammonium)	Ciment avec prise
nanoXIM TCP		Fluidinova	Pâte (5 ou 15% de β -TCP et eau), en seringue préremplie	
Norian	SRS CRS	Synthes	Poudre (85% α -TCP, 12% carbonate de calcium CaCO ₃ , 3% phosphate monocalcique monohydraté) et liquide (solution aqueuse d'hydrogénophosphate de sodium Na ₂ HPO ₄)	Ciment avec prise
Osseolive Dental		Curasan AG	Granules 150-2000 μ m	β -TCP avec 1 Ca remplacé par 1 K pour augmenter solubilité et dopé à 4% par Si/Na/Ma, porosité : 80%, résorption : 3-12 mois
β -TCP + collagène				
Cerasorb Foam		Riemser Arzneimittel AG	Granules de β -TCP (85%) inclus dans une éponge de collagène de type 1 porcine, différentes tailles	
Mozaik Osteoconductive Scaffold		Integra LifeSciences	Granules de β -TCP (80%) et collagène de type 1 (20%), à mélanger	
β -TCP + PLGA (poly(lactide co-glycolide))				
Atrisorb		Atrix Laboratories, Inc.	β -TCP + PLGA (poly(lactide co-glycolide))	
Easy-Graft		Degradable Solutions AG	Granules de β -TCP ou BCP (500-630 μ m et 500-1000 μ m) enrobés de PLGA (10 μ m) et Biolinker (N-méthyl-2-pyrrolidone + eau) pour la mise en forme, à mélanger	
Inion Membrane		Inion Inc.	β -TCP + PLGA (poly(lactide co-glycolide))	

Céramique biphasique de phosphate de calcium BCP (HA+β-TCP)				
BCP		Graftys		
BioActys		Graftys	Granules	60% HA, 40% β-TCP
Bone Plus BCP		Megagen Implant Co.		
Bone Plus BCP Eagle Eye		Megagen Implant Co.		
Mastergraft	Granules Mini Granules	Medtronic Sofamor Danek Inc.	Mini Granules (500-1600µm) ou Granules (1600-3200µm), 0,5 à 5ml (Mini Granules) et 5 à 30ml (Granules)	15% HA, 85% β-TCP, porosité 80%, pores 500µm,
MBCP		Biomatlante		
MBCP +		Biomatlante		
OsSatura		IsoTis N.V.	Granules 200-2000 µm	80% HA, 20% β-TCP, porosité 75%
Osteon		Genoss Co., Ltd.	Granules irréguliers 300-2000 µm	
Osteon	Sinus Lift	Genoss Co., Ltd.	Granules irréguliers 300-2000 µm	
Periophil Biphasic		Cytophil, Inc.	Granules	60% HA, 40% β-TCP
ReproBone		Ceramys Ltd.	Granules 500-1000 et 800-1500 µm, ou blocs	60% HA, 40% β-TCP, porosité : 83%, pores 1-800 µm
Straumann Granules		Straumann AG	Granules	
BCP et mélanges				
Graftys	HBS	Graftys	Poudre (surtout β-TCP, phosphate de calcium amorphe ACP, phosphate de calcium biphasique BCP (HA+β-TCP) et liquide (solution tampon phosphatée)	Ciment avec prise
Hydr'Os		Biomatlante	Granules (60% HA, 40% β-TCP) et solution saline, en seringue préremplie	micro- et nanoparticules
MBCP gel		Biomatlante	Granules (800-2000 µm) de 60% HA, 40% β-TCP dans un matériau vecteur : hydroxypropylméthylcellulose HPMC, en seringue préremplie	
MCPC		Biomatlante	Poudre (surtout α-TCP, phosphate de calcium amorphe ACP, phosphate de calcium biphasique BCP (HA+β-TCP) et liquide (solution tampon phosphatée)	Ciment avec prise
TricOs	T A	Baxter Healthcare Corporation	Granules de BCP (60% HA, 40% β-TCP) et Tissucol (colle fibreuse de matrice humaine), à mélanger	
Bone Medik-DM		Meta Biomedical Co., Ltd.		60% HA d'origine corallienne dopé au Si à 0,6%, 40% β-TCP
Collagraft		Zimmer	Granules (500-1000 µm) de 65% HA, 35% β-TCP, collagène bovin et moelle osseuse ponctionnée, à mélanger	
Mastergraft Putty		Medtronic Sofamor Danek Inc.	Granules (500 à 1600µm) de 15% HA, 85% β-TCP répartis dans du collagène de type 1 bovin (70 % fibreux insoluble et 30 % soluble)	porosité 80%
Sulfates de calcium				
Sulfate de calcium hemihydraté				
ACE Surgi Plaster P30		ACE Surgical Supply Co., Inc.		
ACE Surgical Calciul Sulfate Hemihydrate		ACE Surgical Supply Co., Inc.		
Bone Gen		Biolog International Inc.	425-850 µm	résorption 16 semaines
Bone Plast	QS	Biomet	Poudre de sulfate de calcium hemihydraté et liquide (solution aqueuse)	Ciment avec prise
DentoGen		Orthogen LLC	Poudre de sulfate de calcium hemihydraté et liquide (solution aqueuse)	Ciment avec prise
MIIG 115		Wright Medical	Poudre de sulfate de calcium hemihydraté et liquide (solution aqueuse)	Ciment avec prise
MIIG X3		Wright Medical	Poudre de sulfate de calcium hemihydraté et liquide (solution aqueuse et accélérateur)	Ciment avec prise accélérée par rapport à MIIG 115
MIIG X3 HighVisc		Wright Medical	Poudre de sulfate de calcium hemihydraté et liquide (solution aqueuse avec moins d'eau et accélérateur)	Ciment avec prise
Nanogen		Orthogen LLC	Poudre de sulfate de calcium nanocristallin et de sulfate de calcium hemihydraté, 400-850 µm	résorption 12 semaines
OsteoCure		Futura Biomedical	Poudre de sulfate de calcium hemihydraté et liquide (solution aqueuse)	Ciment avec prise
Pro-Dense		Wright Medical	Granules (75% sulfate de calcium hemihydraté, 25% phosphate dicalcique hydraté, β-TCP en granules)	Ciment avec prise
Sulfate de calcium dihydraté				
3i Calcium sulfate bone cement		Biomet	2 seringues à mélanger (calcium sulfate dihydrate + potassium citrate monohydrate/sodium phosphate dibasic/eau distillée), durcit en 5-10 min	
Boneplast		Biomet		
CAPSET calcium sulfate bone graft plaster		Lifecore Biomedical	Poudre de sulfate de calcium hemihydraté et liquide (solution aqueuse catalyseur de la prise), durcit en sulfate de calcium dihydraté	résorption 4-8 semaines
Ceraplast +/- CMT		Ceraver		
Lifecore		CalMatrix	Poudre (90% sulfate de calcium hemihydraté CaSO ₄ ·½H ₂ O, 10% carboxyméthylcellulose) et liquide	
Osteoset		Wright Medical	Poudre de calcium sulfate hemihydraté pur à mélanger avec de l'eau distillée pour former le sulfate de calcium dihydraté	Surface développée : 2,2 m ² /g
Osteoset T		Wright Medical	identique à OstéoSet avec ajout d'un antibiotique, la Tobramycine	
Mélanges de Sulfate de calcium				
Bond Apatite		Augma Biomaterials Inc.		38,6% HA, 61,4% Bone Bone (biphasic calcium sulfate)
Bond Bone		Augma Biomaterials, Ltd.	Granules à mélanger avec du sérum physiologique	Mélange de calcium sulfate dihydrate et calcium sulfate hemihydrate
Bone Gen TR		Biolog international Inc.	Poudre de sulfate de calcium et 4% de poly(L acide lactique) (PLLA)	Le PLLA retarde la dégradation, Résorption en 120 jours
Bone Support AB		Cerament		
Cal Matrix		Lifecore Biomedical Inc.	Poudre de sulfate de calcium et 10% de sodium carboxyméthylcellulose (CMC), à mélanger avec de l'eau stérile pour obtenir une consistance putty	
Cerament		BoneSupport AB	Poudre (sulfate de calcium hemihydraté (60%), HA (40%)) et liquide (solution aqueuse d'un radioopacifiant iodé)	
FortOss Vital		Biocomposites Ltd.		
HAPSET Hydroxylapatite Bone Graft Plaster		Lifecore Biomedicals Inc.		
PerioGlas	Plus	USBiomaterials Corporation	Granules de Bioglass (90-710 µm) et poudre de sulfate de calcium hemihydraté, mélanger à solution saline pour convertir chimiquement l'hemihydrate en dihydrate, servant de liant pour les particules de Bioglas	résorption binder sulfate de Ca 4-8 semaines/particules de BioGlas 6 mois

Human demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA) ou Demineralized Bone Matrix (DBM)				
Accell Connexus DBM	Putty	IsoTis Orthobiologics Inc.	Seringue 0,5 à 10ml	Matrice particulaire travaillée pour la rendre très poreuse (Accell Bone Matrix) pour une meilleure biodisponibilité, Matériau vecteur : substrat résorbable à phase inversée en poloxamère (30%)
Altiva DBM		Regeneration Technologies, Inc.	Pâte	Matériau vecteur : gélatine de porc
Altiva DBM with cortical cancellous chips		Regeneration Technologies, Inc.	Pâte	Identique à Altiva DBM avec ajout de particules d'os cortico-spongieux
BioSet		Regeneration Technologies, Inc.	Pâte 2-20 ml ou seringue 1-5 ml	24% DBM, Matériau vecteur : gélatine de porc
BioSet IC		Regeneration Technologies, Inc.		Identique à BioSet avec ajout de particules d'os cortico-spongieux
DBX	Putty Paste	Musculoskeletal Transplant Foundation		Issu d'os cortical, matériau vecteur : hyaluronate de sodium (NaHa)
DBX Inject		Musculoskeletal Transplant Foundation		
DBX Mix		Musculoskeletal Transplant Foundation		Issu d'os cortical et spongieux, matériau vecteur : hyaluronate de sodium (NaHa)
Dynagraft II Dental	Putty Gel	IsoTis Orthobiologics Inc.	En vrac (Putty) ou seringue (Gel), volume : 0,5 à 10ml	Matériau vecteur : substrat résorbable à phase inversée en poloxamère
Dynagraft II Dental	TBM Sponge	IsoTis Orthobiologics Inc.	Eponge de de collagène	Matériau vecteur : collagène de type 1
ExFuse II	Putty	HansBiomed Corp.		Identique à SurFuse II avec ajout de particules d'os spongieux
Grafton DBM	Matrix Plugs Crunch Putty Flex Gel	Osteotech Inc.	En compresses (Matrix Plugs), en vrac ou seringue (Putty), en feuilles (Flex), en gel, volume selon présentation	Fibres de matrice à la place de granules pour un meilleur réseau tridimensionnel, matériau vecteur
Grafton DBM Plus	Paste	Osteotech Inc.	Pâte	Identique à Grafton DBM avec ajout d'un additif à base d'amidon pour la mise en forme
InterGro Oral	Putty Paste	Biomet 3i		40% DBM (putty) ou 35% DBM (paste), ssu d'os cortical, matériau vecteur : lécithine de soja
InterGro Oral Plus		Biomet 3i		35% DBM, ajout de granules de céramique poreuse composite avec cœur de carbonate de calcium très résorbable enrobé d'une couche externe (2-10µm) de phosphate de calcium moins résorbable (=Pro Ostéon 500R), matériau vecteur : lécithine de soja
OrthoBlast II	Putty Paste	IsoTis Orthobiologics Inc.	En vrac (Putty) ou seringue (Paste), volume : 0,5 à 10 ml	Identique à DynaGraft II avec ajout de particules d'os spongieux
Osteofil		Regeneration Technologies, Inc.		Matériau vecteur : gélatine de porc
Osteofil ICM		Regeneration Technologies, Inc.		Identique à Osteofil avec ajout de particules d'os cortico-spongieux
Progenix	Putty	Medtronic Sofamor Danek	En seringue, prêt à l'emploi	Matériau vecteur : collagène bovin et alginate de sodium
Progenix	Plus	Medtronic Sofamor Danek		Identique à Progenix Putty avec un mélange de 2 tailles de particules de DBM
Regenafil		Regeneration Technologies, Inc.		Matériau vecteur : gélatine de porc
Regenaform		Regeneration Technologies, Inc.		Identique à Regenafil avec ajout de particules d'os cortico-spongieux
RegenerOss Allograft		Biomet 3i	En vrac : os cortical ou spongieux, minéralisé, partiellement déminéralisé ou déminéralisé, volumes : 0,5 à 2 ml	
RegenerOss Allograft Putty		Biomet 3i	En seringue, 3 volumes : 0,5, 1 et 2 ml	40% DBM, matériau vecteur : lécithine de soja
RegenerOss Allograft Putty Plus Mineralized		Biomet 3i	En seringue, 3 volumes : 0,5, 1 et 2 ml	Identique à RegenerOss avec ajout de particules d'os spongieux, 28% os cortical et 20% de particules d'os spongieux
RTI Allograft Paste		Regeneration Technologies, Inc.		
RTI Allograft Paste IC		Regeneration Technologies, Inc.		Identique à RTI Allograft Paste avec ajout de particules d'os cortico-spongieux
SurFuse II	Putty	HansBiomed Corp.		Matériau vecteur : carboxyméthylcellulose (CMVC)
Sygnal DBM		Musculoskeletal Transplant Foundation		

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé. Substituts osseux - Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Saint-Denis La Plaine: HAS; Report No.: Mai 2013.
2. LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008 Nov;108(11):4742-53.
3. Kao ST, Scott DD. A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007 Nov;19(4):513-21, vi.
4. Costantino PD, Friedman CD. Synthetic bone graft substitutes. *Otolaryngol Clin North Am.* 1994 Oct;27(5):1037-74.
5. Cushnie EK, Ulery BD, Nelson SJ, Deng M, Sethuraman S, Doty SB, et al. Simple Signaling Molecules for Inductive Bone Regenerative Engineering. Chin W-C, editor. *PLoS ONE.* 2014 Jul 14;9(7):e101627.
6. Buser D, editor. 20 years of guided bone regeneration in implant dentistry. 2nd ed. Chicago: Quintessence Pub. Co; 2009. 261 p.
7. Marx RE, Garg AK. Bone structure, metabolism, and physiology: its impact on dental implantology. *Implant Dent.* 1998;7(4):267-76.
8. Gestin P. Aspects biologiques de la mise en charge en implantologie : implications dans les thérapeutiques de mise en charge immédiate et précoce [Diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire]. [Faculté de Chirurgie Dentaire]: Université Paul Sabatier-Toulouse III; 2008.
9. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press; 1996. 1398 p.
10. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. I: Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *Instr Course Lect.* 1996;45:371-86.
11. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *Instr Course Lect.* 1996;45:387-99.
12. Buckwalter JA, Cooper RR. Bone structure and function. *Instr Course Lect.* 1987;36:27-48.
13. Larjava H. Oral Wound Healing: Cell Biology and Clinical Management [Internet]. Wiley; 2012. Available from: <https://books.google.fr/books?id=erORhYIw7AC>
14. Gelse K. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2003 Nov 28;55(12):1531-46.
15. Von der Mark K. Structure, biosynthesis and gene regulation of collagens in cartilage and bone. Academic Press, Orlando; 1999.
16. Khan SN, Bostrom MP, Lane JM. Bone growth factors. *Orthopedic clinics of north america.* 2000;31(3):375-87.
17. Seban A. Greffes osseuses et implants. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.
18. Rucci N. Molecular biology of bone remodelling. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2008 Jan;5(1):49-56.
19. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2009 Mar;2(1):56-64.
20. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *Journal of Clinical Pathology.* 2008 Mar 14;61(5):577-87.
21. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol.* 2007 Feb;170(2):427-35.
22. Blair HC. How the osteoclast degrades bone. *Bioessays.* 1998 Oct;20(10):837-46.
23. Miyamoto T, Suda T. Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J Med.* 2003 Mar;52(1):1-7.
24. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1:S1.
25. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nature Reviews Rheumatology.* 2012 Jan 31;8(3):133-43.
26. Torres J, Tamimi F, Alkhraisat M, López-Cabarcos E, Prados-Frutos JC. Bone Substitutes. 2011 [cited 2014 Dec 8]; Available from: <http://ecienciaurjc.msdlc.com/handle/10115/5861>
27. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: An update. *Injury.* 2005 Nov;36(3):S20-7.
28. Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. *J Foot Ankle Surg.* 1996 Oct;35(5):413-7.
29. Wong DA. Macnab's backache. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 430 p.
30. Jensen OT, editor. The sinus bone graft. 2nd ed. Chicago: Quintessence Pub. Co; 2006. 366 p.
31. Kirkpatrick CJ, Krump-Konvalinkova V, Unger RE, Bittinger F, Otto M, Peters K. Tissue response and biomaterial integration: the efficacy of in vitro methods. *Biomol Eng.* 2002 Aug;19(2-6):211-7.

