

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE – DEPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

ANNEE 2023

2023 TOU3 3042

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie PEREZ

le 4 Juillet 2023

LE CHITOSANE, BIOPOLYMERE EN APPLICATION ODONTOLOGIQUE

Directeurs de thèse :
Dr Sabine JONJOT
Dr Thibault CANCEILL

JURY

Président :	Pr Vincent BLASCO-BAQUE
1er assesseur :	Dr Sabine JONJOT
2ème assesseur :	Dr Thibault CANCEILL
3ème assesseur :	Dr Audrey TOURRETTE-DIALLO



Faculté de santé
Département d'Odontologie

➔ **DIRECTION**

Doyen de la Faculté de Santé

M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé
Directrice du Département d'Odontologie

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjoins

Mme Sarah COUSTY

M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative

Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique

Mme Cathy NABET

➔ **HONORARIAT**

Doyens honoraires

M. Jean LAGARRIGUE +

M. Jean-Philippe LODTER +

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

Chargés de mission

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)

M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)

M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)

M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)

M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Anne GICQUEL, M. Robin BENETAH

Adjoins d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Carole VARGAS JOULIA

Adjoins d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES

Assistante : Mme Géromine FOURNIER

Adjoins d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL

Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX, Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS

Assistants : M. Joffrey DURAN, M. Antoine AL HALABI

Adjoins d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : M. Clément CAMBRONNE, M. Antoine DUBUC
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT, Mme Sylvie LE
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Ludovic PELLETIER, Mme Laura PASCALIN, M. Thibault DECAMPS
M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean-Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE, Mme Lucie RAPP

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Rémi ESCLASSAN, M. Antoine GALIBOURG,
Assistants : Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY
M. Anthony LEBON
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL
Assistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES, M. Olivier DENY
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 15 Mai 2023

Au président du jury,

Pr BLASCO-BAQUE Vincent

Professeur des Universités Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Docteur de l'Université Paul Sabatier,

Diplôme Inter-Universitaire d'Endodontie de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse,

Diplôme Universitaire de Pédagogie en Santé de l'université Paul Sabatier,

Responsable Diplôme Universitaire de Médecine bucco-dentaire du Sport,

Lauréat de l'Université Paul Sabatier,

Habilitation à Diriger des Recherches(HDR),

Co-responsable AEU Micro-Chirurgie Endodontique,

Responsable Equipe Intestin clinc comics Oral Microbiote INCOMM/INSERM.

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse, je vous remercie.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma considération.

À ma directrice de thèse :

Dr JONIOT Sabine

Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Docteur d'Etat en Odontologie,

Habilitation à diriger des recherches (HDR),

Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

Pour avoir dirigé ce travail de thèse, pour votre investissement, votre patience et vos précieux conseils, veuillez recevoir toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

À mon co-directeur de thèse :

Dr CANCEILL Thibault

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Docteur en sciences des matériaux,

Master 1 Santé Publique,

Master 2 de Physiopathologie,

CES Biomatériaux en Odontologie,

D.U.de conception Fabrication Assisté par ordinateur en Odontologie (CFAO),

D.U. de Recherche Clinique en Odontologie,

Attestation de Formation aux gestes et Soins d'Urgence Niveau 2.

Pour avoir co-dirigé ce travail, pour votre disponibilité et vos conseils avisés, veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

Au membre de mon jury,

Dr TOURRETTE-DIALLO Audrey

Maître des conférences des Universités au laboratoire de Pharmacie Galénique,

Habilitation à diriger des recherches (HDR).

Pour l'intérêt que vous avez porté au sujet de ce travail, pour avoir accepté de le juger,
soyez assurée de mes sincères remerciements.

Remerciements

À mon père, ma mère, ma sœur et mes amis, particulièrement Marie et Hugo, qui m'ont soutenue durant toutes ces années, merci.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
PARTIE I : LE CHITOSANE.....	14
1 LES BIOPOLYMERES POLYSACCHARIDIQUES	14
1.1 Polymères.....	14
1.2 Biopolymères.....	14
1.3 Polysaccharides.....	16
2 ORIGINE ET PRODUCTION.....	17
2.1 Histoire.....	17
2.2 Chitine.....	17
2.2.1 Source.....	17
2.2.2 Forme chimique	19
2.2.3 Production.....	20
2.2.4 De la chitine au chitosane.....	22
3 PROPRIETES DU CHITOSANE	23
3.1 Propriété physique et chimique	23
3.1.1 Degrés de désacétylation.....	23
3.1.2 Masse moléculaire.....	23
3.1.3 Cristallinité.....	23
3.1.4 Polyélectrolyte en milieu acide	23
3.1.5 Solubilité	24
3.1.6 Viscosité	24
3.1.7 Flexibilité	24
3.1.8 Autres propriétés.....	25
3.2 Propriété biologique	25
3.2.1 Biocompatibilité.....	25
3.2.2 Antibactérien.....	27
3.2.3 Antifongique	31
3.2.4 Antiviral.....	32
3.2.5 Antitumoral.....	32

3.2.6	Antioxydant.....	33
PARTIE 2 : APPLICATIONS DU CHITOSANE.....		33
1	APPLICATIONS DENTAIRE.....	33
1.1	Prévention.....	33
1.1.1	Bain de bouche	34
1.1.2	Dentifrice	34
1.1.3	Systèmes d'administration de substances cariostatiques.....	35
1.1.4	Vernis	37
1.2	Dentisterie conservatrice et prothèse.....	37
1.2.1	Primer dans restaurations directes.....	37
1.2.2	Combinaison avec matériau de restauration.....	38
1.2.3	Coiffage pulpaire direct.....	39
1.2.4	Reminéralisation émail	40
1.2.5	Reminéralisation dentine.....	41
1.2.6	Prothèse dentaire amovible	42
1.3	Endodontie.....	42
1.3.1	Régénération pulpaire	42
1.3.2	Traitement canalaire.....	47
1.4	Chirurgie orale.....	49
1.4.1	Hémostase des plaies de chirurgies orales.....	49
1.4.2	Xérostomie	51
1.4.3	Revêtement implantaire	51
1.4.4	Régénération osseuse	52
1.4.5	Régénération du tissu cutané.....	57
1.5	Parodontologie.....	58
1.5.1	Système d'administration locale.....	58
1.5.2	Regénération tissulaire guidée (RTG) et membrane de chitosane.....	62
1.6	Orthodontie	65
1.6.1	Prévention en orthodontie fixe	65
1.7	Occlusodontie	65
1.7.1	Traitements des désordres temporo-mandibulaires articulaires.....	65
1.8	Pédodontie.....	67

1.8.1	Nouvel agent anti-carieux en remplacement du SDF	67
2	TABLEAU RECAPITULATIF DU CHITOSANE EN APPLICATIONS DENTAIRES.....	68
3	APPLICATIONS BIOMEDICALES.....	109
3.1	Marché global.....	109
3.2	Le chitosane sur le commerce	109
3.3	Champs d'application	111
	CONCLUSION	112
	TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	113
	LISTE DES ABREVIATIONS	115
	BIBLIOGRAPHIE	118

INTRODUCTION

Dans un contexte sociétal plus soucieux de l'environnement, la demande en matière de produits renouvelables et biodégradables croît de façon significative. La recherche d'alternatives aux matériaux synthétiques s'étend dans tous les secteurs et le domaine médical ne fait pas exception.

Parmi ces matériaux, les biopolymères ont suscité un grand intérêt en raison de leur origine biologique et surtout de leur caractère non toxique et biodégradable. Ce sont par définition des polymères issus de la biomasse, c'est-à-dire produits par des êtres vivants. Les biopolymères comprennent la famille des polysaccharides à laquelle appartient le chitosane comme produit dérivé de la chitine. La chitine est disponible en abondance sur terre et particulièrement en milieu marin, les crustacés en constituant sa principale source industrielle. Le chitosane peut donc être considéré comme un produit de valorisation des déchets issus du traitement industriel des fruits de mer.

Le chitosane suscite un grand intérêt non seulement en tant que ressource sous-utilisée, mais aussi en tant que nouveau matériau fonctionnel à fort potentiel.

En raison de sa remarquable structure macromoléculaire, de ses propriétés physiques, chimiques et biologiques, le chitosane se distingue des autres polymères. Les deux dernières décennies ont notamment été marquées par une augmentation rapide du nombre d'études sur le chitosane axées sur l'innocuité et l'efficacité de ce produit naturel. Grâce à sa polyvalence, le chitosane pourrait permettre de se substituer avantageusement à certains matériaux synthétiques et de créer de nouvelles possibilités thérapeutiques.

L'objectif de ce travail est d'examiner les applications potentielles du chitosane dans le domaine de la dentisterie.

Après une brève description des fondamentaux du chitosane, les différentes propriétés de celui-ci seront détaillées, enfin, l'intérêt sera porté sur ses applications dans l'art dentaire. Néanmoins, les exemples sélectionnés ne sont pas exhaustifs du fait du très grand nombre d'articles publiés.

PARTIE I : LE CHITOSANE

1 LES BIOPOLYMERES POLYSACCHARIDIQUES

1.1 Polymères

Un polymère est caractérisé par la répétition d'un très grand nombre de fois d'un même groupe d'atomes appelé motif constitutif. Le motif constitutif peut être soit de type monomère (unique) dans le cas d'une polymérisation simple (un homopolymère), soit de type motif unitaire dans le cas d'une polyaddition ou polycondensation de deux monomères distincts (un copolymère). Lorsque ces motifs sont mis bout à bout, ils forment une chaîne polymérique comme illustré dans la figure 1.

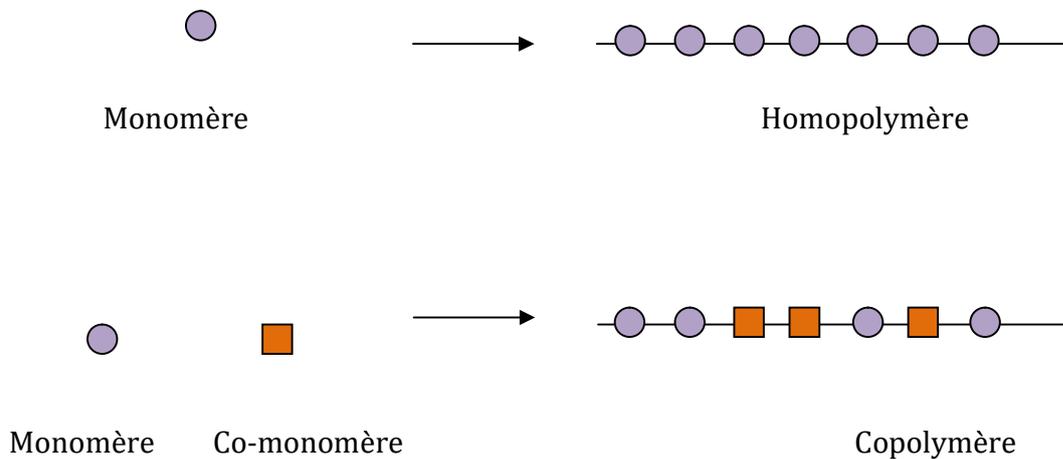


Figure 1 : Les monomères et polymères.

Les unités peuvent être organisées de différentes manières et forment une structure moléculaire. Ces structures peuvent être :

- linéaires : les unités sont positionnées les unes après les autres dans des chaînes plus ou moins longues,
- ramifiées : des petites chaînes latérales sont liées aux chaînes principales,
- tridimensionnelles : des chaînes principales reliées à des chaînes latérales forment ainsi un réseau fermé.

1.2 Biopolymères

Selon différentes définitions, un biopolymère peut être soit un polymère biodégradable soit un polymère biosourcé. La notion de biocompatibilité rentre aussi fréquemment dans la définition de biopolymère.

Le concept de biodégradabilité concerne la fin de vie du produit. Suite à des phénomènes physiques, chimiques et biologiques successifs ou concomitants, le matériau est converti en dioxyde de carbone (CO₂), en eau (H₂O) et/ou en méthane (CH₄), en énergie, et éventuellement en de nouvelles molécules organiques et en quelques résidus. Tous ces éléments ne doivent présenter aucun effet dommageable sur le milieu naturel.

Un polymère biosourcé est un matériau qui est dérivé de ressources renouvelables. Selon l'origine et la production, un polymère biosourcé peut être classé dans deux catégories :

— Catégorie 1 : polymères directement extraits/retirés de la biomasse. Ils peuvent être d'origine animale comme la chitine ou végétale comme la cellulose et l'amidon. Dans cette catégorie, on retrouve les polysaccharides tels que la cellulose et la chitine, les protéines comme la caséine et le gluten, les composés lipidiques, l'ADN et l'ARN dans lesquels les unités monomères, respectivement, sont des sucres, des acides aminés, des acides gras ou des acides nucléiques.

— Catégorie 2 : polymères produits par synthèse chimique classique à l'aide de monomères d'origine renouvelable. Les polymères issus de micro-organismes et obtenus par extraction appartiennent également à cette catégorie.

Un biopolymère est donc un terme générique qui peut être divisé en trois grandes catégories (1) (cf figure 2):

- Les biopolymères provenant de matières premières renouvelables et biodégradables.
- Les biopolymères provenant de matières premières renouvelables non biodégradables.
- Les biopolymères provenant de matières premières fossiles et biodégradables

Chacune de ces catégories se divise elle-même en plusieurs classes. La catégorie la plus intéressante est celle des polymères biodégradables issus de matières premières renouvelables.

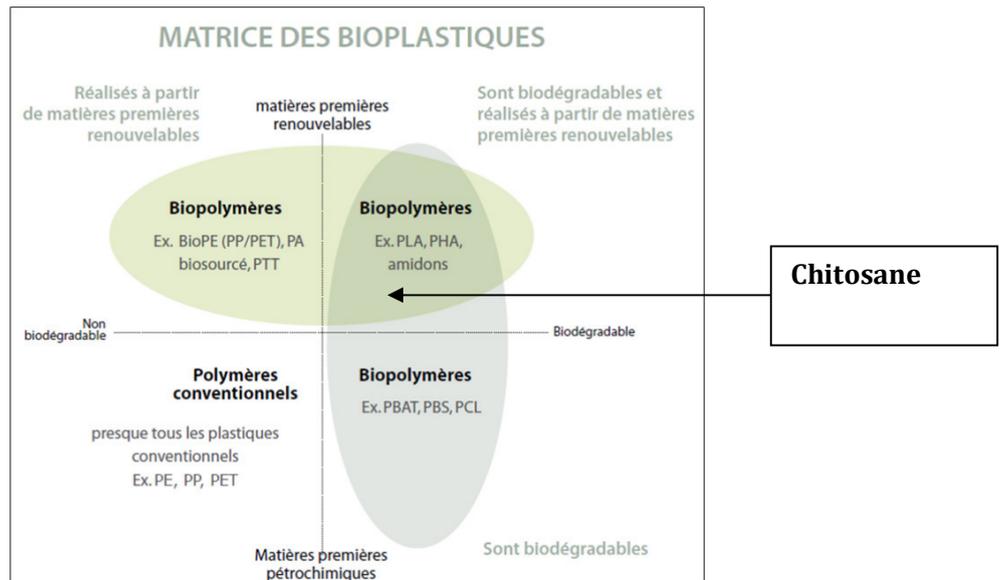


Figure 2 : Matrice des bioplastiques (Tiré de preventpack, 2012, p.1)(2) Le chitosane rentre dans la catégorie des polymères biodégradables issus de matières premières renouvelables.

1.3 Polysaccharides

Les polymères polysaccharidiques sont constitués d'unités de base glucidique, appelées monosaccharides ou oses, liées entre elles par des liaisons covalentes de type O glycosidique. Les polymères sont classés en deux catégories en fonction de leur degré de polymérisation soit du nombre total de monomères contenus dans une macromolécule : les oligosaccharides dont le DP varie de 3 à 10 et les polysaccharides dont le DP est supérieur à 10.

Les polysaccharides, également nommés glycanes, sont des polymères condensés composés de longues chaînes d'unités monosaccharidiques. La diversité structurale et fonctionnelle des glucides leur confère des propriétés physico-chimiques et biologiques extrêmement variées.

Les polysaccharides peuvent être linéaires (cellulose ou chitine), substitués (galactomannanes), ou ramifiés (gomme arabique).

Leurs rôles principaux dans l'organisme est de stocker de l'énergie (tels que l'amidon ou le glycogène) ou de fournir un soutien structurel (cellulose ou chitine).

Les polysaccharides naturels ont diverses ressources d'extraction, telles que les algues marines, les plantes, les microorganismes et les animaux (cf figure 3). Parallèlement, les polysaccharides semi-synthétiques tels que le chitosane sont produits par des modifications chimiques ou enzymatiques du polysaccharide parent.

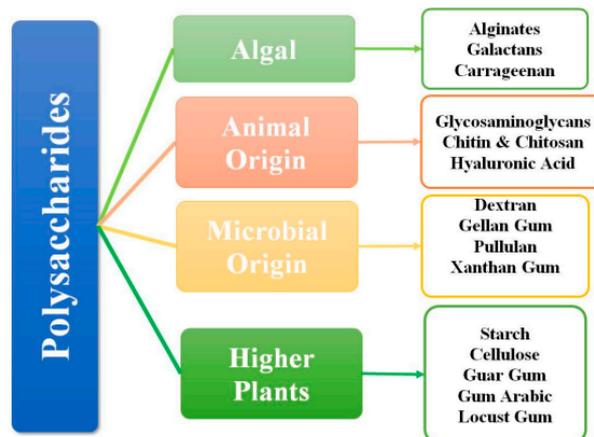


Figure 3 : Les polysaccharides naturels par El-Sayed et Kamel, 2022 (3) La chitine et par extension le chitosane sont principalement d'origine animale.

2 ORIGINE ET PRODUCTION

2.1 Histoire

La chitine a été découverte en 1811 sur un champignon par le chimiste français Henri Braconnot; en 1823, Auguste Odier isole le même composé et lui donne le nom de chitine du grec {χιτών} qui signifie tunique. C'est en 1859 que Charles Rouget découvre le chitosane en traitant la chitine avec de l'hydroxyde de potassium concentré à température élevée.

2.2 Chitine

2.2.1 Source

Bien qu'il existe sous forme native, le chitosane n'est observé que dans l'exosquelette de certains insectes comme la paroi abdominale des reines de termites et dans les parois cellulaires d'un certain type de champignon (les zygomycètes), bactérie et levure (4). La quantité de chitosane disponible est donc trop faible pour en assurer la production.

A l'inverse, la quantité de chitine disponible est très importante, elle représente le deuxième biopolymère le plus abondant sur terre après la cellulose (4).

La chitine est présente dans les exosquelettes de crustacés et d'insectes, dans les parois cellulaires de champignons et d'algues mais aussi dans les cnidaires, les mollusques etc... (cf tableau 1)

La quantité de chitine provenant des crustacés dans l'environnement marin global est estimée à $1,56 \times 10^6$ t/an (4). Cette quantité est largement plus importante que la production totale de chitine et dérivés, estimée à quelques milliers de tonnes.

Le meilleur rendement d'extraction de la chitine est actuellement obtenu chez les crustacés qui en constituent la principale source industrielle. Il s'agit donc d'un produit d'origine animale. Néanmoins, de nouvelles voies alternatives pour les applications biomédicales sont apparues en raison notamment des inquiétudes sanitaires liées aux maladies animales (cf COVID-19), comme la production du chitosane à partir du champignon *Mucor rouxii* (5) ou *Aspergillus niger*.

Sources	Sites de présence	Teneur en chitine (en %)*
Arthropodes		2-72
• crustacés	exosquelette	
• insectes	cuticule	
• arachnides		
Mollusques		6-40
• seiches	coquille	
• pieuvres/calamars	dents plumes	
Pogonophores	tubes	33
Cnidaires	capsule d'œufs membranes	3-30
Annélides		0,2-38
• sangsue	soies	
• lombric		
Brachiopodes	cuticules coquilles	4-29
Champignons		2,9-20,1
• levures		
• ascomycètes	paroi cellulaire	
• pénicillium	tige	
• blastocladiacés	spore	
• chytridiacés		
Algues	paroi cellulaire	faible
Lichen		

* le % de chitine est donné par rapport à la masse sèche.

Tableau 1: Les principales sources de chitine d'après Mathur et Narang (22)(6) On peut voir que les arthropodes présentent la plus importante teneur en chitine.

La production industrielle est majoritairement concentrée en Asie, cependant des filières européennes ont développé des stratégies d'extraction alternatives. C'est le cas de la société Comgraf qui a récemment implanté le premier site de production français de chitine et de chitosane à Lacq sous le nom d'Alpha-Chitin. L'entreprise produit la chitine à partir de ses propres cultures de larves de mouches *Hermetia Illucens*, de mycélium végétal et à partir de crevettes krills provenant d'un fournisseur partenaire (7). Elle propose du chitosane aux propriétés adaptées à l'application, de qualité constante, reproductible, et entièrement traçable. Elle offre ainsi des possibilités pour les applications médicales et biomédicales aux exigences qualitatives élevées.

2.2.2 Forme chimique

Chitine

La chitine est un polysaccharide linéaire.

Sa forme chimique est similaire à celle de la cellulose, excepté que les groupements hydroxyle en position 2 du glucose ont été remplacés par des groupes acétamide (cf figure 4 et 5).

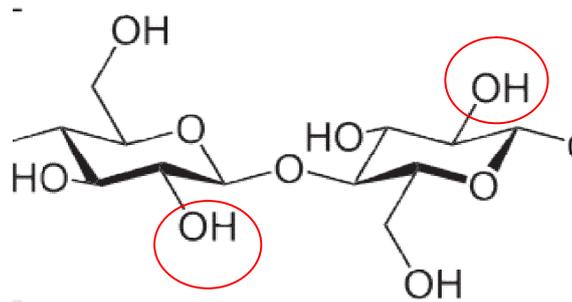


Figure 4 : Cellulose avec groupements hydroxyle entourés en rouge.

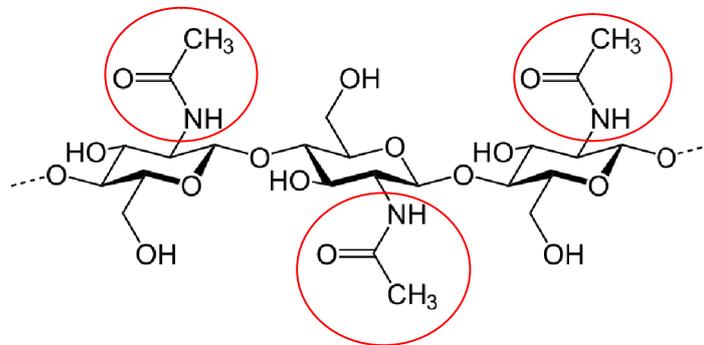


Figure 5 : Chitine avec groupements acétamide entourés en rouge.

La structure chimique de la chitine est un enchaînement de monomères N-acétyl-β-D-glucosamine reliés par une liaison glycosidique (1→4).

La nomenclature définit cette structure comme celle d'un poly[β-(1→4)-2-acétamido-2-déoxy-D-glucopyranose].

En fait, le terme chitine est donné à tout copolymère, formé d'unités constitutives N-acétyl-D-glucosamine et D-glucosamine, dont le degré d'acétylation (DA), défini comme la fraction molaire d'unités N-acétylées dans la chaîne polymère, est supérieur à 50 %.

Les chitines rencontrées dans le milieu naturel diffèrent par la masse molaire, le taux d'acétylation et l'état plus ou moins cristallin. A l'état solide, les chaînes de chitine se présentent sous forme d'hélice avec une unité de répétition d'environ 1,03 nm. En conséquence des divers arrangements des chaînes, trois formes distinctes de chitine ont été mises en évidence : la chitine α : c'est la plus stable et la plus abondante des trois formes, la chitine β , la chitine γ .

Chitosane

Le chitosane est un polysaccharide de la famille des glycosaminoglycanes.

La structure chimique idéale du chitosane est un enchaînement de monomères β -D-glucosamine reliés par une liaison glycosidique (1 \rightarrow 4). Plus largement, le terme chitosane est donné à tout copolymère, formé d'unités N-acétyl-D-glucosamine et d'unités D-glucosamine dont le degré d'acétylation est inférieur à 50%.

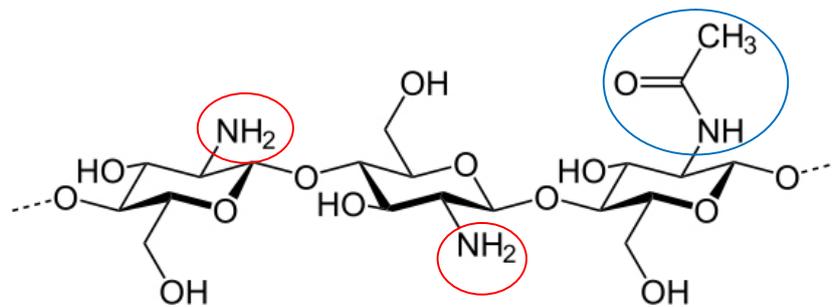


Figure 6 : Chitosane avec groupements amine entourés en rouge et groupement acétamide entouré en bleu.

2.2.3 Production

Le problème majeur rencontré dans la chimie de la chitine réside dans sa préparation et son procédé d'extraction pour avoir une chitine avec des caractéristiques semblables à celles de la chitine « native ».

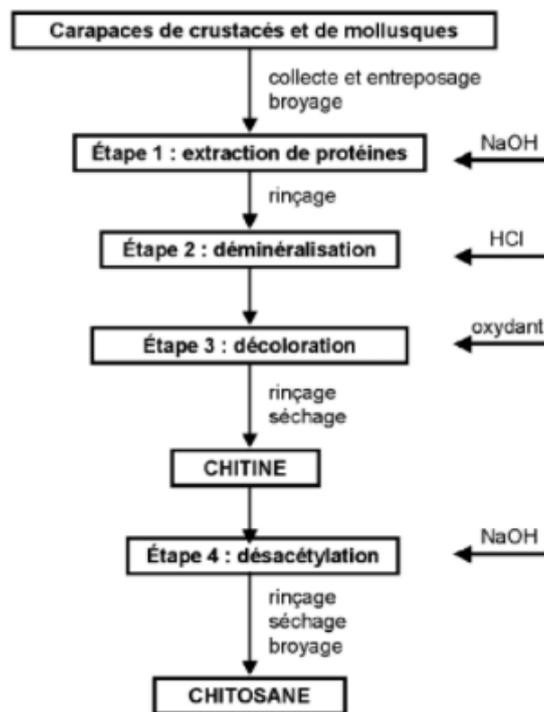


Figure 7 : Méthode de production de la chitine et du chitosane d'après Onsoyen et Skaugrud, 1990 (8).

Le procédé de fabrication de la chitine commence par la collecte des carapaces, elles sont lavées et conservées sur de la glace (3 °C). Elles sont ensuite séchées dans un flux d'air puis broyées de façon à obtenir des particules dont la taille est de l'ordre du millimètre. Plus les carapaces sont finement broyées, plus les réactions ultérieures seront complètes

L'exosquelette des crustacés est composé majoritairement de ces trois composés : protéines, carbonate de calcium et chitine. Il s'agit alors d'éliminer les protéines et les éléments minéraux pour obtenir la chitine.

De manière générale, l'extraction de la chitine à partir des exosquelettes de différentes sources est axée principalement sur deux traitements :

- **La déprotéinisation** soit l'élimination des protéines par un traitement basique. Les bases des solutions alcalines utilisées sont variables cependant l'hydroxyde de sodium (NaOH) est le plus couramment employé. La température est comprise entre 25 et 100°C, la durée entre 0,5 et 72h et la concentration de l'entité basique entre 0,1 et 5 M. Cette étape de déprotéinisation peut également se faire par voie enzymatique.

- **La déminéralisation** soit l'élimination des éléments minéraux par un traitement acide. Les acides utilisés sont également variables mais l'acide chlorhydrique (HCl) reste le plus fréquemment employé à des concentrations de 1 à 10 M. La réaction se déroule souvent à température ambiante et la durée de ce traitement acide varie entre 1 et 48 h.

A la fin de ces deux traitements, il peut subsister des traces de pigments tels que les caroténoïdes incomplètement éliminés. Une étape de **décoloration** peut être ajoutée afin de les éliminer, on utilise alors des agents oxydants.

Le résidu obtenu une fois rincé et séché constitue la chitine brute qui peut être stockée comme un intermédiaire stable.

2.2.4 De la chitine au chitosane

La **désacétylation** de la chitine va permettre ensuite d'obtenir le chitosane qui est son principal dérivé.

Or la réaction de désacétylation de la chitine est rarement complète. Ainsi, il est nécessaire de bien choisir le traitement pour désacétyler la chitine, tout en minimisant au maximum la dégradation de la chaîne du polysaccharide pour obtenir une désacétylation régulière.

Plusieurs méthodes sont retrouvées dans la littérature sans qu'il existe un procédé standard. La désacétylation de la chitine peut être obtenue par voie chimique en utilisant des solutions aqueuses alcalines ou par voie enzymatique avec la chitine désacétylase (9).

On utilise le plus souvent des solutions aqueuses de NaOH (35 à 50 % en masse) pour réaliser cette opération. La réaction est généralement effectuée à hautes températures (entre 80 et 140 °C) et pendant une durée allant de 0,5 à 10 h (4).

La dégradation du polymère peut être réduite en procédant par étapes de courtes durées (de 0,5 à 2h), séparées par des opérations de lavage-séchage. Aussi le polymère peut être préservé en effectuant la désacétylation basique sous une atmosphère inerte ou en ajoutant dans le milieu un agent réducteur (4).

Le chitosane obtenu est alors séché et dissout dans une solution d'acide organique afin de le purifier. La solution acidifiée est alors filtrée et séchée. Le chitosane obtenu se présente sous la forme d'un solide amorphe de couleur orange brûlée.

La qualité du chitosane varie selon l'origine de la matière première utilisée et de la procédure expérimentale d'extraction choisie. Il est important de noter que toutes les étapes d'extraction de la chitine : déprotéinisation, déminéralisation et décoloration ainsi que l'étape de désacétylation vont influencer la qualité du produit fini (10).

3 PROPRIETES DU CHITOSANE

3.1 Propriété physique et chimique

3.1.1 Degrés de désacétylation

Le traitement de la chitine conduit généralement à une désacétylation partielle. Le degré de désacétylation DD est très important car il influence les propriétés des chaînes macromoléculaires des polymères et leur comportement en solution (11).

Propriétés	Avec l'augmentation du DD
Solubilité	↑
Viscosité en solution	↑
Cristallinité	Ordonné
Flexibilité des chaînes macromoléculaires	↓
Biodégradabilité	↓
Antimicrobien	↑
Antioxydant	↑
Antiinflammatoire	Faible impact (12)

Tableau 2 : Influence du degré de désacétylation sur les propriétés du chitosane.

3.1.2 Masse moléculaire

Les chitosanes obtenus industriellement ont une masse molaire (MM) de l'ordre de 100-500 kDa. La valeur de la MM d'un chitosane dépend pour beaucoup du procédé de fabrication car il peut induire une dépolymérisation des chaînes macromoléculaires et/ou une dégradation physique du biopolymère. Les masses de chitosane vont dépendre du type d'application désirée.

3.1.3 Cristallinité

Le chitosane est généralement une substance semi-cristalline. La cristallinité est un paramètre important car elle contrôle un certain nombre de propriétés comme l'accessibilité des sites internes dans les chaînes macromoléculaires, les propriétés de gonflement dans l'eau ou encore les propriétés diffusionnelles (13).

3.1.4 Polyélectrolyte en milieu acide

Le chitosane est l'un des rares polyélectrolytes naturels cationiques. C'est une base faible présentant un pKa voisin de 6,3- 6,7 (cf figure 8).

- En dessous de ce pKa, les groupements amines sont protonés et font du chitosane un polyélectrolyte cationique, soluble dans l'eau acidifiée.
- Au dessus du pKa, les groupements amines sont déprotonés et le chitosane est insoluble dans l'eau.

Le pKa du chitosane dépend du degré de neutralisation des groupes NH_3^+ et du DD. En général, la valeur du pKa augmente quand le DD diminue (14).

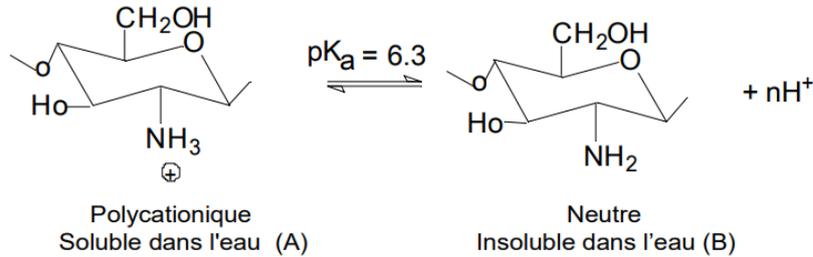


Figure 8 : Structures du chitosane en milieu acide (A) et en milieu neutre (B) d'après (Vazquez-Duhalt et al, 2001)(15).