32. Traini T, Piattelli A, Caputi S, Degidi M, Mangano C, Scarano A, et al. Regeneration of human bone using different bone substitute biomaterials. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015 Feb;17(1):150–62.
33. Herold RW, Pashley DH, Cuenin MF, Niagro F, Hokett SD, Peacock ME, et al. The effects of varying degrees of allograft decalcification on cultured porcine osteoclast cells. *J Periodontol*. 2002 Feb;73(2):213–9.
34. Yamada S, Heymann D, Bouler JM, Daculsi G. Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate ratios. *Biomaterials*. 1997 Aug;18(15):1037–41.
35. Taylor JC, Cuff SE, Leger JPL, Morra A, Anderson GI. In vitro osteoclast resorption of bone substitute biomaterials used for implant site augmentation: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002 Jun;17(3):321–30.
36. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G, et al. Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: a comparative histologic and histomorphometric study in man. *Implant Dent*. 2006 Jun;15(2):197–207.
37. Merckx M a. W, Maltha JC, Stoelinga PJW. Assessment of the value of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: a review of clinical reports. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb;32(1):1–6.
38. Jensen OT, Shulman LB, Block MS, Iacono VJ. Report of the Sinus Consensus Conference of 1996. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1998;13 Suppl:11–45.
39. Vaccaro AR. The role of the osteoconductive scaffold in synthetic bone graft. *Orthopedics*. 2002 May;25(5 Suppl):s571–8.
40. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol*. 2014;7 Suppl 2:S203–17.
41. Bauer TW, Muschler GF. Bone graft materials. An overview of the basic science. *Clin Orthop Relat Res*. 2000 Feb;(371):10–27.
42. Kenley RA, Yim K, Abrams J, Ron E, Turek T, Marden LJ, et al. Biotechnology and bone graft substitutes. *Pharm Res*. 1993 Oct;10(10):1393–401.
43. Schilling AF, Linhart W, Filke S, Gebauer M, Schinke T, Rueger JM, et al. Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts. *Biomaterials*. 2004 Aug;25(18):3963–72.
44. Galindo-Moreno P, Hernández-Cortés P, Mesa F, Carranza N, Juodzbalys G, Aguilar M, et al. Slow Resorption of Anorganic Bovine Bone by Osteoclasts in Maxillary Sinus Augmentation: Slow ABB Resorption Induced by Osteoclasts. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2013 Dec;15(6):858–66.
45. Chaikof EL, Matthew H, Kohn J, Mikos AG, Prestwich GD, Yip CM. Biomaterials and scaffolds in reparative medicine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;961(1):96–105.
46. Hench LL. Bioactive materials: The potential for tissue regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1998 Sep 15;41(4):511–8.
47. Swetha M, Sahithi K, Moorthi A, Srinivasan N, Ramasamy K, Selvamurugan N. Biocomposites containing natural polymers and hydroxyapatite for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol*. 2010 Jul 1;47(1):1–4.
48. Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. 2000 Dec;21(24):2529–43.
49. Giannoudis PV, Chris Arts JJ, Schmidmaier G, Larsson S. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? *Injury*. 2011 Sep;42:S1–2.
50. Giannoudis PV, Calori GM, Begue T, Schmidmaier G. Bone regeneration strategies: current trends but what the future holds? *Injury*. 2013 Jan;44 Suppl 1:S1–2.
51. Janicki P, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. *Injury*. 2011 Sep;42:S77–81.
52. Calori GM, Mazza E, Colombo M, Ripamonti C. The use of bone-graft substitutes in large bone defects: Any specific needs? *Injury*. 2011 Sep;42:S56–63.
53. Faour O, Dimitriou R, Cousins CA, Giannoudis PV. The use of bone graft substitutes in large cancellous voids: Any specific needs? *Injury*. 2011 Sep;42:S87–90.
54. Lefebvre L. Développement de bioverre poreux ostéoinducteurs pour application à l'orthopédie et à l'ingénierie tissulaire [Doctorat]. [Lyon]: Institut National des Sciences Appliquées; 2007.
55. Vert M. Degradable polymers in medicine: updating strategies and terminology. *Int J Artif Organs*. 2011 Feb;34(2):76–83.
56. Hannink G, Arts JJC. Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? *Injury*. 2011 Sep;42 Suppl 2:S22–5.
57. Bauer TW. Bone graft substitutes. *Skeletal Radiology*. 2007 Oct 24;36(12):1105–7.
58. Mainard D. Les Substituts de l'Os, du Cartilage et du Ménisque en 2011.
59. Hench LL. The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 2006 Nov;17(11):967–78.
60. Muster D. Biomatériaux en chirurgie orale et maxillofaciale (I). 2012 Aug;7(4).

61. Muster D, Vouillot J, Dubruille J. Biomatériaux, biomatériels et bio-ingénierie en chirurgie orale et maxillofaciale (I). *Encycl Méd Chir*. 1999;(22-014-F-10).
62. Kalantharakath T, Rai J. Biomimetic ceramics for periodontal regeneration in infrabony defects: A systematic review. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. 2014;4(5):78.
63. Blokhuis TJ, Arts JJC. Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: Definitions, facts and myths. *Injury*. 2011 Sep;42:S26-9.
64. Yip I, Ma L, Mattheos N, Dard M, Lang NP. Defect healing with various bone substitutes. *Clinical Oral Implants Research*. 2014 Apr;n/a - n/a.
65. Webster T. Enhanced osteoclast-like cell functions on nanophase ceramics. *Biomaterials*. 2001 Jun 1;22(11):1327-33.
66. Hench LL. Bioactive ceramics. *Annals of the New York academy of sciences*. 1988;523(1):54-71.
67. Xu HHK, Quinn JB, Takagi S, Chow LC. Synergistic reinforcement of in situ hardening calcium phosphate composite scaffold for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2004 Mar;25(6):1029-37.
68. Vrouwenvelder WC, Groot CG, de Groot K. Behaviour of fetal rat osteoblasts cultured in vitro on bioactive glass and nonreactive glasses. *Biomaterials*. 1992;13(6):382-92.
69. el-Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro IM. Formation of surface reaction products on bioactive glass and their effects on the expression of the osteoblastic phenotype and the deposition of mineralized extracellular matrix. *Biomaterials*. 1997 Feb;18(4):295-303.
70. El-Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro IM. Effect of serum proteins on osteoblast adhesion to surface-modified bioactive glass and hydroxyapatite. *J Orthop Res*. 1999 May;17(3):340-5.
71. Tsuruga E, Takita H, Itoh H, Wakisaka Y, Kuboki Y. Pore size of porous hydroxyapatite as the cell-substratum controls BMP-induced osteogenesis. *J Biochem*. 1997 Feb;121(2):317-24.
72. Kuboki Y, Jin Q, Takita H. Geometry of carriers controlling phenotypic expression in BMP-induced osteogenesis and chondrogenesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):S105-15.
73. Götz HE, Müller M, Emmel A, Holzwarth U, Erben RG, Stangl R. Effect of surface finish on the osseointegration of laser-treated titanium alloy implants. *Biomaterials*. 2004 Aug;25(18):4057-64.
74. Egli PS, Müller W, Schenk RK. Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop Relat Res*. 1988 Jul;(232):127-38.
75. Ishaug SL, Crane GM, Miller MJ, Yasko AW, Yaszemski MJ, Mikos AG. Bone formation by three-dimensional stromal osteoblast culture in biodegradable polymer scaffolds. *J Biomed Mater Res*. 1997 Jul;36(1):17-28.
76. Ishaug-Riley SL, Crane-Kruger GM, Yaszemski MJ, Mikos AG. Three-dimensional culture of rat calvarial osteoblasts in porous biodegradable polymers. *Biomaterials*. 1998 Aug;19(15):1405-12.
77. Davison NL, ten Harkel B, Schoenmaker T, Luo X, Yuan H, Everts V, et al. Osteoclast resorption of beta-tricalcium phosphate controlled by surface architecture. *Biomaterials*. 2014 Aug;35(26):7441-51.
78. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. 2005 Sep;26(27):5474-91.
79. Kuboki Y, Takita H, Kobayashi D, Tsuruga E, Inoue M, Murata M, et al. BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and nonfeasible structures: topology of osteogenesis. *J Biomed Mater Res*. 1998 Feb;39(2):190-9.
80. Pignatello R, editor. *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications* [Internet]. InTech; 2013 [cited 2015 Apr 23]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/advances-in-biomaterials-science-and-biomedical-applications>
81. Dorozhkin SV, Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2002 Sep 2;41(17):3130-46.
- Keller J, Brink S, Busse B, Schilling AF, Schinke T, Amling M, et al. Divergent Resorbability and Effects on Osteoclast Formation of Commonly Used Bone Substitutes in a Human In Vitro-Assay. Malaval L, editor. *PLoS ONE*. 2012 Oct 10;7(10):e46757.
83. Han B, Tang B, Nimni ME. Quantitative and sensitive in vitro assay for osteoinductive activity of demineralized bone matrix. *J Orthop Res*. 2003 Jul;21(4):648-54.
84. Chai YC, Roberts SJ, Schrooten J, Luyten FP. Probing the osteoinductive effect of calcium phosphate by using an in vitro biomimetic model. *Tissue Eng Part A*. 2011 Apr;17(7-8):1083-97.
85. Oprea WE, Davies JE. *Osteoinductive Potential of in Vitro Elaborated Bone Matrix* [Internet]. University of Toronto; 2004 [cited 2014 Dec 7]. Available from: http://www.ecf.utoronto.ca/~bonehead/pdf/Wanda_IBBME_2004.PDF
86. Yuan H, Fernandes H, Habibovic P, de Boer J, Barradas AMC, de Ruiter A, et al. Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Aug 3;107(31):13614-9.

87. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science*. 1965 Nov 12;150(3698):893-9.
88. Ko IK, Lee SJ, Atala A, Yoo JJ. In situ tissue regeneration through host stem cell recruitment. *Experimental & Molecular Medicine*. 2013 Nov 15;45(11):e57.
89. Kay JF, Vaughan LM. Proportional osteoinduction of demineralized bone matrix materials. [cited 2015 Mar 3]; Available from: <http://www.spartanmedspine.com/files/osteoiduction-100percent-human.pdf>
90. Takikawa S, Bauer TW, Kambic H, Togawa D. Comparative evaluation of the osteoinductivity of two formulations of human demineralized bone matrix. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2003 Apr 1;65A(1):37-42.
91. El-Sabban ME, El-Khoury H, Hamdan-Khalil R, Sindet-Pedersen S, Bazarbachi A. Xenogenic bone matrix extracts induce osteoblastic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Regen Med*. 2007 Jul;2(4):383-90.
92. Alt V, Donell ST, Chhabra A, Bentley A, Eicher A, Schnettler R. A health economic analysis of the use of rhBMP-2 in Gustilo-Anderson grade III open tibial fractures for the UK, Germany, and France. *Injury*. 2009 Dec;40(12):1269-75.
93. Nauth A, Ristiniemi J, McKee MD, Schemitsch EH. Bone morphogenetic proteins in open fractures: past, present, and future. *Injury*. 2009 Dec;40:527-31.
94. Geesink RG, Hoefnagels NH, Bulstra SK. Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 Jul;81(4):710-8.
95. Hwang CJ, Vaccaro AR, Lawrence JP, Hong J, Schellekens H, Alaoui-Ismaili MH, et al. Immunogenicity of bone morphogenetic proteins. *J Neurosurg Spine*. 2009 May;10(5):443-51.
96. Chen N-F, Smith ZA, Stiner E, Armin S, Sheikh H, Khoo LT. Symptomatic ectopic bone formation after off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in transforaminal lumbar interbody fusion. *J Neurosurg Spine*. 2010 Jan;12(1):40-6.
97. Barradas AMC, Fernandes HAM, Groen N, Chai YC, Schrooten J, van de Peppel J, et al. A calcium-induced signaling cascade leading to osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Biomaterials*. 2012 Apr;33(11):3205-15.
98. Rumpel E, Wolf E, Kauschke E, Bienengrüber V, Bayerlein T, Gedrange T, et al. The biodegradation of hydroxyapatite bone graft substitutes in vivo. *Folia Morphologica*. 2006;65(1):43-8.
99. Detsch R, Boccaccini AR. The role of osteoclasts in bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2014 Jan 29;
100. Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. *Materials Today*. 2010;13(1):24-30.
101. Perrotti V, Nicholls BM, Piattelli A. Human osteoclast formation and activity on an equine spongy bone substitute. *Clinical Oral Implants Research*. 2009 Jan;20(1):17-23.
102. LeGeros RZ, Parsons JR, Daculsi G, Driessens F, Lee D, Liu ST, et al. Significance of the porosity and physical chemistry of calcium phosphate ceramics. Biodegradation-bioresorption. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;523:268-71.
103. Wenisch S, Stahl J-P, Horas U, Heiss C, Kilian O, Trinkaus K, et al. In vivo mechanisms of hydroxyapatite ceramic degradation by osteoclasts: fine structural microscopy. *J Biomed Mater Res A*. 2003 Dec 1;67(3):713-8.
104. Lu J, Descamps M, Dejou J, Koubi G, Hardouin P, Lemaitre J, et al. The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone. *J Biomed Mater Res*. 2002;63(4):408-12.
105. Contractor T, Babiarz B, Kowalski AJ, Rittling SR, Sørensen ES, Denhardt DT. Osteoclasts resorb protein-free mineral (Osteologic discs) efficiently in the absence of osteopontin. *In Vivo*. 2005 Apr;19(2):335-41.
106. Heymann D, Guicheux J, Rousselle AV. Ultrastructural evidence in vitro of osteoclast-induced degradation of calcium phosphate ceramic by simultaneous resorption and phagocytosis mechanisms. *Histol Histopathol*. 2001 Jan;16(1):37-44.
107. Müller-Mai CM, Voigt C, Gross U. Incorporation and degradation of hydroxyapatite implants of different surface roughness and surface structure in bone. *Scanning Microsc*. 1990 Sep;4(3):613-22; discussion 622-4.
- Müller-Mai CM, Stupp SI, Voigt C, Gross U. Nanoapatite and organoapatite implants in bone: histology and ultrastructure of the interface. *J Biomed Mater Res*. 1995 Jan;29(1):9-18.
109. Tadic D, Epple M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials*. 2004 Mar;25(6):987-94.
- Mallick K. Bone substitute biomaterials [Internet]. 2014 [cited 2015 Mar 24]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780857094971>
111. Egli RJ, Gruenenfelder S, Doebelin N, Hofstetter W, Luginbuehl R, Bohner M. Thermal Treatments of Calcium Phosphate Biomaterials to Tune the Physico-Chemical Properties and Modify the In Vitro Osteoclast Response. *Advanced Engineering Materials*. 2011 Mar;13(3):B102-7.
112. Takagi S, Chow LC. Formation of macropores in calcium phosphate cement implants. *J Mater Sci Mater Med*. 2001 Feb;12(2):135-9.

113. Miyamoto T, Arai F, Ohneda O, Takagi K, Anderson DM, Suda T. An adherent condition is required for formation of multinuclear osteoclasts in the presence of macrophage colony-stimulating factor and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand. *Blood*. 2000 Dec 15;96(13):4335-43.
114. Suzuki K, Zhu B, Rittling SR, Denhardt DT, Goldberg HA, McCulloch C a. G, et al. Colocalization of intracellular osteopontin with CD44 is associated with migration, cell fusion, and resorption in osteoclasts. *J Bone Miner Res*. 2002 Aug;17(8):1486-97.
115. Heymann D, Delécrin J, Deschamps C, Gouin F, Padrines M, Passuti N. Etude in vitro de l'association de cellules ostéogènes avec une céramique en phosphate de calcium macroporeuse. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2001 Feb 1;87(1):8-17.
116. Badran Z, Pilet P, Verron E, Bouler J-M, Weiss P, Grimandi G, et al. Assay of in vitro osteoclast activity on dentine, and synthetic calcium phosphate bone substitutes. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2012 Mar;23(3):797-803.
117. Zaffe D, Leghissa GC, Pradelli J, Botticelli AR. Histological study on sinus lift grafting by Fisiograft and Bio-Oss. *J Mater Sci Mater Med*. 2005 Sep;16(9):789-93.
118. Webster TJ, MacMillan A, Lamberti F, Moulton J, Geilich B. Similar healthy osteoclast and osteoblast activity on nanocrystalline hydroxyapatite and nanoparticles of tri-calcium phosphate compared to natural bone. *International Journal of Nanomedicine*. 2014 Dec;5:627.
119. Kane R, Ma PX. Mimicking the nanostructure of bone matrix to regenerate bone. *Materials Today*. 2013 Nov;16(11):418-23.
120. Sommer B, Felix R, Sprecher C, Leunig M, Ganz R, Hofstetter W. Wear particles and surface topographies are modulators of osteoclastogenesis in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2005 Jan 1;72A(1):67-76.
121. Gomi K, Lowenberg B, Shapiro G, Davies JE. Resorption of sintered synthetic hydroxyapatite by osteoclasts in vitro. *Biomaterials*. 1993;14(2):91-6.
122. Exbrayat P. Question C.E.S : La biocompatibilité des matériaux dentaires. *Journal de Biomateriaux Dentaires*. 1998;13.
123. Piattelli A, Scarano A, Corigliano M, Piattelli M. Comparison of bone regeneration with the use of mineralized and demineralized freeze-dried bone allografts: a histological and histochemical study in man. *Biomaterials*. 1996 Jun;17(11):1127-31.
124. Oonishi H, Hench LL, Wilson J, Sugihara F, Tsuji E, Matsuura M, et al. Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of Bioglass, A-W glass-ceramic, and hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res*. 2000 Jul;51(1):37-46.
125. Huber F-X, McArthur N, Heimann L, Dingeldein E, Cavey H, Palazzi X, et al. Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste Ostim® in comparison to Alpha-BSM® - more bone ingrowth inside the implanted material with Ostim® compared to Alpha BSM®. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009;10(1):164.
126. Leupold JA, Barfield WR, An YH, Hartsock LA. A comparison of ProOsteon, DBX, and collagraft in a rabbit model. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2006 Nov;79B(2):292-7.
127. Vogel M, Voigt C, Gross UM, Müller-Mai CM. In vivo comparison of bioactive glass particles in rabbits. *Biomaterials*. 2001 Feb;22(4):357-62.
128. Galindo-Moreno P, Ávila G, Fernández-Barbero JE, Mesa F, O'Valle-Ravassa F, Wang H-L. Clinical and histologic comparison of two different composite grafts for sinus augmentation: a pilot clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2008 Aug;19(8):755-9.
129. Vahabi S, Amirizadeh N, Shokrgozar MA, Mofeed R, Mashhadi A, Aghaloo M, et al. A comparison between the efficacy of Bio-Oss, hydroxyapatite tricalcium phosphate and combination of mesenchymal stem cells in inducing bone regeneration. *Chang Gung Med J*. 2012 Feb;35(1):28-37.
130. Greenspan DC. Comparison Of A Synthetic And Bovine Derived Hydroxyapatite Bone Graft Substitute. 2012 [cited 2014 Dec 8]; Available from: http://www.zimmerdental.com.au/pdf/lib_artIngeniosHA6651.pdf
131. Kim JH, Oh JH, Han I, Kim H-S, Chung SW. Grafting Using Injectable Calcium Sulfate in Bone Tumor Surgery: Comparison with Demineralized Bone Matrix-based Grafting. *Clinics in Orthopedic Surgery*. 2011;3(3):191.
132. Shirakata Y, Setoguchi T, Machigashira M, Matsuyama T, Furuichi Y, Hasegawa K, et al. Comparison of Injectable Calcium Phosphate Bone Cement Grafting and Open Flap Debridement in Periodontal Intrabony Defects: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2008 Jan;79(1):25-32.
133. Yu B-H, Zhou Q, Wang Z-L. Comparison of Tissue-Engineered Bone From Different Stem Cell Sources for Maxillary Sinus Floor Augmentation: A Study in a Canine Model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014 Jun;72(6):1084-92.
134. Seebach C, Schultheiss J, Wilhelm K, Frank J, Henrich D. Comparison of six bone-graft substitutes regarding to cell seeding efficiency, metabolism and growth behaviour of human mesenchymal stem cells (MSC) in vitro. *Injury*. 2010 Jul;41(7):731-8.

135. Udehiya RK, Amarpal, Aithal HP, Kinjavdekar P, Pawde AM, Singh R, et al. Comparison of autogenic and allogenic bone marrow derived mesenchymal stem cells for repair of segmental bone defects in rabbits. *Research in Veterinary Science*. 2013 Jun;94(3):743–52.
136. Biocompatibility of Dental Materials [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009 [cited 2014 Dec 8]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-77782-3>
137. Lemons JE, Bajpai PK, Patka P, Bonel G, Starling LB, Rosenstiel T, et al. Significance of the porosity and physical chemistry of calcium phosphate ceramics. Orthopedic uses. *Ann N Y Acad Sci*. 1988;523:278–82.
138. Lawton DM, Lamaletie MD, Gardner DL. Biocompatibility of hydroxyapatite ceramic: response of chondrocytes in a test system using low temperature scanning electron microscopy. *J Dent*. 1989 Feb;17(1):21–7.
139. Stevenson S, Shaffer JW, Goldberg VM. The humoral response to vascular and nonvascular allografts of bone. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 May;(326):86–95.
140. Lang H, Kruppenbacher JP, Mertens T. [Comparative test of the soluble toxicity of hydroxyapatite ceramics using human and animal osteoblasts]. *Dtsch Zahnärztl Z*. 1989 Feb;44(2):135–7.
141. Ruano R, Jaeger RG, Jaeger MM. Effect of a ceramic and a non-ceramic hydroxyapatite on cell growth and procollagen synthesis of cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 2000 Apr;71(4):540–5.
142. Ozaki T. [An experimental study on the biological safety of calcium phosphate glass ceramics]. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*. 1990 Dec;64(12):1215–25.
143. Dahabreh Z. Ability of bone graft substitutes to support the osteoprogenitor cells: An in-vitro study. *World Journal of Stem Cells*. 2014;6(4):497.
144. Rahaman MN. Ceramic processing and sintering. 2nd ed. New York: M. Dekker; 2003. 875 p.
145. Figueiredo M, Henriques J, Martins G, Guerra F, Judas F, Figueiredo H. Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes--comparison with human bone. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2010 Feb;92(2):409–19.
146. Berberi A, Samarani A, Nader N, Noujeim Z, Dagher M, Kanj W, et al. Physicochemical Characteristics of Bone Substitutes Used in Oral Surgery in Comparison to Autogenous Bone. *BioMed Research International*. 2014;2014:1–9.
147. Bashoor-Zadeh M, Baroud G, Bohner M. Geometric analysis of porous bone substitutes using micro-computed tomography and fuzzy distance transform. *Acta Biomaterialia*. 2010 Mar;6(3):864–75.
148. D’Lima DD, Lemperle SM, Chen PC, Holmes RE, Colwell CW. Bone response to implant surface morphology. *J Arthroplasty*. 1998 Dec;13(8):928–34.
149. Chang YS, Gu HO, Kobayashi M, Oka M. Influence of various structure treatments on histological fixation of titanium implants. *J Arthroplasty*. 1998 Oct;13(7):816–25.
150. Svehla M, Morberg P, Zicat B, Bruce W, Sonnabend D, Walsh WR. Morphometric and mechanical evaluation of titanium implant integration: comparison of five surface structures. *J Biomed Mater Res*. 2000 Jul;51(1):15–22.
151. Wang H, Zhi W, Lu X, Li X, Duan K, Duan R, et al. Comparative studies on ectopic bone formation in porous hydroxyapatite scaffolds with complementary pore structures. *Acta Biomaterialia*. 2013 Sep;9(9):8413–21.
152. Wagoner Johnson AJ, Herschler BA. A review of the mechanical behavior of CaP and CaP/polymer composites for applications in bone replacement and repair. *Acta Biomater*. 2011 Jan;7(1):16–30.
153. Burdick JA, Padera RF, Huang JV, Anseth KS. An investigation of the cytotoxicity and histocompatibility of in situ forming lactic acid based orthopedic biomaterials. *J Biomed Mater Res*. 2002;63(5):484–91.
154. Burdick JA, Frankel D, Dernell WS, Anseth KS. An initial investigation of photocurable three-dimensional lactic acid based scaffolds in a critical-sized cranial defect. *Biomaterials*. 2003 Apr;24(9):1613–20.
155. Hulbert SF, Young FA, Mathews RS, Klawitter JJ, Talbert CD, Stelling FH. Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses. *J Biomed Mater Res*. 1970 Sep;4(3):433–56.
156. Holmes RE. Bone regeneration within a coralline hydroxyapatite implant. *Plast Reconstr Surg*. 1979 May;63(5):626–33.
157. Takahashi Y, Tabata Y. Effect of the fiber diameter and porosity of non-woven PET fabrics on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2004;15(1):41–57.
158. Kühne JH, Bartl R, Frisch B, Hammer C, Jansson V, Zimmer M. Bone formation in coralline hydroxyapatite. Effects of pore size studied in rabbits. *Acta Orthop Scand*. 1994 Jun;65(3):246–52.
159. Gauthier O, Bouler JM, Weiss P, Bosco J, Daculsi G, Aguado E. Kinetic study of bone ingrowth and ceramic resorption associated with the implantation of different injectable calcium-phosphate bone substitutes. *J Biomed Mater Res*. 1999 Oct;47(1):28–35.

160. Kaufmann EA, Ducheyne P, Shapiro IM. Effect of varying physical properties of porous, surface modified bioactive glass 45S5 on osteoblast proliferation and maturation. *J Biomed Mater Res.* 2000 Dec 15;52(4):783-96.
161. Muschler GF, Nakamoto C, Griffith LG. Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Jul;86-A(7):1541-58.
162. Yuan H, Kurashina K, de Bruijn JD, Li Y, de Groot K, Zhang X. A preliminary study on osteoinduction of two kinds of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials.* 1999 Oct;20(19):1799-806.
163. Chu TMG, Orton DG, Hollister SJ, Feinberg SE, Halloran JW. Mechanical and in vivo performance of hydroxyapatite implants with controlled architectures. *Biomaterials.* 2002 Mar;23(5):1283-93.
164. Jin QM, Takita H, Kohgo T, Atsumi K, Itoh H, Kuboki Y. Effects of geometry of hydroxyapatite as a cell substratum in BMP-induced ectopic bone formation. *J Biomed Mater Res.* 2000 Dec 15;52(4):491-9.
165. Kim EJ, Boehm CA, Mata A, Fleischman AJ, Muschler GF, Roy S. Post microtextures accelerate cell proliferation and osteogenesis. *Acta Biomater.* 2010 Jan;6(1):160-9.
166. Mata A, Kim EJ, Boehm CA, Fleischman AJ, Muschler GF, Roy S. A three-dimensional scaffold with precise micro-architecture and surface micro-textures. *Biomaterials.* 2009 Sep;30(27):4610-7.
167. Rivera-Chacon DM, Alvarado-Velez M, Acevedo-Morantes CY, Singh SP, Gultepe E, Nagesha D, et al. Fibronectin and vitronectin promote human fetal osteoblast cell attachment and proliferation on nanoporous titanium surfaces. *J Biomed Nanotechnol.* 2013 Jun;9(6):1092-7.
168. Naito H, Yoshimura M, Mizuno T, Takasawa S, Tojo T, Taniguchi S. The advantages of three-dimensional culture in a collagen hydrogel for stem cell differentiation. *J Biomed Mater Res A.* 2013 Oct;101(10):2838-45.
169. Hatakeyama W, Taira M, Chosa N, Kihara H, Ishisaki A, Kondo H. Effects of apatite particle size in two apatite/collagen composites on the osteogenic differentiation profile of osteoblastic cells. *Int J Mol Med.* 2013 Dec;32(6):1255-61.
170. Polo-Corrales L, Latorre-Esteves M, Ramirez-Vick JE. Scaffold Design for Bone Regeneration. *Journal of nanoscience and nanotechnology.* 2014;14(1):15.
171. Maeda ST, Bramane CM, Taga R, Garcia RB, Moraes IG de, Bernadineli N. Evaluation of surgical cavities filled with three types of calcium sulfate. *Journal of Applied Oral Science.* 2007;15(5):416-9.
172. Houmard M, Fu Q, Genet M, Saiz E, Tomsia AP. On the structural, mechanical, and biodegradation properties of HA/ β -TCP robocast scaffolds. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater.* 2013 Oct;101(7):1233-42.
173. Zhou Y, Li H, Lin K, Zhai W, Gu W, Chang J. Effect of heat treatment on the properties of SiO₂-CaO-MgO-P 2O₅ bioactive glasses. *J Mater Sci Mater Med.* 2012 Sep;23(9):2101-8.
174. Peitl Filho O, LaTorre GP, Hench LL. Effect of crystallization on apatite-layer formation of bioactive glass 45S5. *J Biomed Mater Res.* 1996 Apr;30(4):509-14.
175. Massonnet C, Cescotto S. *Mécanique des matériaux.* 3. éd. Bruxelles: De Boeck-Wesmael; 1994. 393 p.
176. Del Pedro M, Gmür T, Botsis J. *Introduction à la mécanique des solides et des structures.* Lausanne, Suisse: Presses polytechniques et universitaires romandes; 2004.
177. François D. *Propriétés mécaniques des matériaux nanostructurés. Étude des métaux et des alliages : état métallique* [Internet]. 2015;TIB345DUO.(m4029). Available from: <http://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/materiaux-th11/etude-des-metaux-et-des-alliages-etat-metallique-42345210/proprietes-mecaniques-des-materiaux-nanostructures-m4029/>
178. Niu L-N, Jiao K, Qi Y-P, Nikonov S, Yiu CKY, Arola DD, et al. Intrafibrillar silicification of collagen scaffolds for sustained release of stem cell homing chemokine in hard tissue regeneration. *FASEB J.* 2012 Nov;26(11):4517-29.
179. Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. *Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review.* *International Journal of Polymer Science.* 2011;2011:1-19.
180. Shoichet MS. *Polymer Scaffolds for Biomaterials Applications.* *Macromolecules.* 2010 Jan 26;43(2):581-91.
181. Gao C, Deng Y, Feng P, Mao Z, Li P, Yang B, et al. Current progress in bioactive ceramic scaffolds for bone repair and regeneration. *Int J Mol Sci.* 2014;15(3):4714-32.
182. Meyer C, Camponovo T, Euvrard E, Chatelain B. Les membranes en chirurgie pré-implantaire. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale.* 2012 Sep;113(4):212-30.
183. Røhl L, Larsen E, Linde F, Odgaard A, Jørgensen J. Tensile and compressive properties of cancellous bone. *J Biomech.* 1991;24(12):1143-9.
184. Beek M, Koolstra JH, van Ruijven LJ, van Eijden TM. Three-dimensional finite element analysis of the human temporomandibular joint disc. *J Biomech.* 2000 Mar;33(3):307-16.
185. Chun H-J, Shin H-S, Han C-H, Lee S-H. Influence of implant abutment type on stress distribution in bone under various loading conditions using finite