3.1.5 Solubilité

En général, la solubilité du chitosane dépend de la valeur de DD, de la force ionique, du pH, de la nature de l'acide utilisé et de la distribution des groupes acétyle le long de la chaîne macromoléculaire (13). Le plus souvent, un chitosane avec un DD supérieur à 70 % est utilisé pour augmenter sa solubilité. De plus, la solubilité du chitosane augmente lorsque la masse molaire diminue.

L'acide le plus utilisé pour préparer une solution de chitosane est l'acide acétique dilué (0,1-1 %).

3.1.6 Viscosité

La viscosité est une caractéristique importante du chitosane concernant son comportement en solution. Comme la plupart des polysaccharides, le chitosane, en raison de la liaison glycosidique β -(1~4), est un bon agent épaississant et augmente fortement la viscosité de la solution.

Cette caractéristique est liée à la conformation des chaînes macromoléculaires en solution en particulier, la possibilité de formation de ponts hydrogène inter-chaînes augmente encore ses performances. La viscosité dépend, non seulement du DD, du MM, mais aussi du pH car ces deux paramètres déterminent la densité de charge sur la chaîne de polymère (11). Comme pour les autres polysaccharides, la viscosité chute lorsque la température augmente.

3.1.7 Flexibilité

Une caractéristique générale des polysaccharides est la flexibilité limitée de la chaîne macromoléculaire due à l'empêchement stérique imposé par les liaisons glycosidiques

(13). De plus, pour les polysaccharides ioniques, comme le chitosane, l'apparition d'interactions électrostatiques répulsives peut augmenter leur rigidité. Le chitosane est souvent considéré comme un copolymère flexible mais cette flexibilité reste très dépendante d'autres facteurs comme le DD et le pH (11).

3.1.8 Autres propriétés

Le chitosane est un matériau non-poreux, très stable en phase solide (sèche) qui lui confère une conservation quasi infinie. En solution, il est relativement fragile et dégradé.

Il possède un degré élevé de réactivité chimique dû à son groupe amine primaire libre qui lui donne une forte densité de charges positives (transformation de NH₂ en NH₃⁺ en milieu acide). De plus, la présence de la fonction amine permet de réaliser des réactions chimiques spécifiques telles que la N-alkylation ou la N-carboxylation (13).

Une autre propriété intéressante du chitosane concerne son aptitude à interagir avec d'autres substances chimiques (ions, molécules, macromolécules). Ce comportement est essentiellement attribué :

- A la présence de groupes fonctionnels (hydroxyle, acétamide et amine) et à leur grande réactivité (propriétés hydrophiles etc...)
- A la structure flexible des chaînes de polymères (fonction du pH et de la température). Le chitosane possède ainsi des propriétés de rétention d'eau, de chélation d'ions, de complexation et d'adsorption de molécules ou de polymères.

Le chitosane montre des propriétés d'adhésion à des surfaces chargées négativement (16). Son caractère cationique en milieu acide peut permettre la fixation d'anions ou la formation de complexes polyanion – polycation utile notamment à la préparation des membranes (17).

3.2 Propriété biologique

3.2.1 Biocompatibilité

La biocompatibilité d'un polymère est d'une importance fondamentale pour une utilisation thérapeutique. Le chitosane est biocompatible ; c'est-à-dire que sa présence dans un organisme entraîne des réactions inflammatoires et des réactions de rejet très limitées. Il est bio-résorbable avec des cinétiques faibles et contrôlées. La biocompatibilité du chitosane est caractérisée principalement par quatre propriétés : sa biodégradabilité, sa non-toxicité, sa cytocompatibilité et son hémocompatibilité.

Biodégradabilité :

La biodégradation et la biorésorption du chitosane sont assurées par des enzymes qui l'hydrolysent en oligomères. Chez l'Homme et les mammifères, ce rôle est assumé

principalement par des lysozymes qui dégradent les liaisons $\beta(1-4)$ glycosidiques des unités N-acétylglucosamine en des résidus N-acétylglucosamine et Dglucosamine, métabolisés ensuite dans l'organisme. Un chitosane de DD 50 % est ainsi facilement dégradé in vivo dans le sang et les tissus, sans accumulation dans le corps (18).

Cependant la dégradation dépend de l'origine et des propriétés du polysaccharide (DD, MM). Une étude plus approfondie a montré d'abord une augmentation de la sensibilité enzymatique avec l'augmentation de la valeur du DD jusqu'à atteindre un maximum à 50 % de désacétylation. Elle a ensuite diminué avec les désacétylations supplémentaires et finalement une absence de dégradation apparente pour un chitosane de DD 97 % a été observée (19). Cette influence du DD est également constatée, in vitro (dégradation par des lysozymes) et in vivo (implantation sous cutanée) (20).

Non-toxicité :

L'innocuité du chitosane a été démontrée chez la souris, le rat et l'Homme pour des applications diététiques et cosmétiques. Dans le cas d'administration orale, la dose létale DL50 dépasse les 16 g/kg/jour chez la souris, soit une dose supérieure à celle du saccharose (12 g/kg/jour). L'administration sous-cutanée de chitosane conduit à une valeur de DL50 supérieure à 10 g/kg/jour chez la souris. La DL50 d'applications intrapéritonéales de chitosane est de 5,2 g/kg/jour pour la souris. Globalement, pour des doses administrées adéquates, la non-toxicité du chitosane est admise (21).

Néanmoins il est contre-indiqué pour les personnes allergiques aux fruits de mer.

Hémocompatibilité :

Elle correspond à la mesure du degré et de la durée des altérations de l'hémostase causée par un biomatériau. Tandis que le chitosane montre une activité hémostatique particulièrement sous forme d'un solide de haute masse, les oligomères de chitosane et le chitosane hydrolysé de faible masse molaire soluble dans l'eau ne présentent aucune activité thrombogène (22). Le chitosane a la capacité d'induire la formation d'un coagulat lorsqu'il est en contact avec des érythrocytes, même dans le cas du sang hépariné (23). Cet effet hémostatique du chitosane est attribué à un mécanisme indépendant de la cascade de coagulation classique. Il entraîne l'agglutination des érythrocytes de toutes les espèces, certainement en raison de ses propriétés polycationiques qui interfèrent avec la surface chargée négativement des cellules. L'activité du chitosane peut être modulée en modifiant chimiquement le polymère. Un effet anti-thrombogène est ainsi obtenu après N-acétylation avec de longues chaînes carbonées (24).

Cytocompatibilité :

La cytotocompatibilité du chitosane vis-à-vis des fibroblastes, des kératinocytes, des chondrocytes et des ostéoblastes a été démontrée in vitro. Lors de cultures cellulaires

sur un film de chitosane, la croissance des cellules dépend des caractéristiques et de la source du chitosane. Des travaux montrent que, quel que soit le DD (>50 %), la mise en contact prolongée de films de chitosane avec les fibroblastes et les kératinocytes n'induit ni la destruction, ni la croissance anarchique de ceux-ci, et qu'aucune substance cytotoxique n'est relarguée dans le milieu (25). Le même comportement est constaté dans le cas de cultures de chondrocytes et de kératinocytes sur un film de chitosane de DD 97,5 % (26) et de culture de chondrocytes et d'ostéoblastes sur une surface similaire de DD 90 % (27).

3.2.2 Antibactérien

Le mécanisme d'action du chitosane contre les bactéries est jusqu'à aujourd'hui mal connu. Un fait digne de mention est que la principale source de disparité dans les conclusions est le manque de procédures microbiologiques standardisées lorsqu'il s'agit de l'étude de ce biopolymère naturel.

Cependant, il existe plusieurs éléments qui peuvent expliquer cette action :

- La formation de liaisons électrostatiques entre les charges positives du chitosane et les phospholipides de la membrane cellulaire qui ont une charge négative, perturbant ainsi les échanges entre la cellule microbienne et le milieu extérieur (28-30).
- La présence du chitosane entraînant des déformations morphologiques au niveau de la paroi cellulaire (31-33).
- L'inhibition due à l'enrobage des cellules microbiennes par le chitosane, éliminant ainsi tout échange avec le milieu extérieur (34).
- L'action du chitosane par formation de liaison avec les protéines et les électrolytes présents dans le cytoplasme (32,35).
- La formation de liaisons entre le chitosane et l'ADN des bactéries et l'inhibition de la synthèse d'ARN messager (28,29).
- L'action indirecte sur les bactéries et les moisissures par complexation des métaux nécessaires à leur croissance (33).

Le chitosane a été étudié en termes de composés bactériostatique/bactéricide pour contrôler la croissance d'un large spectre de bactéries à Gram positif et à Gram négatif (cf tableau 3).

Concentration minimale inhibitrice (CMI) : c'est la plus faible concentration d'un produit chimique, pour laquelle il n'y a pas de croissance visible de la souche bactérienne étudiée, les conditions de culture étant standardisées.

Bactérie	Concentration Minimale Inhibitrice (ppm)	Gram
Bacillus cereus	1000	(+)
Pseudomonas	500	(-)
Agrobacterium tumefaciens	100	(-)
Escherchia coli	20	(-)
Micrococcus luteus	20	(+)
Staphylococcus aureus	20	(+)

Tableau 3 : Les concentrations minimales inhibitrices de quelques bactéries par le chitosane par Liu X. F. et al., 2001(29). Le chitosane présente une action inhibitrice sur des bactéries à Gram positif et négatif.

D'après la littérature, l'activité antibactérienne est influencée par quelques facteurs (36):

- Des facteurs liés aux bactéries tels que la souche bactérienne, la phase de croissance bactérienne...
- Des facteurs liés au chitosane tels que la concentration en chitosane, son état (liquide ou solide), le pH des solutions, le solvant, la MM, le DD...
- Des facteurs liés à l'environnement tels que la température d'incubation, le temps de contact, le milieu de culture...

Dans toutes les conditions, l'efficacité antibactérienne du chitosane augmente avec l'augmentation de sa masse molaire, de son degré de désacétylation et de sa concentration.

En ce qui concerne l'influence du pH, l'activité antibactérienne du chitosane est plus efficace à pH faible. En effet, le chitosane et ses dérivés n'ont pas d'effet bactéricide à pH 7, dû à la présence d'une proportion importante de groupements amine non chargés et à la faible solubilité du chitosane. L'activité antibactérienne du chitosane est normalement évaluée en incorporant les cultures bactériennes à des solutions de chitosane à pH 5,5 (37).

Pathogènes oraux

Actinobacillus actinomycetemcomitans est une bactérie bacille à Gram négatif et appartient à la famille des parodontopathogènes. Cette bactérie est présente en grande quantité chez les patients atteints de formes agressives de parodontite, telles que la parodontite juvénile localisée, la parodontite à progression rapide et la parodontite avancée. Des expériences d'inactivation réalisées dans un milieu de laboratoire ont montré que *A. actinomycetemcomitans* était sensible au chitosane à très faible

concentration (0,1 %), de plus, son effet sur *A. actinomycetemcomitans* a été augmenté avec le temps d'exposition (35)(cf figure 9).

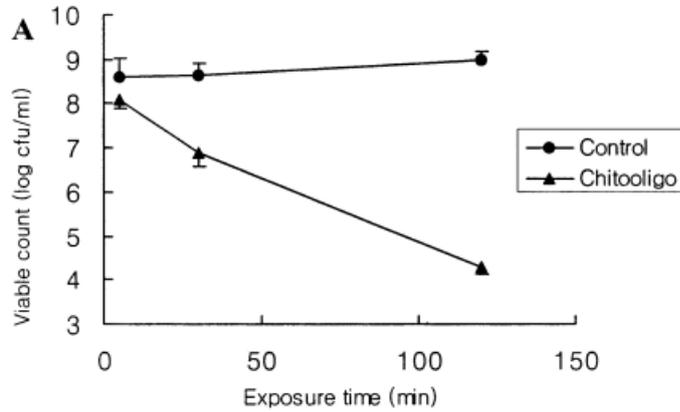


Figure 9 extraite de l'étude de Choi et al, 2001(35) : Inhibition de la croissance de *A. actinomycetemcomitans* en l'absence et en présence de 0,1 % de chitooligosaccharide . Les résultats sont représentés sous forme de moyennes +/- écart type de trois expériences. En présence de 0,1 % de chitooligosaccharide, on peut observer une inactivation bactérienne de 2 log UFC/ml après une exposition de 30min, et une inactivation de 4,5 log UFC/ml après une exposition de 120min.

Des micrographies électroniques d'*A. actinomycetemcomitans* ont montré une perturbation des membranes cellulaires après seulement une courte période d'exposition au chitosane (cf figure 10).

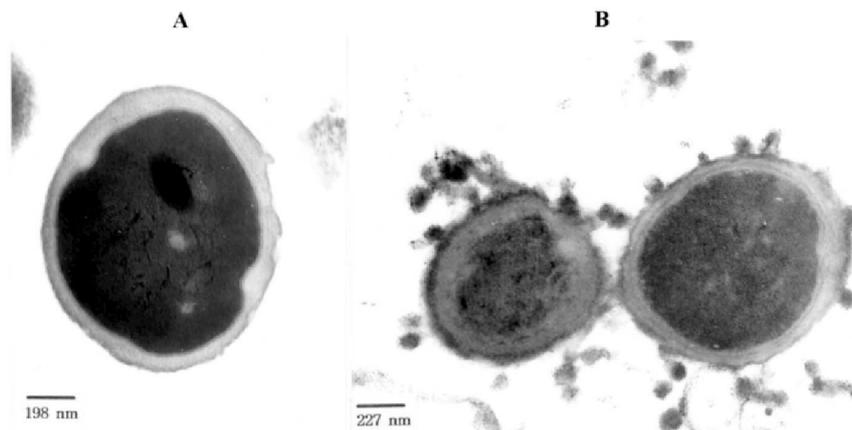


Figure 10 extraite de l'étude de Choi et al, 2001(35): Photomicrographie électronique à transmission de cellules d'*A. actinomycetemcomitans* après traitement avec les chitooligosaccharides pendant 30 min. Cellules non traitées (A) et cellules traitées (B). On peut observer des changements intra et extracellulaires d' *A. actinomycetemcomitans*

après traitement au chitooligosaccharide comme la rupture de la membrane cytoplasmique, la coagulation de composants cytosoliques et la dégradation de la membrane externe .

Porphyromona gingivalis est une bactérie pathogène majeure de la parodontite sévère de l'adulte. Comme présenté dans la figure 11, Socransky et al ont regroupé les bactéries en complexes, *Porphyromona gingivalis* appartient au complexe rouge qui semble être fortement associé aux signes cliniques de parodontite (38).

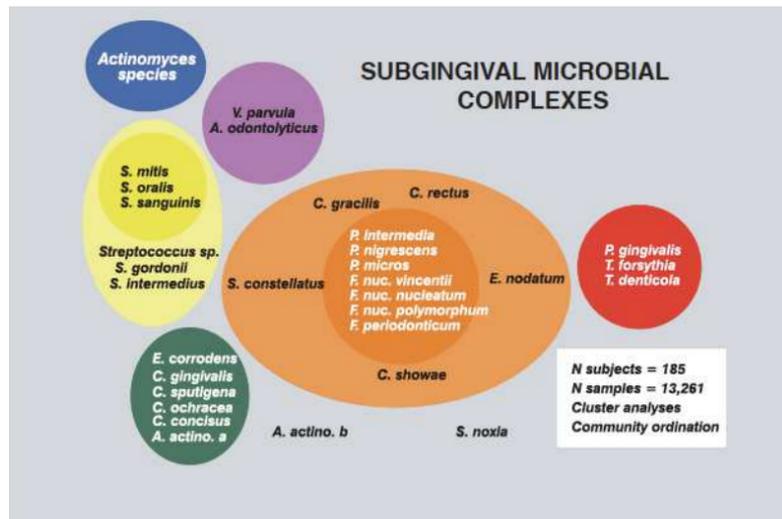


Figure 11 : Les complexes bactériens tels que décrits par Socransky et al, 1998 (38). *P.gingivalis*, *T.forsythia* et *T.denticola* sont des bactéries anaérobies à Gram négatif regroupées dans le complexe rouge qui a été fortement associé aux mesures cliniques de parodontites.