- element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006 Apr;21(2):195-202.
186. Silva GC, Mendonça JA, Lopes LR, Landre J. Stress patterns on implants in prostheses supported by four or six implants: a three-dimensional finite element analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010 Apr;25(2):239-46.
187. Kitagawa T, Tanimoto Y, Nemoto K, Aida M. Influence of cortical bone quality on stress distribution in bone around dental implant. *Dent Mater J*. 2005 Jun;24(2):219-24.
188. Maeda Y, Miura J, Taki I, Sogo M. Biomechanical analysis on platform switching: is there any biomechanical rationale? *Clin Oral Implants Res*. 2007 Oct;18(5):581-4.
189. Petrie CS, Williams JL. Comparative evaluation of implant designs: influence of diameter, length, and taper on strains in the alveolar crest. A three-dimensional finite-element analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2005 Aug;16(4):486-94.
190. Trainor PG, McLachlan KR, McCall WD. Modelling of forces in the human masticatory system with optimization of the angulations of the joint loads. *J Biomech*. 1995 Jul;28(7):829-43.
191. Van Staden RC, Guan H, Loo YC. Application of the finite element method in dental implant research. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2006 Aug;9(4):257-70.
192. Zhang K, Wang Y, Hillmyer MA, Francis LF. Processing and properties of porous poly(L-lactide)/bioactive glass composites. *Biomaterials*. 2004 Jun;25(13):2489-500.
193. Cordell JM, Vogl ML, Wagoner Johnson AJ. The influence of micropore size on the mechanical properties of bulk hydroxyapatite and hydroxyapatite scaffolds. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2009 Oct;2(5):560-70.
194. Lin CY, Kikuchi N, Hollister SJ. A novel method for biomaterial scaffold internal architecture design to match bone elastic properties with desired porosity. *J Biomech*. 2004 May;37(5):623-36.
195. Porter BD, Oldham JB, He SL, Zobitz ME, Payne RG, An KN, et al. Mechanical properties of a biodegradable bone regeneration scaffold. *J Biomech Eng*. 2000 Jun;122(3):286-8.
196. Thompson ID, Hench LL. Mechanical properties of bioactive glasses, glass-ceramics and composites. *Proc Inst Mech Eng H*. 1998;212(2):127-36.
197. Nilsson M, Wielanek L, Wang J-S, Tanner KE, Lidgren L. Factors influencing the compressive strength of an injectable calcium sulfate-hydroxyapatite cement. *J Mater Sci Mater Med*. 2003 May;14(5):399-404.
198. Tiainen H, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haugen HJ. Ultra-porous titanium oxide scaffold with high compressive strength. *J Mater Sci Mater Med*. 2010 Oct;21(10):2783-92.
199. Meyers MA, Mishra A, Benson DJ. Mechanical properties of nanocrystalline materials. *Progress in Materials Science*. 2006 May;51(4):427-556.
200. Ding L, Davidchack RL, Pan J. A molecular dynamics study of sintering between nanoparticles. *Computational Materials Science*. 2009;45(2):247-56.
201. Puzari A, Borah JP. Ionic self-assembly and hierarchies of polymeric structures generating nanoscale architecture: Opportunities ahead from industrial perspective. *Rev Adv Mater Sci*. 2013;34:88-106.
202. Wang Y, Liu T, Yan Y, Li S. Comparative study on lattice parameters of HAP nanoparticles with those of HAP whiskers. *Journal of Wuhan University of Technology-Mater Sci Ed*. 2008;23(3):395-8.
203. Bohner M. Design of ceramic-based cements and putties for bone graft substitution. *Eur Cell Mater*. 2010;20:1-12.
204. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Dispositif : substituts synthétiques de l'os. Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations du 26 mars 2003. [Internet]. Saint-Denis: AFSSAPS; 2003 Mar. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp02_0152.pdf
205. Agence française de sécurité sanitaire des. Avis de la Commission d'évaluation des produits et prestations du 8 octobre 2003 relatif aux dispositifs médicaux d'origine animale en orthopédie. AFSSAPS; 2003 Aug.
206. Chai F, Raoul G, Wiss A, Ferri J, Hildebrand HF. Les biomatériaux de substitution osseuse classification et intérêt. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2011 Sep;112(4):212-21.
207. Stevenson S. Biology of bone grafts. *Orthop Clin North Am*. 1999 Oct;30(4):543-52.
208. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton MW. Allograft and alloplastic bone substitutes: a review of science and technology for the craniomaxillofacial surgeon. *J Craniofac Surg*. 2005 Nov;16(6):981-9.
209. Marino IR, Cirillo C. An abridged photographic history of organ transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2014 Mar;12 Suppl 1:11-6.
210. Le Nobin J, Pruvot F-R, Villers A, Flamand V, Bouye S. Opposition des familles aux dons d'organes : analyse rétrospective des causes de refus dans un centre régional de prélèvement. *Prog Urol*. 2014 Apr;24(5):282-7.
211. Shegarfi H, Reikeras O. Review article: bone transplantation and immune response. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009 Aug;17(2):206-11.

212. Colat-Parros J, Jordana F. Les substituts osseux. Societe Francophone de Biomateriaux Dentaires [Internet]. 2009 [cited 2014 Dec 8];2010. Available from: <http://www.medsynet.com/lib/upload/document/2013/Oct/1381485340.pdf>
213. Hodde J. Naturally occurring scaffolds for soft tissue repair and regeneration. *Tissue Eng*. 2002 Apr;8(2):295-308.
214. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*. 2006 Jul;27(19):3675-83.
215. Holtzclaw D, Toscano N, Eisenlohr L, Callan D. The safety of bone allografts used in dentistry: a review. *J Am Dent Assoc*. 2008 Sep;139(9):1192-9.
216. Boyan BD, Ranly DM, Schwartz Z. Use of growth factors to modify osteoinductivity of demineralized bone allografts: lessons for tissue engineering of bone. *Dent Clin North Am*. 2006 Apr;50(2):217-28, viii.
217. Carter G. Harvesting and implanting allograft bone. *AORN J*. 1999 Oct;70(4):660-70; quiz 672-6.
218. Albert A, Leemrijse T, Druetz V, Delloye C, Cornu O. Are bone autografts still necessary in 2006? A three-year retrospective study of bone grafting. *Acta Orthop Belg*. 2006 Dec;72(6):734-40.
219. Zambonin G, Grano M. Biomaterials in orthopaedic surgery: effects of different hydroxyapatites and demineralized bone matrix on proliferation rate and bone matrix synthesis by human osteoblasts. *Biomaterials*. 1995 Mar;16(5):397-402.
220. Palmer SH, Gibbons CL, Athanasou NA. The pathology of bone allograft. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 Mar;81(2):333-5.
221. Boyce T, Edwards J, Scarborough N. Allograft bone. The influence of processing on safety and performance. *Orthop Clin North Am*. 1999 Oct;30(4):571-81.
222. Mellonig JT, Prewett AB, Moyer MP. HIV inactivation in a bone allograft. *Journal of periodontology*. 1992;63(12):979-83.
223. Lettre d'information du donneur de tissus - BIOBank.
224. Vastel L. Allogreffes osseuses et banques de tissus. *EMC - Appareil locomoteur*. 2010 Jan;5(2):1-9.
225. Activité des banques de tissus en 2011.
226. Khan SN, Tomin E, Lane JM. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthopedic Clinics of North America*. 2000 Jul;31(3):389-98.
227. Bos GD, Goldberg VM, Gordon NH, Dollinger BM, Zika JM, Powell AE, et al. The long-term fate of fresh and frozen orthotopic bone allografts in genetically defined rats. *Clin Orthop Relat Res*. 1985 Aug;(197):245-54.
228. Costain DJ, Crawford RW. Fresh-frozen vs. irradiated allograft bone in orthopaedic reconstructive surgery. *Injury*. 2009 Dec;40(12):1260-4.
229. Acocella A, Bertolai R, Nissan J, Sacco R. Clinical, histological and histomorphometrical study of maxillary sinus augmentation using cortico-cancellous fresh frozen bone chips. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2011 Apr;39(3):192-9.
230. Gruskin E, Doll BA, Futrell FW, Schmitz JP, Hollinger JO. Demineralized bone matrix in bone repair: History and use. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012 Sep;64(12):1063-77.
231. Pietrzak WS, Perns SV, Keyes J, Woodell-May J, McDonald NM. Demineralized Bone Matrix Graft: A Scientific and Clinical Case Study Assessment. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2005 Sep;44(5):345-53.
232. Holt DJ, Grainger DW. Demineralized bone matrix as a vehicle for delivering endogenous and exogenous therapeutics in bone repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012 Sep;64(12):1123-8.
233. Lee KJH, Roper JG, Wang JC. Demineralized bone matrix and spinal arthrodesis. *The Spine Journal*. 2005 Nov;5(6):S217-23.
234. Friedlaender GE, Strong DM, Tomford WW, Mankin HJ. Long-term follow-up of patients with osteochondral allografts. A correlation between immunologic responses and clinical outcome. *Orthop Clin North Am*. 1999 Oct;30(4):583-8.
235. Strong DM, Friedlaender GE, Tomford WW, Springfield DS, Shives TC, Burchardt H, et al. Immunologic responses in human recipients of osseous and osteochondral allografts. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 May;(326):107-14.
236. Reikerås O, Sigurdson UW, Shegarfi H. Impact of freezing on immunology and incorporation of bone allograft. *J Orthop Res*. 2010 Sep;28(9):1215-9.
237. Reikerås O, Shegarfi H, Naper C, Reinholt FP, Rolstad B. Impact of MHC mismatch and freezing on bone graft incorporation: an experimental study in rats. *J Orthop Res*. 2008 Jul;26(7):925-31.
238. Drosos GI, Kazakos KI, Kouzoumpasis P, Verettas D-A. Safety and efficacy of commercially available demineralised bone matrix preparations: a critical review of clinical studies. *Injury*. 2007 Sep;38 Suppl 4:S13-21.
239. Bonfiglio M, Jeter WS. Immunological responses to bone. *Clin Orthop Relat Res*. 1972 Sep;87:19-27.
240. Damien CJ, Parsons JR. Bone graft and bone graft substitutes: a review of current technology and applications. *J Appl Biomater*. 1991;2(3):187-208.
241. Henman P, Finlayson D. Ordering allograft by weight: suggestions for the efficient use of frozen bone-graft for impaction grafting. *J Arthroplasty*. 2000 Apr;15(3):368-71.

242. Keating JF, McQueen MM. Substitutes for autologous bone graft in orthopaedic trauma. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 Jan;83(1):3-8.
243. Pelker RR, Friedlaender GE. Biomechanical aspects of bone autografts and allografts. *Orthop Clin North Am.* 1987 Apr;18(2):235-9.
244. Bae H. Variability Across Ten Production Lots of a Single Demineralized Bone Matrix Product. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American).* 2010 Feb 1;92(2):427.
245. Sandhu HS, Grewal HS, Parvataneni H. Bone grafting for spinal fusion. *Orthop Clin North Am.* 1999 Oct;30(4):685-98.
246. Salyer KE, Gendler E, Menendez JL, Simon TR, Kelly KM, Bardach J. Demineralized perforated bone implants in craniofacial surgery. *J Craniofac Surg.* 1992 Sep;3(2):55-62.
247. Cho YR, Gosain AK. Biomaterials in craniofacial reconstruction. *Clin Plast Surg.* 2004 Jul;31(3):377-85, v.
248. Urist MR, Strates BS. The classic: Bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res.* 2009 Dec;467(12):3051-62.
249. Reddi AH. Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 Oct;(355 Suppl):S66-72.
250. Shigeyama Y, D'Errico JA, Stone R, Somerman MJ. Commercially-prepared allograft material has biological activity in vitro. *J Periodontol.* 1995 Jun;66(6):478-87.
251. Zhang M, Powers RM, Wolfinbarger L. Effect(s) of the demineralization process on the osteoinductivity of demineralized bone matrix. *J Periodontol.* 1997 Nov;68(11):1085-92.
252. Irinakis T. Efficacy of Injectable Demineralized Bone Matrix as Graft Material During Sinus Elevation Surgery With Simultaneous Implant Placement in the Posterior Maxilla: Clinical Evaluation of 49 Sinuses. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2011 Jan;69(1):134-41.
253. Accell Connexus Demineralized Bone Matrix Putty - FDA 510(k) Premarket Notification. Ko60306 Mar 27, 2006.
254. Augier F, Salf E, Nottet JB. [Dr. Samuel Serge Voronoff (1866-1951) or "the quest for eternal youth"]. *Hist Sci Med.* 1996;30(2):163-71.
255. Deschamps J-Y, Roux FA, Saï P, Gouin E. History of xenotransplantation. *Xenotransplantation.* 2005 Mar;12(2):91-109.
256. Cunningham E, Dunne N, Walker G, Maggs C, Wilcox R, Buchanan F. Hydroxyapatite bone substitutes developed via replication of natural marine sponges. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.* 2010 Aug;21(8):2255-61.
257. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and Ultrastructural Analysis of Regenerated Bone in Maxillary Sinus Augmentation Using a Porcine Bone-Derived Biomaterial. *Journal of Periodontology.* 2006 Dec;77(12):1984-90.
258. Barone A, Ricci M, Covani U, Nannmark U, Azarmehr I, Calvo-Guirado JL. Maxillary Sinus Augmentation Using Prehydrated Corticocancellous Porcine Bone: Hystomorphometric Evaluation after 6 Months: Maxillary Sinus Augmentation Using Porcine Bone. *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* 2012 Jun;14(3):373-9.
259. Barone A, Crespi R, Aldini NN, Fini M, Giardino R, Covani U. Maxillary sinus augmentation: histologic and histomorphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005 Aug;20(4):519-25.
260. Cho BC, Chung HY, Lee DG, Yang JD, Park JW, Roh KH, et al. The effect of chitosan bead encapsulating calcium sulfate as an injectable bone substitute on consolidation in the mandibular distraction osteogenesis of a dog model. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Dec;63(12):1753-64.
261. Jin H-H, Kim D-H, Kim T-W, Shin K-K, Jung JS, Park H-C, et al. In vivo evaluation of porous hydroxyapatite/chitosan-alginate composite scaffolds for bone tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2012 Dec;51(5):1079-85.
262. Tanase CE, Popa MI, Verestiuc L. Biomimetic chitosan-calcium phosphate composites with potential applications as bone substitutes: Preparation and characterization. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials.* 2012 Apr;100B(3):700-8.
263. Toskas G, Cherif C, Hund R-D, Laourine E, Mahltig B, Fahmi A, et al. Chitosan(PEO)/silica hybrid nanofibers as a potential biomaterial for bone regeneration. *Carbohydrate Polymers.* 2013 May;94(2):713-22.
264. Wong RWK, Rabie ABM. Effect of Gusuibu graft on bone formation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 May;64(5):770-7.
265. Yin F, Xiao L, Zhang Y. [Research progress on *Drynaria fortunei* naringin on inflammation and bone activity]. *Zhongguo Gu Shang.* 2015 Feb;28(2):182-6.
266. Ewers R. Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: a clinical report of long-term results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Dec;63(12):1712-23.
267. Milthorpe BK. Xenografts for tendon and ligament repair. *Biomaterials.* 1994 Aug;15(10):745-52.
268. Yildirim M, Spiekermann H, Biesterfeld S, Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss® in combination