Le chitosane exerce une activité antimicrobienne contre *P.gingivalis* (39). Une activité nettement supérieure a été obtenue avec le chitosane de haut poids moléculaire, cependant aucune différence d'activité n'a été observée avec les chitosanes de degré de désacétylation 73 à 95 % mettant en valeur la complexité du mécanisme antimicrobien. La combinaison du chitosane avec la chlorexhidine a montré une activité plus élevée par rapport à celle de la chlorexhidine seule, une perspective d'utilisation de la chlorexhidine à plus faible concentration évitant ainsi ses effets secondaires est envisagée.

Streptocoque mutans est le principal agent étiologique des caries chez l'homme. Une concentration de 0,1 % de chitosane n'a montré qu'un effet inhibiteur mineur sur *S. mutans* (35). Cependant une autre étude a rapporté une activité contre *S. mutans* pour un dérivé du chitosane, le N-carboxybutylchitosane (40). Un chitosane de bas poids moléculaire et son dérivé ont également inhibé l'adsorption de *S. mutans* à l'hydroxyapatite, un constituant de l'émail dentaire (41,42).

Pour appliquer le chitosane avec succès, son efficacité antibactérienne contre la flore, tant pathogène que non pathogène, doit être examinée et des facteurs extrinsèques et intrinsèques tels que le pH, la température, les spécificités de souche, et les caractéristiques chimiques ou structurales qui influencent l'action du chitosane dans la cavité buccale déterminées (43,44).

3.2.3 Antifongique

Le chitosane a été étudié pour contrôler la croissance d'un large spectre de souches fongiques.

À des concentrations élevées, l'effet principal du chitosane est la perméabilisation ; cependant, il a été montré une série d'altération de l'homéostasie des ions et du métabolisme qui se produisent à des concentrations inférieures à celles nécessaires pour tuer les cellules. Le chitosane posséderait donc d'abord une activité fongistatique puis fongicide.

Le mécanisme d'action du chitosane contre les souches fongiques est jusqu'à aujourd'hui mal connu. Toutefois, il existe plusieurs éléments qui peuvent expliquer cette action :

- Le chitosane peut interagir avec la membrane des cellules pour altérer leur perméabilité. A faible dose, une hyperpolarisation de la membrane plasmique a été montrée, entraînant une augmentation de l'absorption de Ca^{2+} , ainsi que l'efflux de molécules chargées négativement, telles que le phosphate, les nucléotides et les substrats de réaction enzymatique (45). L'efflux de nucléotides et de substrats des voies métaboliques entraîne l'inhibition des principales voies métaboliques, respiration et fermentation, privant les cellules de leurs principales sources d'énergie. La forte augmentation de l'absorption de Ca^{2+} observée, qui semble être due à la hyperpolarisation membranaire, mérite plus d'investigation.
- Le chitosane agit aussi comme un agent chélatant qui forme des complexes avec les traces de métaux inhibant ainsi la croissance des champignons et la production des toxines (46). Il assure aussi certains processus de défense à l'extérieur de la cellule par exemple, il agit comme un agent absorbant d'eau et inhibe l'activité des différents enzymes (47).

Pathogène oral

Candida albicans est un organisme mycotique naturellement présent au niveau des muqueuses. Il s'agit d'un pathogène opportuniste notamment responsable des candidoses orales, aussi appelées muguet. L'activité antifongique du chitosane sur *Candida albicans* a été documentée (45,48,49) (cf figure 12); cependant, les mécanismes sous tendant son action restent incertains.

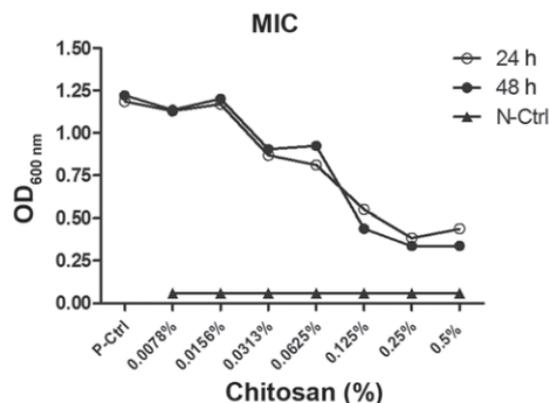


Figure 12 extraite de l'étude de Pu et al, 2014(49) : Courbe de croissance des cellules planctoniques de *Candida albicans* (*C. albicans*) avec du chitosane. Les cellules planctoniques ont été co-incubées avec différentes concentrations (0,5, 0,25, 0,125, 0,062, 0,0313, 0,0156 et 0,0078%) de chitosane pendant 24 et 48 h. La gélose de Sabouraud Dextrose a servi de contrôle négatif. Les expériences ont été menées trois fois, avec des résultats similaires à chaque fois. OD, densité optique ; CMI, concentration minimale inhibitrice. Les courbes linéaires montrent que le chitosane (>0,0313%) inhibe fortement la croissance de *C. albicans*. Il n'y a pas de différence significative sur l'effet du chitosane sur la croissance cellulaire entre l'exposition de 24h et 48h.

3.2.4 Antiviral

Le chitosane peut inhiber les infections virales dans différents systèmes biologiques. Il est également capable d'induire une résistance à certaines infections virales chez les cellules végétales et animales.

De plus, il permet de prévenir le développement de l'infection par des bactériophages dans des cultures microbiennes infectées. Cette activité dépend du degré de polymérisation, du degré de désacétylation, de la valeur de charge positive, et du caractère des modifications chimiques de la molécule (50). Le mécanisme de cette activité reste mal compris.

3.2.5 Antitumoral

L'activité antitumorale du chitosane est issue de sa structure chimique qui contient deux groupements actifs (groupements amine au niveau du C2 et groupements hydroxyle au niveau du C3 et du C6). En fait, les interactions entre les charges positives du chitosane (NH_3^+) et des charges négatives sur les membranes des cellules cancéreuses et les jonctions serrées augmentent la perméabilité et permettent aux médicaments adsorbés sur le chitosane de pénétrer dans les cellules cancéreuses (51). Pour l'activité

antitumorale, le chitosane doit être soluble dans l'eau au pH physiologique avec des groupements amine protonés. Pour cela, des études se sont focalisées sur l'amélioration de la solubilité du chitosane dans l'eau aux pH physiologiques pour être utilisé comme support pour l'administration de médicaments par voie orale (52). L'activité antitumorale du chitosane augmente avec la diminution du poids moléculaire (53). De plus, les oligomères de chitosane ont également un effet antitumoral en empêchant la croissance des cellules tumorales par stimulation du système immunitaire (54).

3.2.6 Antioxydant

En raison des atomes d'hydrogène protique des groupements amines au niveau de carbone C2 ou hydroxyles au niveau des carbones C3 et C6 du chitosane, ce biopolymère a une activité antioxydante formant des radicaux macromoléculaires. Les degrés de polymérisation et de désacétylation (DD) sont les éléments clés de l'activité antioxydante du chitosane. Le chitosane à faible poids moléculaire a une activité antioxydante très importante en comparaison avec le chitosane à poids moléculaire élevé dans lequel les atomes d'hydrogène protique sont bloqués (55). Par exemple, un poids moléculaire allant de 1 à 3 kDa et un degré de désacétylation de 90 % ont été corrélés avec une haute capacité antioxydante (56). De plus, le chitosane peut être utilisé pour retarder ou prévenir l'oxydation d'autres composés, principalement les graisses (57).

PARTIE 2 : APPLICATIONS DU CHITOSANE

1 APPLICATIONS DENTAIRES

1.1 Prévention

Dentifrices, bains de bouche et divers produits dentaires possèdent des ingrédients actifs remplissant de multiples fonctions dans le but d'améliorer l'hygiène bucco-dentaire et de maintenir une bonne santé bucco-dentaire. Récemment, le développement de produits de soins bucco-dentaires a été canalisé vers l'application d'agents anti-plaque naturels avec haute efficacité contre les caries. L'adhérence des bactéries buccales sur la surface de la dent entraîne la formation de plaque. On pense que l'adhérence entre les bactéries et la surface dentaire est due à des interactions électrostatiques et hydrophobes. Ces interactions sont perturbées par les dérivés du chitosane en raison de la compétition par le groupement amine chargé positivement. L'activité antibactérienne du chitosane pourrait être due aux interactions électrostatiques entre les groupes amines du chitosane et les sites anioniques de la paroi cellulaire bactérienne en raison de la présence de résidus d'acide carboxylique et de phospholipides.

1.1.1 Bain de bouche

In vitro un bain de bouche à base de chitosane était capable à la fois d'inhiber l'adhésion microbienne et la formation de biofilm mais aussi de favoriser la dissolution de biofilm déjà formé (58).

Un essai clinique croisé randomisé a mis en évidence l'effet d'un rinçage avec 0,5 % de chitosane pendant 14 jours sur la formation de plaque et sur le nombre de streptocoques mutans dans la salive (59). Le rinçage avec 0,5 % de chitosane était significativement plus efficace dans la réduction de la plaque ($P < 0,001$), de l'indice de gravité de la plaque ($P = 0,003$) et du nombre de streptocoques mutans dans la salive ($P = 0,035$).

Additionnellement à son activité antibactérienne significative avec une action antibactérienne supérieure 99,1 % sur six souches (*K. pneumoniae*, *L. brevis*, *S. saprophyticus*, *S. aureus*, *S. mutans*, et *E. gergoviae*), le bain de bouche au chitosane a montré une performance similaire à celle des bains de bouche commerciaux dans les expériences in vitro et in vivo. Aussi le bain de bouche contenant du chitosane soluble dans l'eau ne présente aucune toxicité et aucune gêne (picotement)(60).

Le chitosane a également un effet analgésique et anti-inflammatoire. Il a été démontré que la chitine et le chitosane réduisent la douleur inflammatoire suite à l'administration intrapéritonéale d'acide acétique (AC) sur des souris. Le principal effet analgésique du chitosane serait dû à l'absorption des ions protons libérés sur le site inflammatoire tandis que celui de la chitine serait dû à l'absorption de la bradykinine (61). Une étude a montré que le groupe expérimental traité avec un bain de bouche au carboxyméthyl chitosane présentait une concentration de substances algogènes (bradykinine) inférieure au groupe contrôle entraînant une analgésie (62). Aussi le bain de bouche contenant du chitosane favorise la cicatrisation des plaies et a un meilleur effet sur la réduction de la taille de l'ulcère et sur la gestion des récives de la stomatite aphteuse que les bains de bouche commerciaux. Son effet se rapproche de l'effet du traitement Triamcinolone sur la stomatite aphteuse récurrente (63).

1.1.2 Dentifrice

L'utilisation de la plupart des agents gélifiants actuellement utilisés, tels que la gomme adragante, les alginates dans le dentifrice, était limitée uniquement à leur capacité de gélification et nécessitait également des conservateurs antimicrobiens en raison de leur nature glucidique, alors que le chitosane est un bon agent gélifiant, qui ne nécessite pas ces conservateurs car le chitosane possède des activités antimicrobiennes.

Le dentifrice contenant du chitosane comme principe actif a montré une action antimicrobienne et le potentiel d'inhibition contre le biofilm formé par *Streptococcus mutans* avec des résultats similaires à ceux du dentifrice commercial testé et n'a montré aucune cytotoxicité. Certaines combinaisons de biosurfactants avec le chitosane ont eu un effet additif contre *S. mutans* (64).

Le dentifrice contenant du chitosane peut également aider à prévenir l'érosion et l'abrasion initiale de l'émail. Un dentifrice combinant chitosane et étain (un agent anti-érosif notable) a été testé cliniquement et a montré une bonne efficacité contre la perte de tissu minéralisé avec une efficacité supérieure au fluorure de sodium ($p \leq 0,001$)(65).

La formulation d'ion stanneux (Sn^{2+}) avec du chitosane est efficace sur l'érosion et l'abrasion (66) (cf tableau 4). Deux caractéristiques importantes sont que le chitosane est capable d'être absorbé sur des structures solides, comme l'émail, et que la couche absorbée est étonnamment persistante dans des conditions de cycle de pH, même si des changements de conformation peuvent se produire. Le chitosane a montré suivre un potentiel comportement d'absorption multicouche. Dans l'ensemble, le chitosane de la pâte de dentifrice était probablement absorbé à la surface de l'émail même sous des conditions d'agression physique permettant plus de rétention d'étain sur l'émail. Une couche de chitosane pourrait offrir une meilleure protection contre le défi acide. Le mode d'action de cette formulation a besoin d'être approfondi, mais les résultats prometteurs de cette première approche expérimentale incitent à poursuivre les recherches sur les effets de la combinaison du chitosane dans les dentifrices.

	Negative control	Placebo	NaF/1	NaF/2	NaF/3	NaF/SnCl ₂	AmF/SnF ₂	AmF/NaF/SnCl ₂	AmF/NaF/SnCl ₂ + chitosan	Positive control SnF ₂ -gel
Enamel loss	14.4 ^a (4.5)	20.2 ^b (3.8)	16.5 ^{ab} (3.0)	14.0 ^a (2.7)	12.6 ^a (3.9)	14.7 ^a (5.1)	13.5 ^a (4.8)	12.4 ^a (4.2)	6.6 ^c (3.5)	4.6 ^c (1.9)
% Reduction			18.3	30.7	37.6	27.2	33.2	38.6	67.3	77.2
Sn on enamel	-	-	-	-	-	2.2 ± 0.2 ^a	1.3 ± 0.1 ^b	1.3 ± 0.3 ^b	2.6 ± 0.3 ^{ac}	2.8 ± 0.05 ^c

Tableau 4 extrait de l'étude de Ganss et al 2012 : Perte d'émail (enamel loss) (moyenne μm , écart-type entre parenthèses) après 10 jours de cycle à travers 6×2 min d'érosion avec 0,50% en poids d'acide citrique, 2×2 min d'immersion avec dentifrice ou gel et brossage pendant 15s pendant le temps d'immersion; (% reduction) est la réduction de la perte d'émail par rapport au placebo. La teneur en Sn sur la surface de l'émail (Sn on enamel) est donnée en pourcentage de poids. Les chiffres partageant la même lettre ne sont pas significativement différents (66). On peut noter que la formule de dentifrice avec le chitosane est la seule qui a révélé des valeurs de perte d'émail de l'ordre du témoin positif.

1.1.3 Systèmes d'administration de substances cariostatiques

Des matrices de nanofibres électrofilées mucoadhésives ont été développées en utilisant du chitosane (CS) et du chitosane thiolé (CS-SH) comme polymères mucoadhésifs (67).

La muqueuse buccale est adaptée pour l'administration de formes posologiques rémanentes. Cependant, l'effet de récupération salivaire et l'ingestion accidentelle peut potentiellement entraîner une perte de médicament. Par conséquent, les polymères en

tant que mucoadhésifs sont nécessaires pour conserver la posologie des principes actifs. Le chitosane (CS) a été proposé comme polymère mucoadhésif qui va se lier aux mucines via des interactions électrostatiques. La synthèse de chitosane thiolé permet la formation de liaisons disulfures avec les résidus cystéines des mucines grâce à ses groupements thiols libres, contribuant ainsi aux interactions mucoadhésives.

L'extrait de *Garcinia mangostana* (GM) a été incorporé dans des tapis de nanofibres. L'activité antibactérienne des agents seuls et combinés a été évaluée contre les agents pathogènes des caries dentaires (cf figure 13).

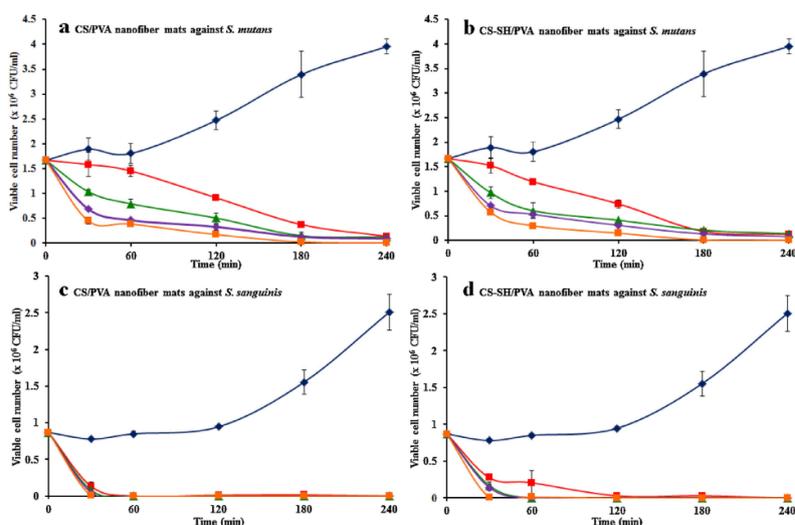


Figure 13 extraite de l'étude de Samprasit et al, 2015 (67) : Courbe de destruction temporelle de *S. mutans* et de *S. sanguinis*: (▲) non traité (témoin) et traité avec l'extrait GM chargé de tapis de nanofibres CS/PVA et CS-SH/PVA avec différentes quantités d'extrait GM: (■) 0, (▲) 1, (◆) 3 et (■) 5% p/p -mangoustan.

L'extrait de GM dans les tapis a entraîné une diminution plus rapide du nombre de bactéries. A 180 et 240 min, le nombre de *S. mutans* a été significativement réduit par rapport au témoin cependant ce n'était pas significativement différent entre chaque matrice, indiquant l'effet antibactérien propre aux matrices CS/PVA et CS-SH/PVA. Une tendance similaire a été observée pour *S. sanguinis* avec une élimination totale dans les 60 min. Le CS-EDTA (CS/PVA) a exposé la CMI et le MBC inférieurs par rapport au CS ou à l'EDTA seuls. La valeur inférieure à 0,5 de l'indice FIC a démontré une activité antibactérienne synergique.

Une étude *in vivo* de ces matrices a donné des résultats similaires sur l'activité bactérienne indiquant que les matrices ont non seulement réduit les bactéries *in vitro* mais aussi *in vivo*. De plus, une bonne mucoadhésion dans la cavité buccale s'est produite sans cytotoxicité.

1.1.4 Vernis

Un vernis de chitosane à base de propolis pourrait être une alternative au vernis à base de fluor en dentisterie préventive (68). Le fluor est l'agent dentaire le plus important et le plus populaire pour la prévention des caries dentaires ; cependant, la forte prévalence de fluorose dentaire demeure préoccupante. Le vernis a présenté une adhérence à la surface de la dent et une activité antimicrobienne synergique résultant de la combinaison propolis chitosane contre les bactéries pathogènes buccales. Aussi les composants actifs ont été libérés pendant plus d'une semaine.

1.2 Dentisterie conservatrice et prothèse

1.2.1 Primer dans restaurations directes

Le collage des restaurations consiste principalement à la liaison à l'émail et à la dentine. Le collage à l'émail est relativement fiable, mais la liaison à la dentine n'est pas idéale en raison de sa composition (matrice organique (90% collagène)/ matrice minérale).

Le chitosane utilisé dans le prétraitement de l'émail et de la dentine mordancées s'est avéré améliorer la stabilisation du collagène indispensable au collage et ainsi fournir une force de liaison accrue aux restaurations en résine composite. Le collagène dentinaire prétraité au chitosane résiste à la dégradation, en formant des liaisons chimiques entre le chitosane et le collagène grâce à des interactions entre les unités positives et négatives (69).

De plus, une nouvelle stratégie de mordantage extrafibrillaire à base de chitosane a permis de préserver les minéraux intrafibrillaires, réduire la dégradation endogène du collagène initiée par la protéase, empêcher la perméation de l'eau dans les couches hybrides et tuer les bactéries sur les surfaces dentinaires. La biocompatibilité du chitosane présente aussi un avantage dans son utilisation en tant qu'agent de chélation, la cytotoxicité directe et indirecte du chitosane étant largement inférieure à celle de l'acide phosphorique couramment utilisé en clinique. Cependant, la durée de l'opération n'est pas satisfaisante, 60s d'application soit 4 fois supérieure à l'acide phosphorique (70,71).

Un système mordançant l'EDTA-chitosane a montré une meilleure efficacité de chélation, une meilleure force de liaison et une meilleure durabilité que le chitosane seul. La force et la durabilité de liaison en condition sèche de l'EDTA-chitosan était plus forte que celle de la liaison de l'acide phosphorique en condition humide (70).

Le chitosane est aussi étudié comme agent adhésif pour améliorer la performance clinique des restaurations dentaires. Une résine adhésive (Single Bond) contenant 0,12 % (p/p) de chitosane a montré un effet antibactérien prometteur sans affecter les propriétés adhésives (72). Un chitosane modifié avec du méthacrylate (Chit-MA70) a été ajouté au primer d'un système adhésif et testé sur des dents humaines. Chit-MA70 se lie

de manière covalente au matériau de restauration et interagit électrostatiquement avec la dentine déminéralisée. Chit-MA70 a montré une force de liaison immédiate et, contrairement à l'adhésif témoin, n'a pas diminué de force de liaison lors du traitement thermomécanique des dents. Le chitosane modifié est proposé comme composant du système adhésif pour améliorer la durabilité des restaurations dentaires (73,74).

1.2.2 Combinaison avec matériau de restauration

Résine

La durée de vie d'une restauration composite est limitée, la principale cause d'échec étant les caries secondaires. La formation de biofilm à l'interface dent-matériau est un agent étiologique nécessaire au développement de caries. Par conséquent, l'incorporation d'agents antimicrobiens dans les résines dentaires est étudiée pour réduire la formation de biofilm et ainsi augmenter la longévité des restaurations.

Une étude a confirmé l'effet antibactérien du chitosane modifié par méthacrylate (CH-MA) contre *Streptococcus mutans*. Cependant, la quantité de CH-MA dans le composite nécessaire pour déclencher une réponse antibactérienne modifie les propriétés mécaniques du matériau. La dureté et la résistance à la flexion du composite ont diminué avec l'augmentation des quantités de CH-MA (74).

Ciment verre ionomère (CVI)

Le ciment verre ionomère est couramment utilisé dans les restaurations temporaires et permanentes et présente les avantages suivants : la libération prolongée de fluorure et l'adhésion chimique à l'émail et à la dentine. Cependant ses propriétés mécaniques sont insuffisantes en particulier pour les restaurations de grandes étendues.

L'incorporation du chitosane dans la formulation du CVI fait l'objet de nombreuses investigations récentes afin de favoriser les effets antibactériens ou d'améliorer les propriétés mécaniques. Toute modification apportée à sa composition pour renforcer son effet antibactérien ne doit pas compromettre ses propriétés physiques. Cependant, lorsqu'un agent antibactérien est incorporé dans le CVI, des altérations sont souvent observées dans leurs propriétés physiques. Une amélioration significative des propriétés antibactériennes a été constatée avec l'augmentation de la teneur volumique en chitosane, cependant, à partir de 25 % de chitosane, la force de liaison à la dentine est impactée négativement (75).

L'objectif de Mishra et al était de déterminer et de comparer l'effet antibactérien (in vivo), ainsi que la résistance à la compression et à la flexion (in vitro) du CVI modifié par du chitosane (10 % v/v), par rapport au CVI conventionnel (76). Une augmentation de l'activité antibactérienne ($P < 0,001$) et une augmentation marquée de la résistance à la compression et à la flexion ont été observées avec le CVI modifié au chitosane par rapport au CVI conventionnel. La meilleure résistance pourrait s'expliquer par le fait que

le réseau formé par le chitosane et l'acide polyacrylique autour des charges inorganiques réduit la tension entre les particules de verre ionomère, améliorant ainsi ses propriétés mécaniques.

Une étude a signalé une amélioration significative des propriétés mécaniques et biologiques du ciment après addition de 0,0044 % en poids de chitosane (77). L'ajout de chitosane à très faible dose a entraîné une augmentation significative de la résistance à la flexion, de plus, en présence de chitosane, la libération d'ions fluorures du CVI est catalysée.

Avec son renfort antibactérien et mécanique, le CVI modifié au chitosane est une restauration dentaire alternative prometteuse (78) qui demande de plus larges investigations.

1.2.3 Coiffage pulpaire direct

Les stratégies thérapeutiques fondées sur la préservation tissulaire ont permis une nouvelle émergence de thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire et, ainsi, de repousser les indications de traitements endodontiques dans le cas de lésions carieuses profondes. Le coiffage direct de la pulpe initie la formation de dentine par dentinogenèse réparatrice à travers une série de processus qui commencent par la différenciation des cellules souches de la pulpe dentaire en cellules de type odontoblaste.

Par ailleurs, le développement de nouveaux biomatériaux de coiffage pulpaire, tels que le composite de phosphate de calcium carboxyméthyl-chitosane (CaP-CMCS), ainsi que le chitosane à base de gypse (Gp-CT), ont permis d'améliorer la cytocompatibilité, la différenciation et la prolifération sur les cellules souches dentaires. Les temps de prise de Gp-CT (4,1-6,6min) et CaP-CMCS (20min) sont compatibles avec l'application clinique. [$>$ Dycal (hydroxyde de calcium) et $<$ MTA] (79,80). De plus, la résistance à la compression de (CaP-CMCS) se révèle être supérieure à 600 kPa, ce qui est supérieur à celui d'un coiffage pulpaire typique à l'hydroxyde de calcium. Le gonflement s'est avéré être inférieur à 2% et le taux de dégradation était inférieur à 10%. Le composé de CaP-CMCS possède un potentiel odontogène, une compatibilité biologique, des propriétés mécaniques améliorées et une facilité d'application en tant que matériau injectable. Par conséquent, le composite CaP-CMCS est un candidat prometteur pour l'application en coiffage pulpaire.

Une étude in vivo a mis en pratique une membrane bicouche de chitosane contenant des microsphères remplies de facteur de croissance (TGF- β 1). Elle a montré une libération prolongée et progressive de (TGF- β 1), la prolifération d'odontoblastes in vitro, et l'obtention in vivo d'une formation de dentine tertiaire largement supérieure (3 à 6 fois) au Dycal (81).

1.2.4 Reminéralisation émail

L'émail dentaire est le tissu le plus dur du corps humain et forme la couche externe de protection de la dent contre les dommages physiques et chimiques. Contrairement à d'autres tissus minéralisés, l'émail mature est un tissu non vivant qui ne peut pas se régénérer après une perte minérale importante souvent causée par l'érosion dentaire ou la carie.

Actuellement, les lésions avancées sont traitées en retirant les tissus compromis et en remplissant la cavité avec des matériaux de restauration. Ces restaurations échouent au fil du temps en raison de l'adhésion plus ou moins faible à l'interface entre l'émail d'origine et les matériaux artificiels, des caries secondaires se formant souvent à cette interface.

Comme alternative potentielle au traitement conventionnel, la reconstruction biomimétique de l'émail de la dent peut fournir une solution idéale. La reconstruction de l'émail par la méthode de reminéralisation biomimétique imite le processus naturel de minéralisation et permet une nouvelle approche dans le traitement des stades précoces d'érosion, des taches blanches et/ou des lésions naissantes ainsi que dans la prévention de la progression carieuse.

Le processus biomimétique de reminéralisation de l'émail est guidé par une matrice organique qui développe des échafaudages où les cristaux d'hydroxyapatite (HAP) se développent à partir d'un environnement reminéralisant, et produisent des structures d'émail. Une telle approche conduirait à une surface de dent forte et permettrait d'éliminer le problème de caries secondaires

Les stratégies biomimétiques de réparation de l'émail ont donc suscité un intérêt croissant pour la science des matériaux et la dentisterie, et sont largement considérées comme des approches prometteuses pour la prévention, restauration, et le traitement de l'émail défectueux.

L'avantage du chitosane est de fournir une protection efficace contre l'érosion de l'émail. L' amino groupe du chitosane capture des d'ions d'hydrogène, résultant en une charge positive globale qui donne une propriété de bioadhésif aux surfaces chargées négativement de l'émail érosif. Il a été signalé que cette couche de chitosane chargée positivement agit comme une barrière contre la pénétration acide, et inhibe le processus de déminéralisation (82).

L'efficacité d'un l'hydrogel d'amélogénine-chitosane dans la réparation biomimétique de l'émail humain avec érosion ou lésion carieuse a été testée in vitro dans deux systèmes de cycle de pH (83). Grâce à sa sensibilité au pH, le chitosane peut protéger l'amélogénine dans des conditions acides ; à des valeurs de pH inférieures au pKa de chitosane, il peut interagir avec l'amélogénine par interaction électrostatique pour éviter

sa perte dans la salive ; lorsque le pH normal de la salive est rétabli (à la plage 6,3–7,0), l'amélogénine faiblement en interaction est libérée du chitosane pour réguler la reminéralisation de l'émail. L'hydrogel a été efficace dans la formation d'une nouvelle couche de cristaux organisés de type émail sur la surface des lésions érosives. Or le modèle de minéralisation ordonné est fortement lié aux propriétés mécaniques de l'émail. En outre, la profondeur des caries artificielles était significativement réduite de 50 à 70%. Toutefois, l'effet des protéines salivaires (lysozyme, proline etc..) devrait également être pris en compte dans les études ultérieures.

Les méthodes biochimiques de réparation de l'émail sont des méthodes à cellules et/ou à matrice protéique. La reminéralisation des tissus durs assistée par cellules (xénogènes et cellules souches) est assez complexe, de sorte que les solutions sans cellules sont préférées. Protéines et analogues protéiques ont été utilisés pour obtenir des environnements extracellulaires favorisant la construction de couches d'apatite de type émail à la surface des lésions de l'émail. Cependant l'amélogénine est difficile à obtenir et coûteux; il est donc important de trouver des alternatives.

Un hydrogel à base de polysaccharide, chitosane-agarose, a montré une reminéralisation épitaxiale (croissance orientée) similaire à l'émail natif de nano- à micro-échelle, un rapport Ca/P analogue (1,64) à l'émail naturel et une récupération de microdureté de 77,4 % après 7 jours dans la salive artificielle (84). La comparaison de l'hydrogel chitosane-agarose à l'hydrogel agarose seul a mis en évidence la capacité du chitosane à fournir une matrice extracellulaire pour soutenir la croissance d'émail mais également son effet modulateur dans l'assemblage structurel.

1.2.5 Reminéralisation dentine

A la différence de l'émail, la dentine possède une capacité de régénération. La reminéralisation fonctionnelle fait référence à la réintroduction de minéraux dans les fibres de collagènes et à la restauration partielle ou complète des propriétés de la dentine. Dans la dentine, les cristaux d'hydroxyapatite peuvent exister à l'extérieur ou à l'intérieur des fibres de collagène. Le chitosane peut être utilisé comme analogue de protéine non collagénique pour favoriser la reminéralisation intrafibrillaire de la dentine. Le chitosane peut former et stabiliser le calcium phosphate amorphe, et l'aider à pénétrer au niveau du collagène pour former une phase cristalline métastable, qui forme finalement un cristal d'apatite.

L'inclusion de chitosane dans une pâte de reminéralisation (nano-HAP dopés au strontium), a amélioré le potentiel de reminéralisation et les propriétés mécaniques de la dentine (85). Le chitosane permet également d'améliorer l'efficacité antibactérienne de la pâte de reminéralisation (86).

1.2.6 Prothèse dentaire amovible

Le chitosane peut être utilisé comme revêtement pour la base de prothèse acrylique afin de lutter contre les champignons communs tels que *Candida albicans*. L'adhérence de *Candida* à la base de la prothèse est l'étiologie de la stomatite. Les infections à *Candida* résistant aux médicaments sont devenues un problème répandu chez les patients âgés et immunodéprimés.

Une étude a montré que le chitosane de haut poids moléculaire a le plus haut pouvoir antifongique contre la plupart des espèces de *Candida* par rapport au chitosane de poids moléculaire inférieur et au carboxyméthylcellulose (87). Le chitosane a également inhibé complètement l'adhérence de *Candida albicans* à la base de la prothèse en acrylique sans effet toxique sur la viabilité et la prolifération des fibroblastes gingivaux tout en ayant une rétention suffisante à la prothèse acrylique (>5000 Pa).

Un autre avantage de l'utilisation des revêtements adhésifs de chitosane pour prothèses dentaires serait de favoriser la coagulation du sang et la cicatrisation des plaies après des interventions chirurgicales alvéolaires. Une étude a révélé qu'une solution d'acétate de chitosane à 4% présentait la meilleure viscosité pour permettre une épaisseur relativement uniforme sur les prothèses acryliques amovibles. Aussi la force d'adhérence entre les revêtements de chitosane et la résine a été évaluée soit au score 2 (acceptable) soit au score de 3 (bonne)(88).

En prothèse amovible, le chitosane est aussi étudié comme additif pour améliorer les propriétés mécaniques du polyméthylméthacrylate thermopolymérisé (PMMA), un matériau de base pour les prothèses dentaires. Les fractures des bases de prothèse en résine après plusieurs années d'utilisation sont supérieures à 50%. L'ajout de chitosane à la résine a augmenté la résistance transversale, la résistance aux chocs et la stabilité des couleurs (89,90).