- with venous blood. *Clinical Oral Implants Research*. 2000;11(3):217-29.
269. Block JE, Poser J. Does xenogeneic demineralized bone matrix have clinical utility as a bone graft substitute? *Med Hypotheses*. 1995 Jul;45(1):27-32.
270. Spector M. Anorganic bovine bone and ceramic analogs of bone mineral as implants to facilitate bone regeneration. *Clin Plast Surg*. 1994 Jul;21(3):437-44.
271. Richardson CR, Mellonig JT, Brunsvold MA, McDonnell HT, Cochran DL. Clinical evaluation of Bio-Oss: a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Clin Periodontol*. 1999 Jul;26(7):421-8.
272. Berglundh T, Lindhe J. Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 1997 Apr;8(2):117-24.
273. Hürzeler MB, Kirsch A, Ackermann KL, Quiñones CR. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with dental implants in the augmented maxillary sinus: a 5-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996 Aug;11(4):466-75.
274. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjørtting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996 Feb;11(1):55-66.
275. Clergeau LP, Danan M, Clergeau-Guérithault S, Brion M. Healing response to anorganic bone implantation in periodontal intrabony defects in dogs. Part I. Bone regeneration. A microradiographic study. *J Periodontol*. 1996 Feb;67(2):140-9.
276. Mordenfeld A, Albrektsson T, Hallman M. A 10-Year Clinical and Radiographic Study of Implants Placed after Maxillary Sinus Floor Augmentation with an 80:20 Mixture of Deproteinized Bovine Bone and Autogenous Bone: 10-Year Clinical and Radiographic Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2014 Jun;16(3):435-46.
277. Traini T, Valentini P, Iezzi G, Piattelli A. A Histologic and Histomorphometric Evaluation of Anorganic Bovine Bone Retrieved 9 Years After a Sinus Augmentation Procedure. *Journal of Periodontology*. 2007 May;78(5):955-61.
278. Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(s8):216-40.
279. Chaves MD, de Souza Nunes LS, de Oliveira RV, Holgado LA, Filho HN, Matsumoto MA, et al. Bovine hydroxyapatite (Bio-Oss®) induces osteocalcin, RANK-L and osteoprotegerin expression in sinus lift of rabbits. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012 Dec;40(8):e315-20.
280. Baghban AA, Dehghani A, Ghanavati F, Zayeri F, Ghanavati F. Comparing alveolar bone regeneration using Bio-Oss and autogenous bone grafts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Iranian endodontic journal*. 2009;4(4):125.
281. Araujo MG, Liljenberg B, Lindhe J. Dynamics of Bio-Oss® Collagen incorporation in fresh extraction wounds: an experimental study in the dog: Dynamics of Bio-Oss® Collagen incorporation. *Clinical Oral Implants Research*. 2010 Jan;21(1):55-64.
282. Stavropoulos A, Karring T. Guided tissue regeneration combined with a deproteinized bovine bone mineral (Bio-Oss) in the treatment of intrabony periodontal defects: 6-year results from a randomized-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010 Feb;37(2):200-10.
283. Jung RE, Fenner N, Hämmerle CHF, Zitzmann NU. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clinical Oral Implants Research*. 2013 Oct;24(10):1065-73.
284. Orsini G, Traini T, Scarano A, Degidi M, Perrotti V, Piccirilli M, et al. Maxillary sinus augmentation with Bio-Oss® particles: A light, scanning, and transmission electron microscopy study in man. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2005 Jul;74B(1):448-57.
285. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft: a systematic review: Maxillary sinus floor augmentation. *Clinical Oral Implants Research*. 2012 Mar;23(3):263-73.
286. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A, Terheyden H, Holmstrup P. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft in animals: a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012 Jan;41(1):114-20.
287. Tadjedin ES, De Lange GL, Bronckers ALJ, Lyaruu DM, Burger EH. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss®) as bone substitute for sinus floor elevation. *Journal of clinical Periodontology*. 2003;30(3):261-70.
288. Smeets R, Grosjean MB, Jelitte G, Heiland M, Kasaj A, Riediger D, et al. [Hydroxyapatite bone substitute (Ostim) in sinus floor elevation. Maxillary sinus floor augmentation: bone regeneration by means of a nanocrystalline in-phase hydroxyapatite (Ostim)]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2008;118(3):203-12.
289. Traini T, Piattelli A, Caputi S, Degidi M, Mangano C, Scarano A, et al. Regeneration of human bone using different bone substitute biomaterials. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015 Feb;17(1):150-62.

290. Galindo-Moreno P, Hernández-Cortés P, Mesa F, Carranza N, Juodzbalys G, Aguilar M, et al. Slow Resorption of Anorganic Bovine Bone by Osteoclasts in Maxillary Sinus Augmentation: Slow ABB Resorption Induced by Osteoclasts. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2013 Dec;15(6):858-66.
291. Hallman M, Sennerby L, Lundgren S. A clinical and histologic evaluation of implant integration in the posterior maxilla after sinus floor augmentation with autogenous bone, bovine hydroxyapatite, or a 20:80 mixture. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002 Oct;17(5):635-43.
292. Milthorpe BK. Xenografts for tendon and ligament repair. *Biomaterials*. 1994 Aug;15(10):745-52.
293. Aghaloo TL, Moy PK. Which hard tissue augmentation techniques are the most successful in furnishing bony support for implant placement? *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2007;22 Suppl:49-70.
294. Galindo-Moreno P, Hernández-Cortés P, Aneiros-Fernández J, Camara M, Mesa F, Wallace S, et al. Morphological evidences of Bio-Oss colonization by CD44-positive cells. *Clinical Oral Implants Research*. 2014 Mar;25(3):366-71.
295. Cohen RE, Mullarky RH, Noble B, Comeau RL, Neiders ME. Phenotypic characterization of mononuclear cells following anorganic bovine bone implantation in rats. *J Periodontol*. 1994 Nov;65(11):1008-15.
296. Misch CE, Dietsch F. How to select, use bone substitute materials in conjunction with root-form implants. *Dent Implantol Update*. 1993 Dec;4(12):93-7.
297. Valdrè G, Mongiorgi R, Ferrieri P, Corvo G, Cattaneo V, Tartaro GP. [Scanning electron microscopy (SEM) and microanalysis (EDS) applied to the study of biomaterials for dental use. 6]. *Minerva Stomatol*. 1995 Feb;44(1-2):55-68.
298. Hämmerle CH, Olah AJ, Schmid J, Flückiger L, Gogolewski S, Winkler JR, et al. The biological effect of natural bone mineral on bone neoformation on the rabbit skull. *Clin Oral Implants Res*. 1997 Jun;8(3):198-207.
299. Rodriguez A, Anastassov GE, Lee H, Buchbinder D, Wettan H. Maxillary sinus augmentation with deproteinated bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb;61(2):157-63.
300. Misch CE. Contemporary implant dentistry [Internet]. St. Louis: Mosby Elsevier; 2008 [cited 2015 Jun 16]. Available from: <http://catalog.hathitrust.org/api/volumes/oclc/190612134.html>
301. Benezra Rosen V, Hobbs LW, Spector M. The ultrastructure of anorganic bovine bone and selected synthetic hydroxyapatites used as bone graft substitute materials. *Biomaterials*. 2002;23(3):921-8.
302. Merckx MA, Maltha JC, van't Hoff M, Kuijpers-Jagtman AM, Freihofer HP. Tooth eruption through autogenous and xenogenous bone transplants: a histological and radiographic evaluation in beagle dogs. *J Craniomaxillofac Surg*. 1997 Aug;25(4):212-9.
303. Schlegel KA, Fichtner G, Schultze-Mosgau S, Wiltfang J. Histologic findings in sinus augmentation with autogenous bone chips versus a bovine bone substitute. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003 Feb;18(1):53-8.
304. Duda M, Pajak J. The issue of bioresorption of the Bio-Oss xenogeneic bone substitute in bone defects. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med*. 2004;59(1):269-77.
305. Skoglund A, Hising P, Young C. A clinical and histologic examination in humans of the osseous response to implanted natural bone mineral. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997 Apr;12(2):194-9.
306. Klinge B, Alberius P, Isaksson S, Jönsson J. Osseous response to implanted natural bone mineral and synthetic hydroxyapatite ceramic in the repair of experimental skull bone defects. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992 Mar;50(3):241-9.
307. Araújo MG, Carmagnola D, Berglundh T, Thilander B, Lindhe J. Orthodontic movement in bone defects augmented with Bio-Oss. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2001 Jan;28(1):73-80.
308. Lu JX, Gallur A, Flautre B, Anselme K, Descamps M, Thierry B, et al. Comparative study of tissue reactions to calcium phosphate ceramics among cancellous, cortical, and medullar bone sites in rabbits. *J Biomed Mater Res*. 1998 Dec 5;42(3):357-67.
309. Su-Gwan K, Hak-Kyun K, Sung-Chul L. Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris, and a bone xenograft (Bio-Oss®) for bone regeneration in rats. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2001 Oct;29(5):282-8.
310. Felice P, Marchetti C, Iezzi G, Piattelli A, Worthington H, Pellegrino G, et al. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional bloc grafts: bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone. Clinical and histological results up to one year after loading from a randomized-controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Dec;20(12):1386-93.
311. Simion M, Rocchietta I, Kim D, Nevins M, Fiorellini J. Vertical ridge augmentation by means of deproteinized bovine bone block and recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a dog model. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2006 Oct;26(5):415-23.

312. Simion M, Nevins M, Rocchietta I, Fontana F, Maschera E, Schupbach P, et al. Vertical ridge augmentation using an equine block infused with recombinant human platelet-derived growth factor-BB: a histologic study in a canine model. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2009 Jun;29(3):245-55.
313. Elsinger EC, Leal L. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes. *J Foot Ankle Surg*. 1996 Oct;35(5):396-9.
314. Rodarti L. Pro Osteon® 500 R - FDA 510(k) Premarket Notification.
315. Sartoris DJ, Gershuni DH, Akeson WH, Holmes RE, Resnick D. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes: preliminary report of radiographic evaluation. *Radiology*. 1986 Apr;159(1):133-7.
316. Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg*. 2001 Jun;71(6):354-61.
317. Puvaneswary S, Raghavendran HRB, Ibrahim NS, Murali MR, Merican AM, Kamarul T. A Comparative Study on Morphochemical Properties and Osteogenic Cell Differentiation within Bone Graft and Coral Graft Culture Systems. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(12):1608-14.
318. Zhang Z, Dwairy M, Bennett S. Brief Report : Pro Osteon For Bone Healing - Evidence Based Review. Wellington, New-Zealand: Evidence Based Healthcare Advisory Group; 2003 Feb.
319. Ravaglioli A, Krajewski A. *Bioceramics Materials · Properties · Applications*. Dordrecht: Springer Netherlands; 1992.
320. HAS. *Substituts synthétiques de l'os - Avis de la CNEDiMTS*.
321. Hulbert SF, Hench LL, Forbers D, Bowman LS. History of bioceramics. *Ceramics International*. 1982 Oct;8(4):131-40.
322. Hench LL, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee TK. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1971 Nov;5(6):117-41.
323. Cini L, Sandrolini S, Paltrinieri M, Pizzoferrato A, Trentani C. [Bioceramic materials for replacement purposes. Preliminary note]. *Chir Organi Mov*. 1972;60(4):423-30.
324. Garrington GE, Lightbody PM. Bioceramics and dentistry. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1972 Jan;6(1):333-43.
325. Blakeslee KC, Condrate RA. Vibrational Spectra of Hydrothermally Prepared Hydroxyapatites. *Journal of the American Ceramic Society*. 1971 Nov;54(11):559-63.
326. Osborn JF, Newesely H. The material science of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials*. 1980;1(2):108-11.
327. LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Feb;(395):81-98.
328. LeGeros RZ. Biodegradation and bioresorption of calcium phosphate ceramics. *Clin Mater*. 1993;14(1):65-88.
329. Gisep A. Research on ceramic bone substitutes: current status. *Injury*. 2002 Aug;33 Suppl 2:B88-92.
330. Obadia L, Triaud F, Dupas C, Pilet P, Lamy B, Bouler JM, et al. Étude comparative des caractéristiques physicochimiques de substituts osseux phosphocalciques. *ITBM-RBM*. 2005 Oct;26(5-6):312-8.
331. Langstaff S, Sayer M, Smith TJ, Pugh SM. Resorbable bioceramics based on stabilized calcium phosphates. Part II: evaluation of biological response. *Biomaterials*. 2001 Jan;22(2):135-50.
332. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *J Mater Sci Mater Med*. 2003 Mar;14(3):195-200.
333. Best S, Porter A, Thian E, Huang J. Bioceramics: past, present and for the future. *Journal of the European Ceramic Society*. 2008;28(7):1319-27.
334. De Groot K. Bioceramics consisting of calcium phosphate salts. *Biomaterials*. 1980 Jan;1(1):47-50.
335. Hench LL. The future of bioactive ceramics. *J Mater Sci Mater Med*. 2015 Feb;26(2):86.
336. Chouteau J, Bignon A, Chavassieux P, Chevalier J, Melin M, Fantozzi G, et al. Culture cellulaire d'ostéoblastes et de fibroblastes sur substituts osseux poreux en phosphate de calcium. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2003 Feb;89(1):44-52.
337. Roy DM, Linnehan SK. Hydroxyapatite formed from Coral Skeletal Carbonate by Hydrothermal Exchange. *Nature*. 1974 Jan 25;247(5438):220-2.
338. LeGeros RZ, LeGeros JP. Calcium Phosphate Bioceramics: Past, Present and Future. *Key Engineering Materials*. 2003;240-242:3-10.
339. Beaman FD, Bancroft LW, Peterson JJ, Kransdorf MJ. Bone Graft Materials and Synthetic Substitutes. *Radiologic Clinics of North America*. 2006 May;44(3):451-61.
340. Carson JS, Bostrom MPG. Synthetic bone scaffolds and fracture repair. *Injury*. 2007 Mar;38(1):S33-7.
341. Alkhraisat MH, Rueda C, Jerez LB, Tamimi Mariño F, Torres J, Gbureck U, et al. Effect of silica gel on the cohesion, properties and biological performance of brushite cement. *Acta Biomater*. 2010 Jan;6(1):257-65.
342. Blom AW, Cunningham JL, Hughes G, Lawes TJ, Smith N, Blunn G, et al. The compatibility of ceramic bone graft substitutes as allograft