1.3 Endodontie

1.3.1 Régénération pulpaire

La pulpe dentaire est sujette à des lésions sévères faisant suite à une carie dentaire ou à un traumatisme. La thérapeutique conventionnelle préconisée alors est le traitement endodontique, qui consiste en l'exérèse de la totalité de la pulpe dentaire et le comblement de l'espace pulpaire par un matériau inerte. Ce traitement induit une fragilisation de la dent et une plus grande susceptibilité aux infections. La régénération endodontique représente une alternative à ce traitement avec la régénération de la pulpe (tissu conjonctif, dentine, vascularisation, innervation).

Les procédures de régénération endodontiques sont fondées sur des principes de génie tissulaire, et repose sur les cellules souches, les facteurs de croissance et les matrices.

Les cellules souches peuvent provenir du pool endogène : on parle de « cell homing »(91). Elles ne sont pas seulement issues de la pulpe (DPSC), elles peuvent provenir de la papille apicale (SCAP), de la moelle osseuse (BMMSC) ou du ligament parodontal (PDLSC) (92). Une autre technique est d'apporter des cellules souches exogènes dans la cavité pulpaire : on parle de « cell grafting ». Elle nécessite l'isolement et la mise en culture ex-vivo de cellules souches, c'est donc une technique plus coûteuse et plus complexe que le « cell homing ». Cette stratégie de transplantation de cellules est associée à des problèmes économiques, éthiques et techniques (93,94).

La qualité de la matrice est importante pour améliorer les activités cellulaires des cellules souches. Les hydrogels d'origine naturelle ont souvent été utilisés comme support parce qu'ils sont composés de molécules de la matrice extracellulaire ou de composants similaires. Toutefois, la matrice naturelle injectable la plus appropriée pour la régénération de la pulpe de dentine n'a pas été mise au point. Les exigences cliniques et biologiques importantes pour une matrice utilisée dans la régénération de la pulpe dentaire comprennent une manipulation aisée permettant une implantation rapide dans l'espace endodontique par le praticien dentaire (en quelques minutes), une faible viscosité pour une bonne injectabilité dans l'espace canalaire, des propriétés antibactériennes pour empêcher la croissance de bactéries endodontiques résiduelles, la dégradation physiologique par les cellules hôtes et le remplacement rapide par une matrice extracellulaire caractéristique du tissu pulpaire.

Le chitosane possède de multiples propriétés (bioactif, biocompatibilité, biodégradabilité, potentiel hémostatique, favorise adhésion, la prolifération et la différenciation des cellules, antimicrobien général). Aussi, le chitosane peut être utilisé comme hydrogel thermosensible dont la gélification est supérieure à 37 °C , cette caractéristique permet l'injection du matériau à l'état liquide à l'intérieur de la chambre pulpaire et la gélification du biomatériau par la température du corps, augmentant ainsi la stabilité du biomatériau (facteur clé pour les applications dans la régénération pulpaire)(95).

L'instabilité du caillot de sang a été pointée comme l'un des défauts (quand le caillot de sang est utilisé comme matrice) pour la régénération de la pulpe dentaire. Pour contourner cela et en raison de la complexité anatomique du système canalaire radiculaire, l'accent mis sur les matrices en hydrogel injectables pour l'autoguidage des cellules semble prometteur puisque ses propriétés physiques devraient favoriser le remplissage des canaux et permettre la migration des cellules souches.

Dans une étude, le chitosane en contact avec des cellules souches dentaires a favorisé la viabilité, l'adhésion, la prolifération et la différenciation cellulaire (96). De plus, l'hydrogel de chitosane présentait des pores interconnectés, ce qui faciliterait la nutrition des cellules souches à l'intérieur des pores. Ces caractéristiques physiques ont probablement contribué à la stabilité d'un support hybride (chitosane + caillot sanguin)

pour la régénération de la pulpe dentaire. Dans les images de MEB, il a été possible de remarquer que les cellules souches utilisées dans cette étude (cellules souches dérivées de la papille dentaire) étaient disposées en grappes à l'intérieur des pores de l'échafaudage (figure 14).

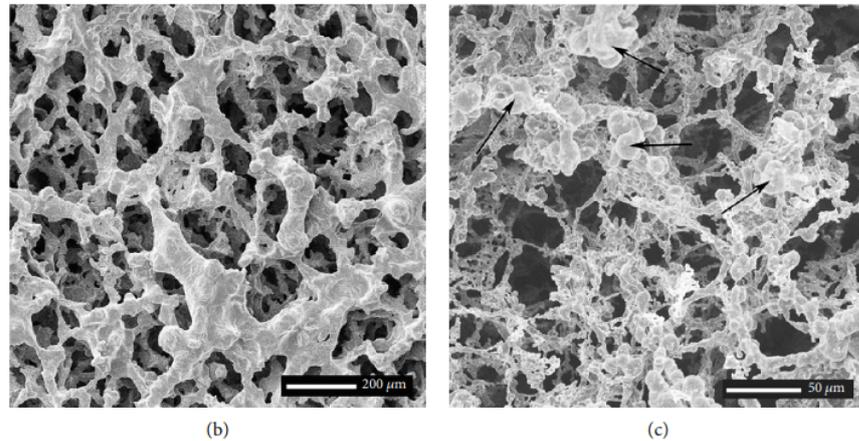


Figure 14 extraite de l'étude de Moreira et al, 2021 (96) : Micrographies électroniques à balayage illustratives de l'hydrogel de chitosane (b) et de l'hydrogel de chitosane ensemencé avec les cellules souches dérivées de la papille dentaire (c). Les flèches montrent la forme arrondie des cellules formant des grappes de tailles diverses sur les faisceaux d'hydrogel.

Les expériences menées in vivo ont montré la formation de nouveaux tissus ressemblant à de la pulpe chez les rats traités avec l'hydrogel de chitosane et la photobiostimulation thérapeutique par hémagglutination (cf figure 15). Cela a suggéré une application prometteuse de cet hydrogel comme traitement en régénération pulpaire.

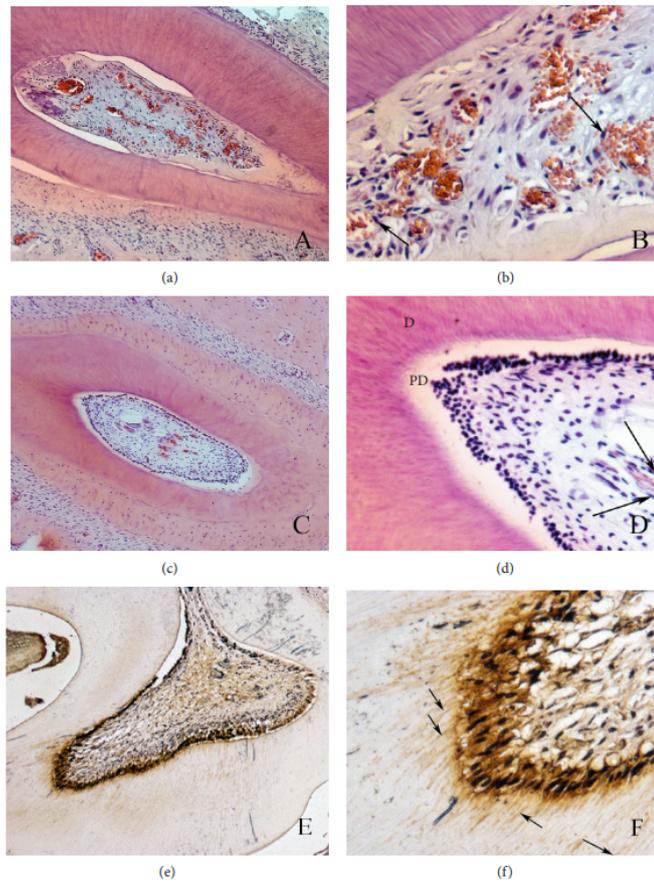


Figure 15 extraite de l'étude de Moreira et al, 2021 (96) : Photomicrographies illustrant les résultats du groupe caillot sanguin + chitosan + photobiomodulation thérapie. On observe le tissu conjonctif nouvellement formé à l'intérieur du canal radiculaire (a, b), avec de jeunes vaisseaux sanguins. Ce tissu nouvellement formé ressemble à de la pulpe dentaire saine (c, d). Les cellules de type odontoblaste colorées avec HSP-25 (e, f) sont en contact intime avec la prédentine (grossissements originaux de (e) 10x et (f) 40x).

Parmi les différentes approches testées, la régénération pulpaire basée sur l'implantation de cellules souches dans le canal a récemment donné des résultats prometteurs chez l'homme. Cette approche repose sur l'injection intracanaire d'un médicament de thérapie innovante constitué de cellules souches de pulpe dentaire humaine incorporées dans une matrice de type hydrogel. La principale limitation à l'utilisation en routine de cette solution thérapeutique est que le canal doit être au préalable totalement désinfecté, faute de quoi les bactéries résiduelles empêchent la formation d'un nouveau tissu pulpaire. Or, les matrices utilisées jusqu'à présent, à base de collagène, de fibrine ou d'acide hyaluronique, n'ont pas d'action antimicrobienne. Elles doivent donc être associées à des agents antibactériens. Le chitosane possède une

activité antibactérienne à large spectre, c'est pourquoi des chercheurs lyonnais ont mis au point une matrice hydrogel composite fibrine – chitosane (97,98). Ils ont démontré que l'incorporation de chitosane dans le réseau de fibrine conférait des propriétés antibactériennes à l'hydrogel. Le choix de la souche bactérienne à tester s'est orienté vers *Enterococcus faecalis* qui est le principal microorganisme associé à l'échec des traitements endodontiques. En l'absence d'hydrogel (condition contrôle), la concentration finale moyenne de *E.faecalis* s'est avérée être de $4,60 \times 10^7$ UFC/mL après 6 h d'incubation. Lorsque les bactéries ont été cultivées avec des hydrogels de fibrine seule, la concentration bactérienne finale était de $9,57 \times 10^7$ UFC/mL . Lorsque les bactéries ont été cultivées avec hydrogels de fibrine/chitosane, leur concentration finale était significativement réduite ($3,74 \times 10^6$ UFC/mL) par rapport aux conditions de contrôle ou de fibrine seule ($p < 0,0001$). Cependant d'autres expériences sont nécessaires pour tester l'activité antimicrobienne de cette matrice contre d'autres souches bactériennes présentes dans l'espace endodontique infecté et pour confirmer que le chitosane peut être libéré de l'hydrogel pour éliminer les bactéries présentes soit sur la paroi de la dentine du canal radiculaire, soit dans les tubulis dentinaires. Au-delà du bénéfice antibactérien, le chitosane n'avait aucun effet délétère sur la viabilité, l'étalement et la prolifération des cellules souches de pulpe dentaire humaine ni sur le dépôt de matrice extracellulaire collagénique au sein de l'hydrogel.

Le chitosane ne modifie pas non plus la faible réponse inflammatoire immunitaire observée lorsque l'hydrogel est implanté au contact de la pulpe dentaire résiduelle de l'incisive de rat. Au contraire, il stimule l'apparition de macrophages de type M2 qui favorisent la régénération tissulaire (99).

Une étude récente a étudié la combinaison de SHED (cellule souche des dents déciduales), de PRF (plasma riche en fibrine) et de chitosane comme matrice potentielle en tant qu'ingénierie tissulaire tridimensionnelle pour la régénération de la pulpe (100) (cf figure 16) .

Tissue engineering idea for pulp tissue regeneration

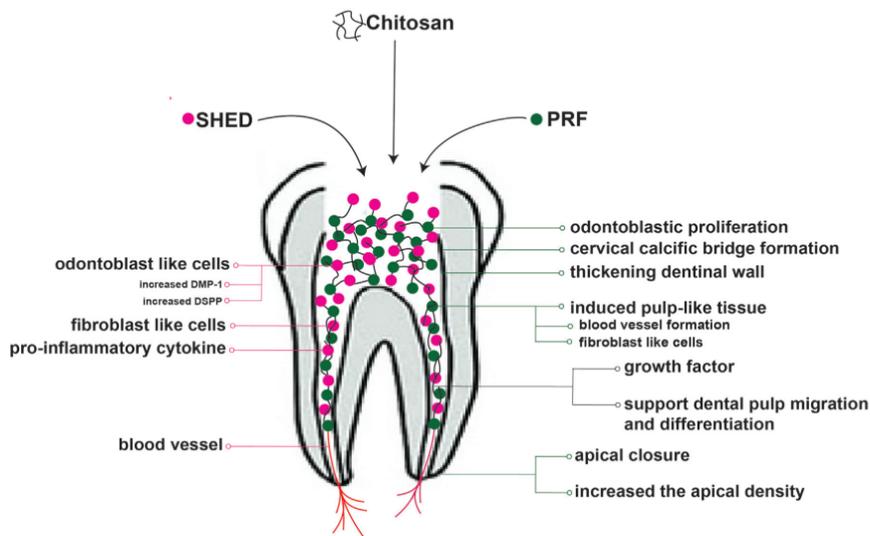


Figure 16 : La combinaison de SHED (cellules souches exfoliées de dents de lait humaines), de PRF(plasma riche en fibrine) et de chitosane pour la régénération de la pulpe dentaire d'après Anggrarista et al, 2021(100).

1.3.2 Traitement canalaire

Irrigation

Le succès du traitement radiculaire est déterminé par la qualité de l'élimination de la charge bactérienne. Actuellement, l'irrigant le plus utilisé est l'hypochlorite de sodium(NaOCl), mais il présente certains inconvénients : une cytotoxicité lorsqu'il est injecté dans les tissus périradiculaires, un goût désagréable, un potentiel de corrosion caustique et une potentielle réaction allergique. Le chitosane peut être utilisé dans les procédures endodontiques en raison de ses propriétés antibactériennes, sa capacité de chélation élevée dans des conditions acides, sa biocompatibilité et sa biodégradabilité.

Une étude a porté sur les propriétés antibactériennes d'une solution de chitosane-aide citrique contre *Enterococcus faecalis* et sa capacité à éliminer la boue dentinaire. L'effet antibactérien de la solution de chitosan-citrate était significativement plus efficace que l'acide citrique 10% ($P < 0,01$ à 5min). Aussi le chitosane-citrate a éliminé significativement plus de la boue dentinaire que l'acide citrique à 10% ($P < 0,05$ à 5min)(101).

La capacité du chitosane à éliminer la boue dentinaire a aussi été comparée à d'autres agents chélatants. 15% d'EDTA, 0,2% de chitosane et 10% d'acide citrique ont efficacement éliminé la boue dentinaire des tiers médian et apical du canal radiculaire. Mais l'EDTA à 15% et le chitosane à 0,2% ont présenté un plus haut potentiel de chélation suivi de l'acide citrique à 10% et de l'acide acétique à 1% (102).

Hypochlorite de sodium (NaOCl) et acide éthylènediaminetétraacétique(EDTA) sont des irrigants couramment utilisés. Une étude a comparé le chitosane au NaOCl et à l'EDTA pour son activité antibactérienne et sa capacité à éliminer la boue dentinaire dans la dentine. Les résultats montrent que l'irrigation avec les nanoparticules de chitosane éliminent efficacement la boue dentinaire et le contenu inorganique de la dentine. Le chitosane a significativement mieux résisté à la formation de biofilm que NaOCl et EDTA, et a présenté un effet chélateur similaire à celui de l'EDTA. En revanche, contrairement à l'EDTA qui pourrait provoquer une déminéralisation de la dentine, le chitosane pourrait reminéraliser la dentine déminéralisée avec un avantage supplémentaire de résistance à l'adhérence bactérienne. Le chitosane pourrait être utilisé comme alternative à l'EDTA ou comme irrigant final dans le traitement du canal radiculaire en raison de sa capacité à inhiber la recolonisation bactérienne et à éliminer la boue dentinaire (103).Récemment un essai clinique est venu confirmer l'activité antibactérienne du chitosane contre les bactéries aérobies et anaérobies avec une efficacité significativement supérieure à NaOCl et à la chlorexidine sur les bactéries anaérobies. L'intensité de la douleur post opératoire recueilli était également plus faible dans les groupes traités avec le chitosane (104).