- extenders for use in impaction grafting of the femur. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Mar;87(3):421-5.
343. Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 Jun;(207):290-305.
344. Lowenstam HA, Weiner S. On biomineralization. New York: Oxford University Press; 1989. 324 p.
345. Weiner S, Wagner HD. THE MATERIAL BONE: Structure-Mechanical Function Relations. Annual Review of Materials Science. 1998 Aug;28(1):271-98.
346. LeGeros RZ. Calcium phosphates in oral biology and medicine. *Monogr Oral Sci.* 1991;15:1-201.
347. Weiner S, Dove PM. An overview of biomineralization processes and the problem of the vital effect. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry.* 2003;54(1):1-29.
348. Weiner S, Traub W, Wagner HD. Lamellar bone: structure-function relations. *J Struct Biol.* 1999 Jun 30;126(3):241-55.
349. Pilliar RM, Filiaggi MJ, Wells JD, Grynblas MD, Kandel RA. Porous calcium polyphosphate scaffolds for bone substitute applications -- in vitro characterization. *Biomaterials.* 2001 May;22(9):963-72.
350. Ducheyne P, Qiu Q. Bioactive ceramics: the effect of surface reactivity on bone formation and bone cell function. *Biomaterials.* 1999 Dec;20(23-24):2287-303.
351. Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science.* 2002 Feb 8;295(5557):1014-7.
352. Ripamonti U, Klar RM. Regenerative frontiers in craniofacial reconstruction: grand challenges and opportunities for the mammalian transforming growth factor- β proteins. *Front Physiol.* 2010;1:143.
353. Dorozhkin SV. Calcium orthophosphate cements for biomedical application. *Journal of Materials Science.* 2008 May;43(9):3028-57.
354. Dorozhkin SV. Biocomposites and hybrid biomaterials based on calcium orthophosphates. *Biomater.* 2011 Sep;1(1):3-56.
355. Dorozhkin SV. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates. *Acta Biomaterialia.* 2012 Mar;8(3):963-77.
356. Jarcho M. Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop Relat Res.* 1981 Jun;(157):259-78.
357. Aoki H, Kato K, Ebihara M, Inoue M. [Studies on the application of apatite to dental materials. (I) -- Apatite ceramics-- (author's transl)]. *Shika Rikogaku Zasshi.* 1976 Sep;17(39):200-5.
358. Hing KA, Best SM, Bonfield W. Characterization of porous hydroxyapatite. *J Mater Sci Mater Med.* 1999 Mar;10(3):135-45.
359. Harris WH. The Problem Is Osteolysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* [Internet]. 1995;311. Available from: http://journals.lww.com/corr/Fulltext/1995/02000/The_Problem_Is_Osteolysis_5.aspx
360. Periophil Biphasic - FDA 510(k) Premarket Notification. K092788.
361. Bioactys - FDA 510(k) Premarket Notification. K082286.
362. Bone Plus BCP - FDA 510(k) Premarket Notification. K090950.
363. Mastergraft Putty - FDA 510(k) Premarket Notification. K081784.
364. Mastergraft Putty - FDA 510(k) Premarket Notification. K140374.
365. MBCP+ - FDA 510(k) Premarket Notification. K093122.
366. MBCP - FDA 510(k) Premarket Notification. K051885.
367. MBCP - FDA 510(k) Premarket Notification. K060732.
368. OsSatura Dental - FDA 510(k) Premarket Notification. K042706.
369. Osteon - FDA 510(k) Premarket Notification. K062834.
370. Osteon II - FDA 510(k) Premarket Notification. K112716.
371. Osteon/Osteon Sinus/Osteon Lifting - FDA 510(k) Premarket Notification. K102015.
372. ReproBone - FDA 510(k) Premarket Notification. K103820.
373. Straumann Granules - FDA 510(k) Premarket Notification. K040646.
374. Lee JH, Ryu MY, Baek H-R, Lee KM, Seo J-H, Lee H-K. Fabrication and Evaluation of Porous Beta-Tricalcium Phosphate/Hydroxyapatite (60/40) Composite as a Bone Graft Extender Using Rat Calvarial Bone Defect Model. *The Scientific World Journal.* 2013;2013:1-9.
375. Muzzarelli RA, Biagini G, Bellardini M, Simonelli L, Castaldini C, Fratto G. Osteoconduction exerted by methylpyrrolidinone chitosan used in dental surgery. *Biomaterials.* 1993;14(1):39-43.
376. Canal C, Ginebra MP. Fibre-reinforced calcium phosphate cements: a review. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2011 Nov;4(8):1658-71.
377. Perez RA, Kim H-W, Ginebra M-P. Polymeric additives to enhance the functional properties of calcium phosphate cements. *Journal of Tissue Engineering* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2015 Jun 19];3(1). Available from: <http://tej.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/2041731412439555>

378. Dos Santos LA, de Oliveira LC, da Silva Rigo EC, Carrodéguas RG, Boschi AO, Fonseca de Arruda AC. Fiber reinforced calcium phosphate cement. *Artif Organs*. 2000 Mar;24(3):212–6.
379. Callister WD, Rethwisch DG. *Fundamentals of materials science and engineering: an integrated approach*. John Wiley & Sons; 2012.
380. Krüger R, Groll J. Fiber reinforced calcium phosphate cements – On the way to degradable load bearing bone substitutes? *Biomaterials*. 2012 Sep;33(25):5887–900.
381. Bohner M, Baroud G. Injectability of calcium phosphate pastes. *Biomaterials*. 2005 May;26(13):1553–63.
382. Habib M, Baroud G, Gitzhofer F, Bohner M. Mechanisms underlying the limited injectability of hydraulic calcium phosphate paste. *Acta Biomater*. 2008 Sep;4(5):1465–71.
383. Habib M, Baroud G, Gitzhofer F, Bohner M. Mechanisms underlying the limited injectability of hydraulic calcium phosphate paste. Part II: particle separation study. *Acta Biomater*. 2010 Jan;6(1):250–6.
384. Chow LC. *Calcium Phosphate Cements: Chemistry, Properties, and Applications*. MRS Proceedings [Internet]. 1999 Jan [cited 2015 Jun 19];599. Available from: http://journals.cambridge.org/abstract_S1946427400204557
385. Link DP, van den Dolder J, van den Beucken JJ, Wolke JG, Mikos AG, Jansen JA. Bone response and mechanical strength of rabbit femoral defects filled with injectable CaP cements containing TGF-beta 1 loaded gelatin microparticles. *Biomaterials*. 2008 Feb;29(6):675–82.
386. Larsson S, Hannink G. Injectable bone-graft substitutes: Current products, their characteristics and indications, and new developments. *Injury*. 2011 Sep;42:S30–4.
387. Von Rechenberg B, Génot OR, Nuss K, Galuppo L, Fulmer M, Jacobson E, et al. Evaluation of four biodegradable, injectable bone cements in an experimental drill hole model in sheep. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013 Sep;85(1):130–8.
388. Komath M, Varma HK. Fully injectable calcium phosphate cement—a promise to dentistry. *Indian J Dent Res*. 2004 Sep;15(3):89–95.
389. Brown WE, Chow LC. Dental restorative cement pastes. 1985 May 21; Available from: <http://www.google.com/patents/US4518430>
390. Tamai N, Myoui A, Tomita T, Nakase T, Tanaka J, Ochi T, et al. Novel hydroxyapatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo. *J Biomed Mater Res*. 2002 Jan;59(1):110–7.
391. Miranda P, Pajares A, Saiz E, Tomsia AP, Guiberteau F. Fracture modes under uniaxial compression in hydroxyapatite scaffolds fabricated by robocasting. *J Biomed Mater Res A*. 2007 Dec 1;83(3):646–55.
392. Miranda P, Pajares A, Saiz E, Tomsia AP, Guiberteau F. Mechanical properties of calcium phosphate scaffolds fabricated by robocasting. *J Biomed Mater Res A*. 2008 Apr;85(1):218–27.
393. Deville S, Saiz E, Nalla RK, Tomsia AP. Freezing as a path to build complex composites. *Science*. 2006 Jan 27;311(5760):515–8.
394. Simon JL, Roy TD, Parsons JR, Rekow ED, Thompson VP, Kemnitzer J, et al. Engineered cellular response to scaffold architecture in a rabbit trephine defect. *J Biomed Mater Res A*. 2003 Aug 1;66(2):275–82.
395. Matsunaga K, Murata H, Shitara K. Theoretical calculations of the thermodynamic stability of ionic substitutions in hydroxyapatite under an aqueous solution environment. *J Phys Condens Matter*. 2010 Sep 29;22(38):384210.
396. Kay MI, Young RA, Posner AS. Crystal Structure Of Hydroxyapatite. *Nature*. 1964 Dec 12;204:1050–2.
397. Kilian ., Wenisch S, Heiss C, Horas U, Dingeldein E, Schnettler R. Ostim®-Einfluss kombiniert mit autologen thrombozytären Wachstumsfaktoren auf die Knochendefektheilung in vivo. *BIOMaterialien* [Internet]. 2002 Jan [cited 2015 Mar 23];3(3-4). Available from: [http://www.degruyter.com/view/j/biomat.2002.3-3-4/biomat.2002.3-3-4.126.xml](http://www.degruyter.com/view/j/biomat.2002.3-3-4/biomat.2002.3-3-4.126/biomat.2002.3-3-4.126.xml)
398. Hamdan Alkhraisat M, Moseke C, Blanco L, Barralet JE, Lopez-Carbacos E, Gbureck U. Strontium modified biocements with zero order release kinetics. *Biomaterials*. 2008 Dec;29(35):4691–7.
399. Gosain AK, Riordan PA, Song L, Amarante MT, Kalantarian B, Nagy PG, et al. A 1-year study of osteoinduction in hydroxyapatite-derived biomaterials in an adult sheep model: part II. Bioengineering implants to optimize bone replacement in reconstruction of cranial defects. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Oct;114(5):1155–63; discussion 1164–5.
400. Rokidi SG, Koutsoukos PG. Crystal growth of calcium phosphates in the presence of strontium.
401. Roy M, Bose S. Osteoclastogenesis and osteoclastic resorption of tricalcium phosphate: Effect of strontium and magnesium doping. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2012;n/a – n/a.
402. Chaari K, Ayed FB, Bouaziz J, Bouzouita K. Elaboration and characterization of fluorapatite ceramic with controlled porosity. *Materials Chemistry and Physics*. 2009;113(1):219–26.

403. Hu Y, Shanjani Y, Toyserkani E, Grynypas M, Wang R, Pilliar R. Porous calcium polyphosphate bone substitutes: Additive manufacturing versus conventional gravity sinter processing—Effect on structure and mechanical properties: Porous CPP Bone Substitutes. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2014 Feb;102(2):274–83.
404. Laquerriere P, Grandjean-Laquerriere A, Jallot E, Nardin M, Frayssinet P, Nedelec J-M, et al. Influence des propriétés physicochimiques d'hydroxyapatites sur le comportement cellulaire. *ITBM-RBM*. 2005;26(3):200–5.
405. Woodard JR, Hilldore AJ, Lan SK, Park CJ, Morgan AW, Eurell JAC, et al. The mechanical properties and osteoconductivity of hydroxyapatite bone scaffolds with multi-scale porosity. *Biomaterials*. 2007 Jan;28(1):45–54.
406. Costantino PD, Friedman CD, Jones K, Chow LC, Sisson GA. Experimental hydroxyapatite cement cranioplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1992 Aug;90(2):174–85; discussion 186–91.
407. Byrd HS, Hobar PC, Shewmake K. Augmentation of the craniofacial skeleton with porous hydroxyapatite granules. *Plast Reconstr Surg*. 1993 Jan;91(1):15–22; discussion 23–6.
408. Bongros-HA - FDA 510(k) Premarket Notification. K090793.
409. Osbone DENTAL - FDA 510(k) Premarket Notification. K102872.
410. Apa Pore - FDA 510(k) Premarket Notification. K033722.
411. OsteoGraf/D-300 - FDA 510(k) Premarket Notification. K072052.
412. OsteoGraf/D-700 - FDA 510(k) Premarket Notification. K072056.
413. OsteoGraf/LD-300 - FDA 510(k) Premarket Notification. K072057.
414. OsteoGraf/N-300 - FDA 510(k) Premarket Notification. K071817.
415. OsteoGraf/N-300 - FDA 510(k) Premarket Notification. K981182.
416. OsteoGraf/N-700 - FDA 510(k) Premarket Notification. K072058.
417. OsteoGraf/N-700 - FDA 510(k) Premarket Notification. K981214.
418. Pore-Si Bone Graft Substitute - FDA 510(k) Premarket Notification. K040082.
419. SynOss Synthetic Bone Graft Material - FDA 510(k) Premarket Notification. K072397.
420. TheriRidge Block, Bone Graft Substitute - FDA 510(k) Premarket Notification. K023998.
421. Ishikawa K, Takagi S, Chow LC, Suzuki K. Reaction of calcium phosphate cements with different amounts of tetracalcium phosphate and dicalcium phosphate anhydrous. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1999 Sep 15;46(4):504–10.
422. Burstein FD, Cohen SR, Hudgins R, Boydston W, Simms C. The use of hydroxyapatite cement in secondary craniofacial reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Oct;104(5):1270–5.
423. Gosain AK, Song L, Riordan P, Amarante MT, Nagy PG, Wilson CR, et al. A 1-year study of osteoinduction in hydroxyapatite-derived biomaterials in an adult sheep model: part I. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Feb;109(2):619–30.
424. Gosain AK. Biomaterials in facial reconstruction. *Operative Techniques in Plastic and Reconstructive Surgery*. 2003 Feb;9(1):23–30.
425. Gosain AK. Biomaterials for Reconstruction of the Cranial Vault: Plastic and Reconstructive Surgery. 2005 Aug;116(2):663–6.
426. Gosain AK. Hydroxyapatite cement paste cranioplasty for the treatment of temporal hollowing after cranial vault remodeling in a growing child. *J Craniofac Surg*. 1997 Nov;8(6):506–11.
427. Friedman CD, Costantino PD, Takagi S, Chow LC. BoneSource hydroxyapatite cement: a novel biomaterial for craniofacial skeletal tissue engineering and reconstruction. *J Biomed Mater Res*. 1998;43(4):428–32.
428. Suetsugu Y, Tateishi T. Implants and biomaterials (hydroxyapatite). [cited 2014 Dec 7]; Available from: <http://www.aqb.jp/english/file/TheBasicsPart3-6.pdf>
429. Holmes RE, Roser SM. Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in alveolar ridge augmentation: a histometric study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987 Dec;16(6):718–28.
430. Holmes RE, Hagler HK. Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in cranial reconstruction: a histometric study. *Plast Reconstr Surg*. 1988 May;81(5):662–71.
431. Byrd HS, Hobar PC. Alloplastic nasal and perialar augmentation. *Clin Plast Surg*. 1996 Apr;23(2):315–26.
432. Yin X, Stott M, Rubio A. α - and β -tricalcium phosphate: A density functional study. *Physical Review B* [Internet]. 2003 Nov [cited 2014 Dec 23];68(20). Available from: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.68.205205>
433. Sakka S, Bouaziz J, Ben F. Mechanical Properties of Biomaterials Based on Calcium Phosphates and Bioinert Oxides for Applications in Biomedicine. In: Pignatello R, editor. *Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications* [Internet]. InTech; 2013 [cited 2015 Jun 19]. Available from:

- <http://www.intechopen.com/books/advances-in-biomaterials-science-and-biomedical-applications/mechanical-properties-of-biomaterials-based-on-calcium-phosphates-and-bioinert-oxides-for-applicatio>
434. Ayed FB, Chaari K, Bouaziz J, Bouzouita K. Frittage du phosphate tricalcique. *Comptes Rendus Physique*. 2006;7(7):825-35.
 435. Gutierrez M, Dias AG, Lopes MA, Hussain NS, Cabral AT, Almeida L, et al. Opening wedge high tibial osteotomy using 3D biomodelling Bonelike macroporous structures: case report. *J Mater Sci Mater Med*. 2007 Dec;18(12):2377-82.
 436. Gaasbeek RDA, Toonen HG, van Heerwaarden RJ, Buma P. Mechanism of bone incorporation of beta-TCP bone substitute in open wedge tibial osteotomy in patients. *Biomaterials*. 2005 Nov;26(33):6713-9.
 437. Walsh WR, Vizesi F, Michael D, Auld J, Langdown A, Oliver R, et al. Beta-TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model. *Biomaterials*. 2008 Jan;29(3):266-71.
 438. Blue Sky Bio TCP - FDA 510(k) Premarket Notification. K110198.
 439. Ceros TCP Granules - FDA 510(k) Premarket Notification. K101426.
 440. Medtronic Dental TCP - FDA 510(k) Premarket Notification. K092087.
 441. Periophil B-TCP - FDA 510(k) Premarket Notification. K093871.
 442. Synthes (USA) chronOS, B-TCP - FDA 510(k) Premarket Notification. K053022.
 443. Albee FH. STUDIES IN BONE GROWTH: TRIPLE CALCIUM PHOSPHATE AS A STIMULUS TO OSTEOGENESIS. *Ann Surg*. 1920 Jan;71(1):32-9.
 444. Carrodeguas RG, De Aza S. α -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications. *Acta Biomaterialia*. 2011 Oct;7(10):3536-46.
 445. Elliott JC. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates [Internet]. 1994 [cited 2015 Jun 22]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780445844815828>
 446. Kamitakahara M, Ohtsuki C, Oishi M, Ogata S, Miyazaki T, Tanihara M. Preparation of porous biphasic tricalcium phosphate and its in vivo behavior. *Key Engineering Materials*. 2005;b:281-6.
 447. Yamada M, Shiota M, Yamashita Y, Kasugai S. Histological and histomorphometrical comparative study of the degradation and osteoconductive characteristics of alpha- and beta-tricalcium phosphate in block grafts. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2007 Jul;82(1):139-48.
 448. Merten HA, Wiltfang J, Grohmann U, Hoenig JF. Intraindividual comparative animal study of alpha- and beta-tricalcium phosphate degradation in conjunction with simultaneous insertion of dental implants. *J Craniofac Surg*. 2001 Jan;12(1):59-68.
 449. Sallemi I, Bouaziz J, Ayed FB. Elaboration and characterization of bioceramic based on tricalcium phosphate and zirconia. *Int J Curr Eng Technol*. 2013;3(5):1691-700.
 450. Bouslama N, Ben Ayed F, Bouaziz J. Sintering and mechanical properties of tricalcium phosphate-fluorapatite composites. *Ceramics International*. 2009 Jul;35(5):1909-17.
 451. Bouslama N, Ben Ayed F, Bouaziz J. Mechanical properties of tricalcium phosphate-fluorapatite-alumina composites. *Physics Procedia*. 2009 Nov;2(3):1441-8.
 452. Bouslama N, Ben Ayed F, Bouaziz J. Effect of fluorapatite additive on densification and mechanical properties of tricalcium phosphate. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2010 Jan;3(1):2-13.
 453. Reid JW, Tuck L, Sayer M, Fargo K, Hendry JA. Synthesis and characterization of single-phase silicon-substituted alpha-tricalcium phosphate. *Biomaterials*. 2006 May;27(15):2916-25.
 454. Anuta DA, Richardson D. Biphasic hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate granules bound in polymerized methyl methacrylate: bone substitute studies. 1985. p. 62.
 455. Moore DC, Chapman MW, Manske DJ. Evaluation of a new biphasic calcium phosphate ceramic for use in grafting long bone diaphyseal defects. 1985. p. 160.
 456. Li Y, Weng W, Tam KC. Novel highly biodegradable biphasic tricalcium phosphates composed of alpha-tricalcium phosphate and beta-tricalcium phosphate. *Acta Biomater*. 2007 Mar;3(2):251-4.
 457. Li YB, Li DX, Weng WJ. Dissolution Behavior of Biphasic Tricalcium Phosphate Composite Powders Composed of α -Tricalcium Phosphate and β -Tricalcium Phosphate. *Key Engineering Materials*. 2008;368-372:1206-8.
 - Oishi M, Ohtsuki C, Kitamura M, Kamitakahara M, Ogata S, Miyazaki T. Fabrication and chemical durability of porous bodies consisting of biphasic tricalcium phosphates. *Phosphorus Res Bull*. 2004;(17):95-100.
 459. Wang RB, Weng WJ, Deng XL, Cheng K, Liu XG, Du PY, et al. Dissolution Behavior of Submicron Biphasic Tricalcium Phosphate Powders. *Key Engineering Materials*. 2006;309-311:223-6.
 460. Zou C, Cheng K, Weng W, Song C, Du P, Shen G, et al. Characterization and dissolution-precipitation behavior of biphasic tricalcium phosphate powders. *Journal of Alloys and Compounds*. 2011 Jun;509(24):6852-8.

461. Daculsi G, Weiss P, Bouler JM, Gauthier O, Millot F, Aguado E. Biphasic calcium phosphate/hydrosoluble polymer composites: a new concept for bone and dental substitution biomaterials. *Bone*. 1999 Aug;25(2 Suppl):59S – 61S.
462. Alam I, Asahina I, Ohmamiuda K, Enomoto S. Comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics impregnated with rhBMP-2 as bone substitutes. *J Biomed Mater Res*. 2001 Jan;54(1):129–38.
463. Daculsi G. Biphasic calcium phosphate granules concept for injectable and mouldable bone substitute. *Trans Tech Publ*; 2006. p. 9–13.
464. LeGeros RZ, Lin S, Rohanizadeh R, Mijares D, LeGeros JP. Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. *J Mater Sci Mater Med*. 2003 Mar;14(3):201–9.
465. Lecomte A, Gautier H, Bouler JM, Gouyette A, Pegon Y, Daculsi G, et al. Biphasic calcium phosphate: a comparative study of interconnected porosity in two ceramics. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2008 Jan;84(1):1–6.
466. Tancret F, Bouler J-M, Chamousset J, Minois L-M. Modelling the mechanical properties of microporous and macroporous biphasic calcium phosphate bioceramics. *Journal of the European Ceramic Society*. 2006 Jan;26(16):3647–56.
467. Sayer M, Stratilatov AD, Reid J, Calderin L, Stott MJ, Yin X, et al. Structure and composition of silicon-stabilized tricalcium phosphate. *Biomaterials*. 2003 Feb;24(3):369–82.
468. Yin X, Stott MJ. Theoretical insights into bone grafting silicon-stabilized alpha-tricalcium phosphate. *J Chem Phys*. 2005 Jan 8;122(2):024709.
469. Reid JW, Pietak A, Sayer M, Dunfield D, Smith TJN. Phase formation and evolution in the silicon substituted tricalcium phosphate/apatite system. *Biomaterials*. 2005 Jun;26(16):2887–97.
470. Yin X, Stott M. Surface and adsorption properties of α -tricalcium phosphate. *The Journal of chemical physics*. 2006;124(12):124701.
471. Ruan J, Zou J, Zhou J, Hu J. Porous hydroxyapatite-tricalcium phosphate bioceramics. *Powder metallurgy*. 2006;49(1):66–9.
472. Oudadesse H, Derrien AC, Mami M, Martin S, Cathelineau G, Yahia L. Aluminosilicates and biphasic HA-TCP composites: studies of properties for bony filling. *Biomed Mater*. 2007 Mar;2(1):S59–64.
473. Bae J-H, Kim Y-K, Kim S-G, Yun P-Y, Kim J-S. Sinus bone graft using new alloplastic bone graft material (Osteon)—II: clinical evaluation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010 Mar;109(3):e14–20.
474. Gouin F, Delecrin J, Passuti N, Touchais S, Poirier P, Bainvel JV. Comblement osseux par céramique phosphocalcique biphasée macroporeuse. A propos de 23 cas. *Rev Chir Orthop*. 1995;81:59–65.
475. Stein JM, Fickl S, Yekta SS, Hoischen U, Ocklenburg C, Smeets R. Clinical Evaluation of a Biphasic Calcium Composite Grafting Material in the Treatment of Human Periodontal Intrabony Defects: A 12-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2009 Nov;80(11):1774–82.
476. Wagner W, Wiltfang J, Pistner H, Yildirim M, Ploder B, Chapman M, et al. Bone formation with a biphasic calcium phosphate combined with fibrin sealant in maxillary sinus floor elevation for delayed dental implant. *Clinical Oral Implants Research*. 2012 Sep;23(9):1112–7.
477. Khairoun I, Magne D, Gauthier O, Bouler JM, Aguado E, Daculsi G, et al. In vitro characterization and in vivo properties of a carbonated apatite bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2002 Jun 15;60(4):633–42.
478. Ooms EM, Egglezos EA, Wolke JGC, Jansen JA. Soft-tissue response to injectable calcium phosphate cements. *Biomaterials*. 2003 Feb;24(5):749–57.
479. Rajesh JB, Nandakumar K, Varma HK, Komath M, others. Calcium phosphate cement as a “barrier-graft” for the treatment of human periodontal intraosseous defects. *Indian Journal of Dental Research*. 2009;20(4):471.
480. Afifi AM, Gordon CR, Pryor LS, Sweeney W, Papay FA, Zins JE. Calcium Phosphate Cements in Skull Reconstruction: A Meta-Analysis: Plastic and Reconstructive Surgery. 2010 Oct;126(4):1300–9.
481. HAS. Calcibon, substitut synthétique de l’os - Avis de la CNEDiMTS. 2013 Oct.
482. Mirtchi AA, Lemaître J, Munting E. Calcium phosphate cements: study of the beta-tricalcium phosphate--dicalcium phosphate--calcite cements. *Biomaterials*. 1990 Mar;11(2):83–8.
483. Tamimi F, Torres J, Gbureck U, Lopez-Cabarcos E, Bassett DC, Alkhraisat MH, et al. Craniofacial vertical bone augmentation: a comparison between 3D printed monolithic monetite blocks and autologous onlay grafts in the rabbit. *Biomaterials*. 2009 Oct;30(31):6318–26.
484. Drosos GI, Babourda E, Magnissalis EA, Giatromanolaki A, Kazakos K, Verettas DA. Mechanical characterization of bone graft substitute ceramic cements. *Injury*. 2012 Mar;43(3):266–71.
485. HAS. Nanostim, substitut synthétique de l’os - Avis de la CNEDiMTS. 2013 juin.
486. Shona Pek Y, Kurisawa M, Gao S, Chung JE, Ying JY. The development of a nanocrystalline apatite reinforced crosslinked hyaluronic acid–tyramine

- composite as an injectable bone cement. *Biomaterials*. 2009 Feb;30(5):822-8.
487. Ostim Bone Grafting Material - FDA 510(k) Premarket Notification. K030052.
488. NanoGen - FDA 510(k) Premarket Notification. K102208.
489. Tay BK, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthop Clin North Am*. 1999 Oct;30(4):615-23.
490. Peltier LF, Bickel EY, Lillo R, Thein MS. The use of plaster of paris to fill defects in bone. *Ann Surg*. 1957 Jul;146(1):61-9.
491. Pecora G, Baek SH, Rethnam S, Kim S. Barrier membrane techniques in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am*. 1997 Jul;41(3):585-602.
492. Elkins AD, Jones LP. The effects of plaster of Paris and autogenous cancellous bone on the healing of cortical defects in the femurs of dogs. *Vet Surg*. 1988 Apr;17(2):71-6.
493. De Leonardis D, Pecora GE. Prospective study on the augmentation of the maxillary sinus with calcium sulfate: histological results. *J Periodontol*. 2000 Jun;71(6):940-7.
494. De Leonardis D, Pecora GE. Augmentation of the maxillary sinus with calcium sulfate: one-year clinical report from a prospective longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999 Dec;14(6):869-78.
495. Couri CJ, Maze GI, Hinkson DW, Collins BH, Dawson DV. Medical grade calcium sulfate hemihydrate versus expanded polytetrafluoroethylene in the treatment of mandibular class II furcations. *J Periodontol*. 2002 Nov;73(11):1352-9.
496. Chogle S, Mickel AK. An in vitro evaluation of the antibacterial properties of barriers used in guided tissue regeneration. *J Endod*. 2003 Jan;29(1):1-3.
497. Coetzee AS. Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate. *Arch Otolaryngol*. 1980 Jul;106(7):405-9.
498. Paolantonio M, Perinetti G, Dolci M, Perfetti G, Tetè S, Sammartino G, et al. Surgical Treatment of Periodontal Intrabony Defects With Calcium Sulfate Implant and Barrier Versus Collagen Barrier or Open Flap Debridement Alone: A 12-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2008 Oct;79(10):1886-93.
499. Gitelis S, Piasecki P, Turner T, Haggard W, Charters J, Urban R. Use of a calcium sulfate-based bone graft substitute for benign bone lesions. *Orthopedics*. 2001 Feb;24(2):162-6.
500. 3I Calcum Sulfate Bone Cement - FDA 510(k) Premarket Notification. K012047.
501. ACE SurgicalPlaster Calcium Sulfate Hemihydrate - FDA 510(k) Premarket Notification.
502. Lee GH, Khoury JG, Bell J-E, Buckwalter JA. Adverse reactions to OsteoSet bone graft substitute, the incidence in a consecutive series. *Iowa Orthop J*. 2002;22:35-8.
503. Robinson D, Alk D, Sandbank J, Farber R, Halperin N. Inflammatory reactions associated with a calcium sulfate bone substitute. *Ann Transplant*. 1999;4(3-4):91-7.
504. Sato S, Koshino T, Saito T. Osteogenic response of rabbit tibia to hydroxyapatite particle-Plaster of Paris mixture. *Biomaterials*. 1998 Oct;19(20):1895-900.
505. Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT. The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: results of a multicenter trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Jan;(382):42-50.
506. Muster D. Biomateriaux en chirurgie orale et maxillofaciale (II). 2012 Oct;7(5).
507. Höland W, Beall GH. Glass-ceramic technology. Hoboken, N.J: Wiley; 2012.
508. Hench LL, Clark AE, Schaaque HF. Effects of microstructure on the radiation stability of amorphous semiconductors. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 1972 Jun;8-10:837-43.
509. Piotrowski G, Hench LL, Allen WC, Miller GJ. Mechanical studies of the bone bioglass interfacial bond. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1975 Jul;9(4):47-61.
510. Välimäki VV, Aro HT. Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. *Scand J Surg*. 2006;95(2):95-102.
511. Livingston T, Ducheyne P, Garino J. In vivo evaluation of a bioactive scaffold for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res*. 2002 Oct;62(1):1-13.
512. el-Ghannam A, Ducheyne P, Shapiro IM. Bioactive material template for in vitro synthesis of bone. *J Biomed Mater Res*. 1995 Mar;29(3):359-70.
513. Xynos ID, Hukkanen MV, Batten JJ, BATTERY LD, Hench LL, Polak JM. Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation In vitro: implications and applications for bone tissue engineering. *Calcif Tissue Int*. 2000 Oct;67(4):321-9.
514. Xynos ID, Edgar AJ, BATTERY LD, Hench LL, Polak JM. Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass 45S5 dissolution. *J Biomed Mater Res*. 2001 May;55(2):151-7.
515. Xynos ID, Edgar AJ, BATTERY LD, Hench LL, Polak JM. Ionic products of bioactive glass dissolution increase proliferation of human osteoblasts and induce insulin-like growth factor II mRNA