Pansement intracanalair

L'hydroxyde de calcium est le matériau préférentiel pour les pansements intracanaux ; cependant, il est inefficace pour maintenir un pH alcalin et libérer des ions calcium pendant plus de 7 jours. Le chitosane peut être un véhicule prometteur pour l'hydroxyde de calcium dans le pansement à long terme pour maintenir la libération de calcium dans le traitement du canal radiculaire. Il a montré la libération prolongée la plus élevée d'ions calcium et a maintenu un pH alcalin élevé jusqu'à 30 jours par rapport à d'autres formules (eau distillée, le propylène glycol..) (105,106). De plus, l'hydroxyde de calcium en association avec des nanoparticules de chitosane a démontré une activité antibactérienne significativement plus élevée par rapport à chacun des matériaux seuls (107).

Obturation canalaire

L'incorporation de chitosane dans des scellants endodontiques a mis en évidence une activité antibactérienne contre E. faecalis lors d'essais par contact direct, cependant l'association de chlorhexidine au chitosane a provoqué les valeurs d'activité antibactérienne les plus élevées avec les 6 scellants étudiés (108). Le développement de nouveaux composés bioactifs pour l'obturation canalaire pourrait permettre de réduire le nombre d'infections réfractaires.

Le chitosane incorporé dans le primer de RealSeal (système de scellement à base de résine méthacrylate) apporte un effet antibactérien sans affecter la force de liaison à la

dentine radulaire. Cependant l'utilisation de résine au sein du système canalaire radulaire limite la possibilité de réintervention ultérieure (109).

1.4 Chirurgie orale

1.4.1 Hémostase des plaies de chirurgies orales

Fonctionnement hémostatique

Les pansements à base de chitosane sont très efficaces pour contrôler les hémorragies et prévenir les infections après les interventions chirurgicales. L'effet hémostatique du chitosane est attribué à un mécanisme indépendant de la cascade de coagulation classique ce qui peut, entre autres, présenter un intérêt pour les patients hémophiles. La capacité d'hémostase des matériaux à base de chitosane repose sur trois éléments (figure 17) : l'absorption du plasma qui entraîne la concentration des érythrocytes et des plaquettes à l'endroit lésé ; la coagulation des érythrocytes (110) certainement due à l'interaction entre les groupes amino chargés positivement du chitosane et la surface chargée négativement des globules rouges (111) ; l'adhésion, l'agrégation et l'activation des plaquettes (112). Les actions combinées du chitosane provoquent la formation rapide de coagulats.

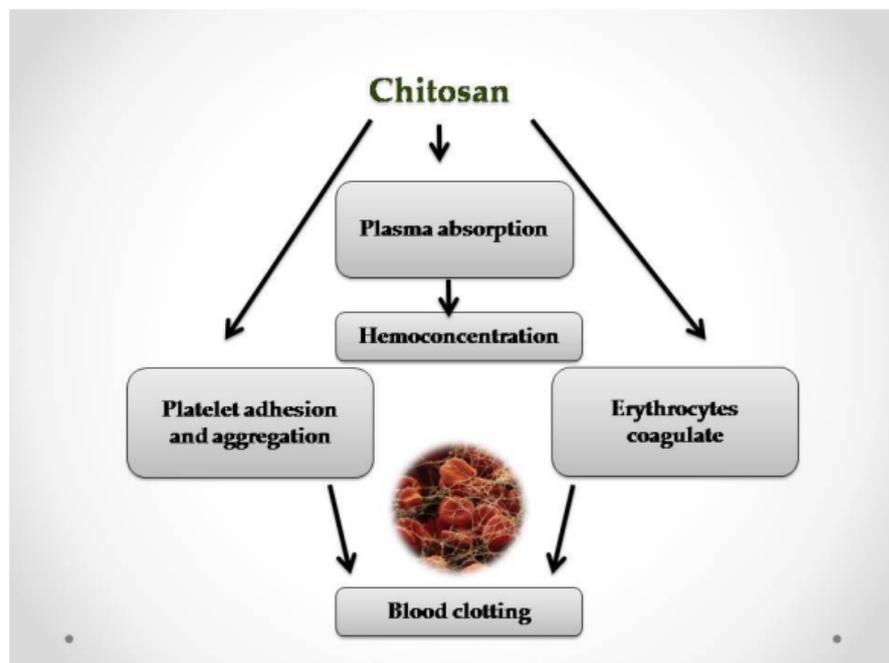


Figure 17 : Mécanisme de l'effet hémostatique du chitosane par Maksym et Sikora, 2015 (112).

Le chitosane stimule l'adhésion et l'agrégation plaquettaires, mais stimule aussi la libération de facteurs de croissance par les plaquettes (113). Après l'arrêt du saignement, le chitosane offre une barrière antibactérienne au niveau de la plaie.

Pansements

Le chitosane est un pansement efficace après les procédures d'extraction orale. Une étude a évalué l'efficacité d'un pansement à base de chitosane après extractions sur des patients sous traitement antithrombotique (sans interruption). Le temps d'hémostase a réduit de façon significative $0,63 \pm 0,27$ min dans le groupe d'étude, alors que pour les témoins (compresse et +/- suture), il était de $9,10 \pm 2,28$ min. Les résultats n'ont montré aucune incidence d'alvéolite sèche ou d'écoulement de pus dans les sites d'extraction avec pansement au chitosane. Le pansement au chitosane est un agent hémostatique qui peut réduire considérablement les saignements post-extraction avec un meilleur contrôle de la douleur chez les patients sous antithrombotiques oraux (sans interruption) comparé au contrôle (114).

Le pansement buccal hémostatique HemCon Dental Dressing (HDD ; HemCon Medical Technologies, Inc, Beaverton, OR) dérivé du pansement de combat HemCon Bandage de l'armée américaine est un pansement composé de chitosane lyophilisé qui se dissout généralement dans les 48 heures, laissant le site exempt de corps étrangers. Tous les sites traités chirurgicalement avec le pansement HDD, y compris tous les patients sous traitement anticoagulant, ont atteint l'hémostase en moins d'une minute et les plaies montraient une cicatrisation améliorée (115,116).

AXIOSTAT est un autre pansement dentaire sous forme d'éponge à base de chitosane. Les résultats sont cohérents avec ceux de Hemcon et montrent qu'Axiostat est un agent hémostatique de nouvelle génération (disponible) qui aide à obtenir une hémostase précoce, ainsi qu'une meilleure cicatrisation et moins de douleur postopératoire. L'étude a également révélé qu'Axiostat minimise les incidences et les risques thromboemboliques en permettant la poursuite du traitement antiplaquettaire pour les patients subissant une chirurgie orale (111).

Une autre perspective pour les pansements hémostatiques repose sur les hydrogels injectables.

Un hydrogel constitué de polylysine (ϵ -PL) et de carboxyméthyl chitosane (CMCS) est un injectable biodégradable qui a également de bonnes propriétés hémostatiques, mécaniques et antibactériennes. Il présente une faible toxicité, une faible irritation et une capacité de gélification rapide (30s)(117).

Une étude a comparé l'efficacité du gel de plasma riche en fibrine (PRF) et du gel de chitosane dans l'obtention d'une hémostase chez les patients recevant un traitement antiplaquettaire oral et a évalué leurs résultats de cicatrisation après extractions

dentaires. Le chitosane s'est avéré être un agent hémostatique supérieur par rapport au gel PRF mais le gel PRF a donné des propriétés cicatrisantes supérieures à celles du chitosane avec moins de douleur postopératoire (118).

1.4.2 Xérostomie

La xérostomie est une sécheresse buccale causée par la diminution ou l'absence de sécrétion salivaire. Elle conduit généralement à une gêne buccale en ayant des répercussions sur l'élocution, la mastication, la déglutition, le goût etc.. C'est aussi un facteur de risque pour d'autres pathologies orales (caries). Les approches thérapeutiques actuelles reposent sur les substituts et les stimulants salivaires.

Le chitosane utilisé comme matrice pour la libération prolongée de pilocarpine (stimulant parasympathique) a montré une capacité de mucoadhésion et une libération contrôlée du principe actif améliorée (119).

Le chitosane a aussi montré un rôle sur la régulation de la formation de la structure tissulaire de la glande salivaire. En ajustant l'expression de collagène I et III, le chitosane favorise la ramification salivaire. Cette étude démontre aussi que le degré de désacétylation du chitosane affecte la formation de la structure tissulaire (120,121).

1.4.3 Revêtement implantaire

Le succès de l'implant dentaire dépend de l'ostéointégration et du dépôt d'os alvéolaire autour de la surface de l'implant. Pour améliorer la propriété d'ostéointégration de l'implant, un revêtement de chitosane a été utilisé récemment. Le revêtement de chitosane peut affecter l'interface entre la surface de l'implant et l'os en modifiant les propriétés biologiques, mécaniques et morphologiques. Les revêtements de chitosane sont aussi utilisés pour administrer plusieurs médicaments tels que des antibiotiques, localement autour la surface de l'implant.

Des revêtements fabriqués à partir de 91,2 % de chitosane désacétylé ont été liés chimiquement à des coupons de titane via des molécules de silane. Les forces de liaison du chitosane (1,5-1,8 MPa) étaient inférieures à celles rapportées pour les revêtements de phosphate de calcium. Cependant la fixation et la croissance des cellules ostéoblastiques étaient plus importantes sur les échantillons revêtus de chitosane que sur les échantillons de titane non revêtus. De plus, les revêtements de chitosane présentaient une dégradation in vitro minimale basée sur des mesures de viscosité sur 8 semaines et supportaient plus de fibronectine (environ 1,3 ×) et d'attachement de cellules ostéoblastiques (environ 7 ×) que les témoins de titane non revêtus (122).

Bien que ces études in vitro mettent en évidence le potentiel du chitosane en tant que revêtement bioactif biocompatible pour les implants dentaires/craniofaciaux, les données sur leur performance in vivo sont méconnues. Une recherche a comparé la cicatrisation et l'intégration d'échantillons de titane recouvert de chitosane dans les

tibias de lapins avec des témoins de titane recouvert par pulvérisation de phosphate de calcium et de titane non recouvert (123). Les schémas de cicatrisation et de développement de l'interface os-implant autour des implants revêtus de chitosane étaient similaires aux témoins avec une formation d'os fibreux puis lamellaire et une réponse inflammatoire minimale. Des évaluations de la force de liaison et du taux de formation osseuse sont nécessaires cependant.

La péri-implantite peut limiter le succès clinique et imposer des charges sanitaires et financières aux patients et aux prestataires de soins. L'incidence de la péri-implantite est plus élevée au cours des 12 premiers mois après l'implantation.

Afin de prévenir les complications infectieuses, il paraît judicieux de se tourner vers de nouveaux matériaux capables de lutter contre l'infection. Il existe deux approches pour réduire les interactions entre les bactéries et les matériaux : inhiber l'adhésion bactérienne et/ou éliminer les bactéries présentes à la surface du matériau. Ainsi, deux stratégies peuvent être envisagées pour élaborer un biomatériau résistant aux infections : -Modification de la surface du biomatériau pour lui conférer des propriétés antiadhésives, -Ajout de substances antimicrobiennes au sein du matériau.

Le chitosane peut être utilisé à la fois comme vecteur d'antibiotiques et comme composé biologiquement actif grâce à sa fonction ammonium quaternaire. Ainsi, il peut être chargé puis incorporé par exemple, dans un polymère de type méthacrylate pour inhiber la formation du biofilm bactérien. Par ailleurs, il peut également être employé comme vecteur d'antimicrobiens (tétracycline) (124). L'utilisation de ce biopolymère dégradable permet de lutter efficacement contre les infections tout en étant biocompatible en présence d'ostéoblastes et de fibroblastes.

1.4.4 Régénération osseuse

L'os est un tissu conjonctif dur et hautement fonctionnalisé, il soutient les structures charnues, protège les organes vitaux et intervient dans diverses fonctions physiologiques telles que le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Les déficits osseux sont d'origines très variées. On distingue les pertes osseuses : pathologiques (maladies parodontales, kystes..), chirurgicales (résections apicales, avulsions traumatiques..), physiologiques (résorption osseuse post-extractionnelle), et congénitales. Pour les défauts de petite taille, le tissu osseux possède un certain potentiel d'auto-guérison mais pour les défauts osseux de grande taille une intervention est nécessaire. Les principales procédures cliniques sont les greffes d'apposition et d'interposition, les comblements osseux et la régénération osseuse guidée (ROG). Toutes ces méthodes utilisent des biomatériaux comme support afin de maintenir et /ou potentialiser le volume d'os cicatriciel.

Le chitosane a été largement utilisé dans l'ingénierie des tissus osseux après avoir exploré sa capacité à favoriser la différenciation et la prolifération des cellules

ostéoblastiques ainsi que le dépôt de matrice riche en minéraux par les ostéoblastes en culture (125). Les propriétés physiques et chimiques du chitosane lui permettent d'être façonné en diverses structures : membranes, hydrogel, éponges, fibres et matrice poreuse en fonction de la spécificité du traitement (cf figure18).

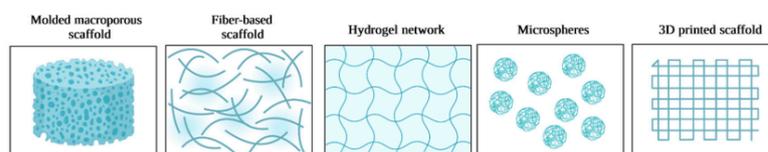


Figure 18 : Différents modèles d'échafaudages tridimensionnels à base de chitosane par Ressler, 2022 (126). En étant modulable, le chitosane permet plus d'adaptabilité et de polyvalence de traitement.

Le chitosane soutient l'attachement initial et la propagation des ostéoblastes préférentiellement aux fibroblastes (et la manipulation du biopolymère peut modifier le niveau d'attachement et de propagation)(127). En outre, plusieurs études in vitro et in vivo ont démontré que les biomatériaux à base de chitosane utilisés en ingénierie osseuse ne sont pas toxiques et ne provoquent pas de réactions allergiques et inflammatoires lors de l'implantation (128).

Les propriétés du chitosane en tant que biomatériaux pour la régénération osseuse ont été validées par une étude qui a utilisé le chitosane en comblement osseux dans l'alvéole dentaire après extraction. Après 10 semaines, la densité osseuse au niveau médian et apical était beaucoup plus importante. L'os régénéré atteint jusqu'à 98,2% de la densité osseuse normale maximale. Chez chaque patient, la densité osseuse dans les sections apicales et médianes a été augmentée respectivement de 29,3% et 10,8%, confirmant que la présence de chitosane en comblement osseux accélère la régénération du tissu osseux alvéolaire (129).

La stratégie en génie tissulaire consiste à développer la régénération des tissus, sur une matrice biodégradable en tant que sous-structure provisoire pour la fixation, la prolifération et la différenciation des cellules.

Les matrices utilisées en régénération osseuse doivent posséder un certain nombre de propriétés (130) telles que :

- la porosité qui fournit un support à la fois pour l'infiltration cellulaire, l'adhésion, la sécrétion de matrice extracellulaire et pour le tissu osseux en croissance. Le chitosane est modulable en structure poreuse.
- la biocompatibilité, qui est en partie attribuée au chitosane par sa similarité structurelle aux glycosaminoglycanes (GAG) qui sont des composants essentiels de la matrice extracellulaire du cartilage

- la rétention d'eau : les groupes amines des chaînes de chitosane sont les acteurs déterminants de sa capacité de gonflement (une interaction électrostatique avec des groupes anioniques entraîne une diminution de la rétention d'eau)
- l'adsorption des protéines : les groupes amines sont aussi responsables de l'absorption de protéine sur la surface de la matrice grâce à des liaisons électrostatiques
- la résistance mécanique : des études ont signalé la présence d'une forte relation entre la rigidité de la matrice et le comportement cellulaire (elle influence la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en des types cellulaires spécifiques). Le chitosane a des propriétés mécaniques faibles à modérées ce qui limite son utilisation (131).
- la biominéralisation : les fonctions NH₂ et C=O du chitosane permettent de servir de modèle pour la biominéralisation. Cependant l'ajout de dioxyde de silicium et de zircone à l'échelle nanométrique a amélioré le potentiel de biominéralisation par rapport au chitosane seul (132).
- la biodégradabilité : les produits dégradés qui en résultent doivent être non toxiques et ne doivent pas provoquer de réponse immunitaire. Le chitosane est principalement dégradé par l'action du lysozyme (133). Les taux de dégradation relativement rapides des matrices de chitosane limitent souvent leur persistance à long terme in vivo.