- expression and protein synthesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Sep 24;276(2):461-5.
516. Yuan H, de Bruijn JD, Zhang X, van Blitterswijk CA, de Groot K. Bone induction by porous glass ceramic made from Bioglass (45S5). *J Biomed Mater Res.* 2001 May 1;58(3):270-6.
517. Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, Iwaki H, Hench LL, Wilson J, et al. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Jan;(334):316-25.
518. Nicolodi L, Sjölander E, Olsson K. Biocompatible Ceramics-An Overview of Applications and Novel Materials. Course 2B1750-Smart Electronic Materials. 2004;
519. Jones JR, Sepulveda P, Hench LL. Dose-dependent behavior of bioactive glass dissolution. *J Biomed Mater Res.* 2001;58(6):720-6.
520. Krajewski A, Ravaglioli A. Interpretation of difficulties in the initial adhesion of bio-active glasses to bone. *Biomaterials.* 1988 Sep;9(5):449-53.
521. Gross U, Brandes J, Strunz V, Bab I, Sela J. The ultrastructure of the interface between a glass ceramic and bone. *J Biomed Mater Res.* 1981 May;15(3):291-305.
522. Kitsugi T, Yamamuro T, Kokubo T. Bonding behavior of a glass-ceramic containing apatite and wollastonite in segmental replacement of the rabbit tibia under load-bearing conditions. *J Bone Joint Surg Am.* 1989 Feb;71(2):264-72.
523. Hench LL, West JK. Biological applications of bioactive glasses. *Life Chemistry Reports.* 1996;13(3):187-241.
524. Ducheyne P, el-Ghannam A, Shapiro I. Effect of bioactive glass templates on osteoblast proliferation and in vitro synthesis of bone-like tissue. *J Cell Biochem.* 1994 Oct;56(2):162-7.
525. Price N, Bendall SP, Frondoza C, Jinnah RH, Hungerford DS. Human osteoblast-like cells (MG63) proliferate on a bioactive glass surface. *J Biomed Mater Res.* 1997 Dec 5;37(3):394-400.
526. Pereira MM, Clark AE, Hench LL. Calcium phosphate formation on sol-gel-derived bioactive glasses in vitro. *J Biomed Mater Res.* 1994 Jun;28(6):693-8.
527. Sepulveda P, Jones JR, Hench LL. Characterization of melt-derived 45S5 and sol-gel-derived 58S bioactive glasses. *J Biomed Mater Res.* 2001;58(6):734-40.
528. Amato MM, Blaydon SM, Scribbick FWJ, Belden CJ, Shore JW, Neuhaus RW, et al. Use of Bioglass for Orbital Volume Augmentation in Enophthalmos: A Rabbit Model (*Oryctolagus Cuniculus*). *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery [Internet].* 2003;19(6). Available from: <http://journals.lww.com/op->rs/Fulltext/2003/11000/Use_of_Bioglass_for_Orbital_Volume_Augmentation_in.7.aspx
- Stanley HR, Hall MB, Clark AE, King CJ, Hench LL, Berte JJ. Using 45S5 bioglass cones as endosseous ridge maintenance implants to prevent alveolar ridge resorption: a 5-year evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997 Feb;12(1):95-105.
530. Gatti AM, Simonetti LA, Monari E, Guidi S, Greenspan D. Bone augmentation with bioactive glass in three cases of dental implant placement. *J Biomater Appl.* 2006 Apr;20(4):325-39.
531. Froum SJ, Weinberg MA, Tarnow D. Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study. *J Periodontol.* 1998 Jun;69(6):698-709.
532. Lovelace TB, Mellonig JT, Meffert RM, Jones AA, Nummikoski PV, Cochran DL. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 1998 Sep;69(9):1027-35.
533. Weinreb M, Nemcovsky CE, Ribeiro FS, Pontes AEF, Zuza EP, da Silva VC, et al. Position Paper: Periodontal Regeneration. *Journal of periodontology.* 2005;76(9):1601-22.
534. Yun-Zhi F, Wang Y-C, Tan Y-N, Yong L, Xian Q-J, Sheng X-X. Bioactivity of mica/apatite glass ceramics. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China.* 2007;17(4):828-31.
535. Carmagnola D, Abati S, Celestino S, Chiapasco M, Bosshardt D, Lang NP. Oral implants placed in bone defects treated with Bio-Oss®, Ostim®-Paste or PerioGlas: an experimental study in the rabbit tibiae. *Clinical oral implants research.* 2008;19(12):1246-53.
536. Zamet J, Darbar U, Griffiths G, Bulman J, Brägger U, Bürgin W, et al. Particulate bioglass® as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of clinical periodontology.* 1997;24(6):410-8.
537. Santos FA, Pochapski MT, Martins MC, Zenóbio EG, Spolidoro LC, Marcantonio E. Comparison of biomaterial implants in the dental socket: histological analysis in dogs. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010 Mar;12(1):18-25.
538. Sun F, Zhou H, Lee J. Various preparation methods of highly porous hydroxyapatite/polymer nanoscale biocomposites for bone regeneration. *Acta Biomaterialia.* 2011 Nov;7(11):3813-28.
539. Lv Q, Deng M, Ulery BD, Nair LS, Laurencin CT. Nano-ceramic Composite Scaffolds for Bioreactor-based Bone Engineering. *Clinical Orthopaedics and Related Research®.* 2013 Aug;471(8):2422-33.
540. Otsuka M, Nakagawa H, Otsuka K, Ito A, Higuchi WI. Effect of geometrical structure on the in vivo quality change of a three-dimensionally perforated porous bone cell scaffold made of apatite/collagen

- composite. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2013 Feb;101B(2):338–45.
541. Bongio M, van den Beucken JJJP, Leeuwenburgh SCG, Jansen JA. Development of bone substitute materials: from “biocompatible” to “instructive.” *Journal of Materials Chemistry*. 2010;20(40):8747.
542. Les matériaux de substitution osseuse [Commission des dispositifs médicaux de l'association dentaire française]. Paris: Association dentaire française; 2005.
543. Venugopal JR, Giri Dev VR, Senthilram T, Sathiskumar D, Gupta D, Ramakrishna S. Osteoblast mineralization with composite nanofibrous substrate for bone tissue regeneration. *Cell Biol Int*. 2011 Jan;35(1):73–80.
544. Mishra R, Kumar A. Inorganic/organic biocomposite cryogels for regeneration of bony tissues. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2011;22(16):2107–26.
545. Barber FA, Dockery WD, Hrnack SA. Long-term degradation of a poly-lactide co-glycolide/ β -tricalcium phosphate biocomposite interference screw. *Arthroscopy*. 2011 May;27(5):637–43.
546. Agapov II, Moisenovich MM, Druzhinina TV, Kamenchuk YA, Trofimov KV, Vasilyeva TV, et al. Biocomposite scaffolds containing regenerated silk fibroin and nanohydroxyapatite for bone tissue regeneration. *Dokl Biochem Biophys*. 2011 Oct;440:228–30.
547. Li H, Gong M, Yang A, Ma J, Li X, Yan Y. Degradable biocomposite of nano calcium-deficient hydroxyapatite-multi(amino acid) copolymer. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1287–95.
548. Choi MO, Kim Y-J. Fabrication of gelatin/calcium phosphate composite nanofibrous membranes by biomimetic mineralization. *Int J Biol Macromol*. 2012 Jun 1;50(5):1188–94.
549. Page JM, Prieto EM, Dumas JE, Zienkiewicz KJ, Wenke JC, Brown-Baer P, et al. Biocompatibility and chemical reaction kinetics of injectable, settable polyurethane/allograft bone biocomposites. *Acta Biomater*. 2012 Dec;8(12):4405–16.
550. Barber FA, Hrnack SA. Poly L-lactide co-glycolide/ β -tricalcium phosphate interference screw fixation for bone-patellar tendon bone anterior cruciate ligament reconstruction. *J Knee Surg*. 2013 Dec;26(6):423–8.
551. Sowjanya JA, Singh J, Mohita T, Sarvanan S, Moorthi A, Srinivasan N, et al. Biocomposite scaffolds containing chitosan/alginate/nano-silica for bone tissue engineering. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013 Sep 1;109:294–300.
552. Bellucci D, Sola A, Gazzarri M, Chiellini F, Cannillo V. A new hydroxyapatite-based biocomposite for bone replacement. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013 Apr 1;33(3):1091–101.
553. Yang Y-L, Chang C-H, Huang C-C, Kao WM-W, Liu W-C, Liu H-W. Osteogenic activity of nanonized pearl powder/poly (lactide-co-glycolide) composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1):979–85.
554. Luneva SN, Talashova IA, Osipova EV, Nakoskin AN, Emanov AA. Effects of composition of biocomposite materials implanted into hole defects of the metaphysis on the reparative regeneration and mineralization of bone tissue. *Bull Exp Biol Med*. 2013 Dec;156(2):285–9.
555. Ramier J, Grande D, Boudierlique T, Stoilova O, Manolova N, Rashkov I, et al. From design of bio-based biocomposite electrospun scaffolds to osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal cells. *J Mater Sci Mater Med*. 2014 Jun;25(6):1563–75.
556. Ribeiro N, Sousa SR, van Blitterswijk CA, Moroni L, Monteiro FJ. A biocomposite of collagen nanofibers and nanohydroxyapatite for bone regeneration. *Biofabrication*. 2014 Sep;6(3):035015.
557. Chen G, Lv Y, Dong C, Yang L. Effect of internal structure of collagen/hydroxyapatite scaffold on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2015;10(2):99–108.
558. Xu A, Liu X, Gao X, Deng F, Deng Y, Wei S. Enhancement of osteogenesis on micro/nano-topographical carbon fiber-reinforced polyetheretherketone-nanohydroxyapatite biocomposite. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015 Mar;48:592–8.
559. Russmueller G, Moser D, Spassova E, Plasenzotti R, Poeschl PW, Seemann R, et al. Tricalcium phosphate-based biocomposites for mandibular bone regeneration-A histological study in sheep. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Jun;43(5):696–704.
560. Amaral M, Lopes MA, Silva RF, Santos JD. Densification route and mechanical properties of Si₃N₄-bioglass biocomposites. *Biomaterials*. 2002 Feb;23(3):857–62.
561. Lee JH, Jang HL, Lee KM, Baek H-R, Jin K, Hong KS, et al. In vitro and in vivo evaluation of the bioactivity of hydroxyapatite-coated polyetheretherketone biocomposites created by cold spray technology. *Acta Biomater*. 2013 Apr;9(4):6177–87.
562. Wang L, He S, Wu X, Liang S, Mu Z, Wei J, et al. Polyetheretherketone/nano-fluorohydroxyapatite composite with antimicrobial activity and osseointegration properties. *Biomaterials*. 2014 Aug;35(25):6758–75.
563. Essien ER, Adams LA, Shaibu RO, Olasupo IA, Oki A. Economic route to sodium-containing silicate

- bioactive glass scaffold. *Open Journal of Regenerative Medicine*. 2012;01(03):33-40.
564. Vitale-Brovarone C, Ciapetti G, Leonardi E, Baldini N, Bretcanu O, Verné E, et al. Resorbable glass-ceramic phosphate-based scaffolds for bone tissue engineering: synthesis, properties, and in vitro effects on human marrow stromal cells. *J Biomater Appl*. 2011 Nov;26(4):465-89.
565. Stiller M, Kluk E, Bohner M, Lopez-Heredia MA, Müller-Mai C, Knabe C. Performance of β -tricalcium phosphate granules and putty, bone grafting materials after bilateral sinus floor augmentation in humans. *Biomaterials*. 2014 Mar;35(10):3154-63.
566. Yu L, Ding J. Injectable hydrogels as unique biomedical materials. *Chem Soc Rev*. 2008 Aug;37(8):1473-81.
567. Pan Z, Ding J. Poly(lactide-co-glycolide) porous scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine. *Interface Focus*. 2012 Jun 6;2(3):366-77.
568. Rauschmann, Michael A., Thomas A. Wichelhaus, Volker Stirnal, Elvira Dingeldein, Ludwig Zichner, Reinhard Schnettler, and Volker Alt. "Nanocrystalline Hydroxyapatite and Calcium Sulphate as Biodegradable Composite Carrier Material for Local Delivery of Antibiotics in Bone Infections." *Biomaterials* 26, no. 15 (May 2005): 2677-84.

CRITÈRES DE CHOIX
DU MATÉRIAU DE SUBSTITUTION OSSEUSE
EN RÉGÉNÉRATION OSSEUSE

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Les thérapeutiques de régénération de l'os des arcades dentaires se sont multipliées ces dernières années, et avec elles le besoin en greffon osseux. Face aux inconvénients du greffon autologue, des matériaux dérivés de l'os humain puis d'animaux sont apparus. La recherche s'oriente désormais vers un substitut à l'os synthétique mais qui posséderait ses propriétés biologiques et mécaniques. De très nombreux produits ont été commercialisés dans cette famille de biomatériaux. Face à leur multiplicité et au manque d'informations claires, il est aujourd'hui difficile pour le praticien de choisir un substitut osseux efficace et adapté à la situation clinique.

L'objectif de ce travail est de déterminer, au travers de la littérature, les critères décisionnels à considérer lors du choix d'un substitut osseux par le praticien. Nous décrirons ensuite les familles de substituts osseux, avec leurs intérêts et leurs limites.

TITRE EN ANGLAIS : Criteria for selecting a bone graft substitute

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire.

MOTS-CLÉS : substituts osseux, régénération osseuse, greffe osseuse, biomatériaux, ostéoconduction, ostéoinduction, ostéogénèse, résorption, allogreffe, céramiques, hydroxyapatite, β -TCP.

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de chirurgie dentaire
3, chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Bruno COURTOIS
CO-DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Arnaud L'HOMME