L'utilisation du chitosane seul comme matrice est limitée par le manque relatif de bioactivité et de propriétés mécaniques. Ces inconvénients sont surmontables en mélangeant le chitosane avec d'autres polymères synthétiques ou naturels [poly(alcool vinylique), poly- ϵ -caprolactone, alginate, collagène, fibroïne de soie, etc.], des composants bioactifs (hydroxyapatite, phosphate β -tricalcique, SiO₂, etc.), ou des facteurs de croissance [protéine osseuse morphogénétique 2 (BMP-2), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), bisphosphonate, etc.](128).

En effet, les matrices composites renforcent efficacement ses propriétés mécaniques et améliore ses bioactivités, comme l'augmentation d'absorption de protéines et l'augmentation de la biominéralisation.

A noter que la Haute Autorité de Santé a donné un avis défavorable pour une matrice (BST-CARGEL) de chitosane et de β -glycérophosphate en 2015 en raison d'un manque de preuve sur l'efficacité clinique (fonction, douleur, qualité de vie) du dispositif (134). En 2016 Chen et al, ont comparé in vitro une matrice chitosane/ β -glycérophosphate avec une matrice chitosane/ β -glycérophosphate /hydroxyapatite (135). L'hydrogel chitosane/ β -glycérophosphate/ hydroxyapatite a présenté une supériorité dans la promotion de la différenciation ostéogénique des cellules souches de la pulpe dentaire.

Le tableau 5 montre comment l'addition de divers matériaux comprenant des particules de polymère et de céramique au composite à base de chitosane améliore ses propriétés physiques, chimiques et biologiques pour l'ingénierie des tissus osseux (136).

Chitosan with polymers	Chitosan with ceramics	Improvements
–	Hydroxyapatite + β -TCP	– Raise tensile characteristic – Water retention and retain structure
Alginate	Nanosilicon dioxide	– Swelling control – Protein absorption – Apatite formation
Silk fibroin	Hydroxyapatite	– Growth of cells – Viability increased – ALP activity increased
–	Bioactive glass	– Pore morphology control – Control in drug release
Gelatin	Nanosilicon dioxide	– Swelling increased – Degradation control – Protein absorption and biomineralization increased
	Bioactive glass and carbon nanotube	– Cell attachment and ALP activity increased – Mechanical properties and compressive – Proliferation and attachment of cell increased
Alginate	Hydroxyapatite	– Porosity and thickness of pore wall increased
Gelatin	Calcium phosphate	– Degradation increased – Cell attachment increased
Gelatin	Bioactive glass	– Washout resistance increased – Better injectability and rheology
Collagen and alginate	Hydroxyapatite	– Cell proliferation and biomineralization increased
Polycaprolactone		– Bioactivity, protein absorption, and cell adhesion increased

Tableau 5 : Effet de l'ajout de divers matériaux au composite à base de chitosane sur les caractéristiques physiques, chimiques et biologiques par Annu et Ahmed, 2021(136).

Utilisation composite

Calcium phosphate

Le chitosane peut être incorporé avec du phosphate de calcium et utilisé dans les procédures de greffe osseuse. Le chitosane renforcé au CaP permet l'adhésion et la prolifération des cellules de type odontoblaste de souris sans signe d'effet cytotoxique ou affectant la viabilité des cellules odontoblastiques (137,138).

L'étude des propriétés mécaniques du ciment phosphate de calcium-chitosane dans un échafaudage injectable a montré que la résistance à la flexion était plus élevée (15,7 MPa) que la résistance obtenue pour le chitosane seul (10,2 MPa). D'autre part, l'attachement des cellules mésenchymateuses dans ces composites a augmenté de 85 % à 99 % en 14 jours (139).

Une minéralisation de type os lamellaire, du collagène nouvellement formé et une angiogenèse ont été observées à 4 semaines avec un composite injectable de ciment phosphate de calcium-alginate-chitosane sur des modèles de souris (140).

Hydroxyapatite

L'hydroxyapatite (HA) est la forme stable du phosphate de calcium et est utilisée pour le remplacement osseux, en particulier dans les traitements osseux et les implants dentaires. Les propriétés mécaniques des composites d'hydroxyapatite - chitosane sont

augmentées grâce à l'interaction entre les groupes -NH₂ et -OH du chitosane et le Ca²⁺ de l'hydroxyapatite (141).

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'hydroxyapatite-chitosane stimule la prolifération des cellules ostéoblastes (135,142-144). La réponse biologique des pré-ostéoblastes sur les matrices (HA-CH) nanocomposites était supérieure en termes d'amélioration de l'attachement cellulaire, de prolifération cellulaire et de répartition morphologique par rapport à la matrice de chitosane seul (145). De plus, les composites hydroxyapatite-chitosane ont montré une bonne biocompatibilité et pas de toxicité (142,146).

Le processus de réparation osseuse contient la réabsorption osseuse et la formation osseuse par les ostéoclastes et les ostéoblastes. Dans une étude, des ostéoblastes dérivés de cellules souches humaines et des ostéoclastes dérivés de monocytes humains ont été co-cultivés sur un hydrogel chitosan/HA. L'hydrogel chitosane/HA soutient l'attachement et la prolifération de ces deux types de cellules dans un système de perfusion (147). Une étude *in vivo* utilisant un matériau HA-chitine et menée sur une période de 3mois, a confirmé son effet ostéo-inductif et mais a aussi notifié d'une néovascularisation des tissus en croissance (148).

Biocéramique

Les matériaux nanobiocéramiques tels que le bioverre sont largement utilisés dans l'ingénierie des tissus osseux, soit en soutenant la croissance des tissus, soit en induisant la nouvelle formation osseuse. Cependant, les verres bioactifs sont durs, cassants et ne peuvent pas être façonnés facilement. Des études ont démontré que la combinaison de biocéramique et de chitosane peut avoir un impact sur les propriétés mécaniques des matrices (149,150). Les propriétés mécaniques (en compression) augmentent pour une teneur en verre jusqu'à 15 %, mais diminuent à une charge plus élevée (150). Aussi les ions libérés se sont avérés entraîner la précipitation d'une couche réactive de phosphate de calcium à la surface de la matrice.

Un composite injectable chitosane/bioverre en tant que matériaux de régénération osseuse peu invasifs a été évalué à la fois *in vitro* et *in vivo*. La spectroscopie infrarouge transformée de Fourier et les images de microscopie électronique à balayage ont confirmé le dépôt d'hydroxyapatite *in vitro* après incubation dans un fluide corporel simulé. En accord avec les résultats *in vitro*, l'augmentation de la quantité de bioverre améliorerait l'ostéoconductivité *in vivo*. Cependant, diminuer la quantité de chitosane pourrait affecter directement l'injectabilité du biomatériau (151). L'ajout de verre bioactif au chitosane forme donc un composite organique-inorganique qui, en plus d'améliorer ses propriétés mécaniques, augmente ses propriétés biologiques et accélère le processus de régénération osseuse.

Facteur de croissance

Une autre approche consiste à charger des facteurs de croissance (tels que les protéines morphogénétiques osseuses (BMP telles que BMP-2 et BMP-7), le facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- β 1)) qui peuvent diriger les cellules souches mésenchymateuses vers la lignée ostéogénique, dans une matrice fabriquée pour obtenir leur libération prolongée (152).

Des études *in vitro* mais également *in vivo* ont testé l'effet inductif du chitosane et du facteur de croissance transformant- β 1 (TGF β 1) en tant que combinaison matrice/facteur de croissance sur la prolifération des cellules souches dérivées de dents déciduales exfoliées humaines (SHED) et la différenciation ostéogénique (153,154). Les cellules sont restées viables et bien attachées à la structure du chitosane. De plus, TGF β 1 a considérablement amélioré l'activité proliférative des SHED sur la matrice de chitosane. Les données ont également révélé que le chitosane et le TGF β 1 amélioraient la différenciation ostéogénique des SHED, comme en témoignent une activité alcaline phosphatase élevée, de forts dépôts minéraux et la régulation à la hausse de l'expression des gènes / protéines [phosphatase alcaline (ALP), collagène de type I (COL I), ostéocalcine (OCN) et sialoprotéine osseuse (BSP)] (153). Ces résultats suggèrent que l'application combinée d'un échafaudage de chitosane et de TGF β 1 en conjonction avec SHED pourrait être bénéfique pour la régénération osseuse.

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) stimule la formation des vaisseaux sanguins. Incorporer du VEGF dans une matrice à base de chitosane a permis de modifier le profil de libération de la protéine, le taux de libération était constant tout au long des 5 semaines en évitant le « burst effect ». La quantité de VEGF disponible dans le défaut osseux devrait induire une néovascularisation et une formation osseuse (155).

Devant ces résultats, des membranes, pour la ROG, double-faces à base de chitosane ont été créées. La surface poreuse qui se trouve au contact de l'os a été recouverte de nano hydroxyapatite et enrichie de BMP-6 (facteur de croissance), et la surface opposée a été recouverte de nanofibres de polycaprolactone électrofilées afin d'empêcher la migration des cellules épithéliales et la formation d'épithélium jonctionnel (témoin de la cicatrisation et non de la régénération). Tandis que la surface poreuse de la membrane induit la prolifération et la différenciation des préostéoblastes, l'autre surface de la membrane agit comme une barrière contre la migration des cellules épithéliales (156).

1.4.5 Régénération du tissu cutané

La médecine régénératrice concerne divers tissus : peau, os, cartilage, vaisseaux sanguins, nerfs, ligaments, tendons.... Le rôle du chitosane en ingénierie tissulaire est de fournir une architecture biomimétique pour favoriser l'adhésion, la prolifération et la différenciation cellulaire.

La régénération de la peau est intéressante pour la prothèse maxillo-faciale, discipline qui étudie la reconstruction artificielle de la face en cas de mutilation ou de dysmorphose de cette dernière, en collaboration avec la chirurgie maxillo-faciale et plastique de la face.

La cicatrisation de la peau est un phénomène qui se déroule en plusieurs phases : une phase d'hémostase, une phase détersivo-inflammatoire, une phase proliférative où se forme le tissu de granulation et une phase de remodelage. Cette cicatrisation est dépendante de la sévérité et du type de lésion. Lorsque les plaies sont importantes, l'utilisation de substituts cutanés comme les greffes de peau (autogreffe, allogreffe, xenogreffe...) et les matériaux de remplacement, devient nécessaire. Une éponge de gélatine et de chitosane a montré des propriétés physiques ainsi qu'une biocompatibilité adaptée à la régénération cutanée (157,158). Florence Dupasquier a étudié la qualité du tissu reconstruit en présence d'hydrogel de chitosane après une brûlure du troisième degré in vivo (159). La tolérance du dispositif par l'hôte, la fonction de barrière naturelle du tissu régénéré et des propriétés mécaniques proches du tissu natif ont été rapportées. Un autre avantage de l'utilisation du chitosane dans la régénération cutanée réside dans son action bactériostatique en diminuant le risque de surinfection des plaies.

1.5 Parodontologie

1.5.1 Système d'administration locale

Dans les traitements des maladies bucco-dentaires (douleurs dentaires, infections orales, gingivite, lésions des muqueuses, parodontite etc.), l'administration locale de médicaments avec des caractéristiques de libération ciblées et prolongées est préférable à l'administration systémique. L'administration locale permet de réduire la toxicité et les effets secondaires des médicaments qui sont absorbés par d'autres tissus ou organes.

Le système d'administration ciblée de médicaments comprend trois éléments : un agent thérapeutique, un système porteur et une fraction de ciblage. Le médicament peut être soit incorporé par absorption passive ou par conjugaison chimique dans le système porteur. Le choix de la molécule porteuse est d'une grande importance car il affecte la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments. Le chitosane est un candidat idéal de part ses multiples propriétés.

La mucoadhérence du chitosane a été explorée pour prolonger la rétention des formulations dans la cavité buccale, les groupes amino protonés dans la structure du chitosane lui permettent d'adhérer à la couche de mucus chargée négativement par interactions électrostatiques.

La faible solubilité du chitosane (solubilité en milieu acide uniquement) n'est généralement pas souhaitée pour les applications biomédicales en particulier à un pH physiologique de 7,4. L'amélioration de la solubilité du chitosane est une étape cruciale pour étendre son champ d'application. Pour ce faire, il existe différentes modifications

chimiques telles que la carboxyméthylation, l'acétylation, la thiolation, la quaternisation etc... La plaque bactérienne, principale cause de la parodontite, a un pH bas (environ 5) qui conduit à un environnement à faible pH ; or, les variations de pH modifient le contrôle de l'administration du médicament. Les hydrogels injectables sensibles au pH donnent une réponse forte à un changement subtil du pH dans l'environnement (160).

Les systèmes locaux d'administration de médicaments sont extrêmement prometteurs dans le traitement de la parodontite en complément du débridement mécanique, en particulier dans les phases initiales, et réduisent également le risque de complications systémiques. Ces différentes manières d'utiliser le système d'administration locale pour administrer des médicaments peuvent cibler l'inflammation et l'infection, et également favoriser la régénération tissulaire.

Le chitosane peut être modifié en diverses formulations en fonction de l'objectif thérapeutique et du type d'administration. Elles sont développées pour délivrer des facteurs de croissance, des antibiotiques, des médicaments anti-inflammatoires et chimiothérapeutiques et des vaccins aux cellules cibles. Les systèmes de distribution à base de chitosane peuvent être des micro-nanoparticules, des fibres, des membranes et des gels, comme démontré sur la figure 19.

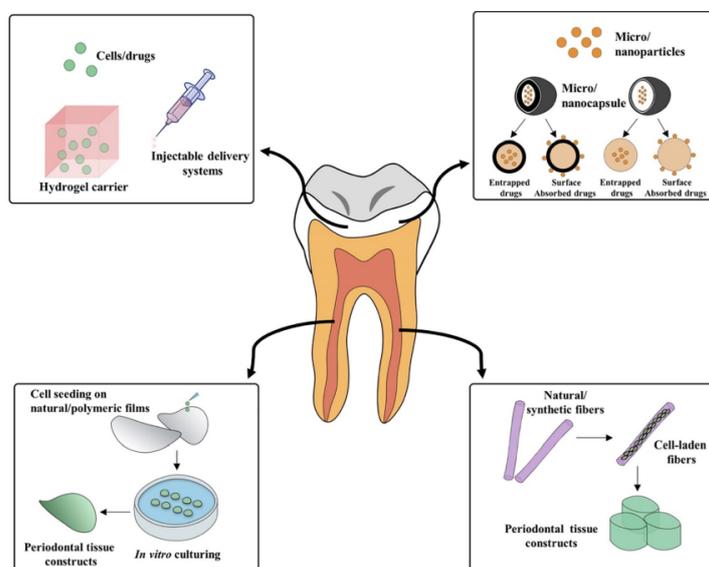


Figure 19 : Diagramme schématisé de différents biomatériaux tels que des hydrogels injectables, des micro-nanoparticules, des polymères naturels et des échafaudages naturels/synthétiques pour le traitement des maladies parodontales d'après Chen et al, 2016 (161).

Gels

Les gels à base de chitosane de viscosité de 1 à 4 % peuvent être injectés dans les poches parodontales et sont utilisés en tant que vecteurs de médicaments ou d'antiseptiques pour libérer des principes actifs dans les sites de la maladie pour améliorer la cicatrisation parodontale. Le rôle crucial du gel de chitosane dans le traitement de la parodontite chronique comme support pour l'administration de médicaments, en particulier d'antibiotiques, notamment le métronidazole (162) la moxifloxacine (163), la doxycycline (164) ou une combinaison de métronidazole et lévofloxacine (164) a été démontré et largement évalué.

Le gel de chitosane incorporé au métronidazole est utilisé efficacement comme vecteur de médicament et agent actif en complément des traitements parodontaux comme le détartrage et le surfaçage radiculaire. Les résultats ont montré que les profondeurs de poche étaient réduites et aucune complication n'a été observée chez les patients. Cette étude a suggéré que le chitosane est efficace dans les traitements parodontaux en tant qu'agent antimicrobien actif et en tant que vecteur de médicament pour le métronidazole (162).

Une étude a conçu un hydrogel injectable et thermosensible de chitosane, β glycérophosphate de sodium (β -GP), gélatine, pour inhiber la résorption osseuse alvéolaire, inhiber l'inflammation et optimiser la régénération parodontale (165,166). Cet hydrogel est hautement biocompatible et biodégradable, il peut inhiber l'inflammation en libérant de l'aspirine et de l'érythropoïétine et ainsi offrir le potentiel de guider la régénération tissulaire et de traiter les défauts parodontaux intra-osseux.

Biofilms

Une autre forme de système de distribution à base de chitosane est le biofilm implantable largement utilisé comme support intrapoches notamment dans les poches parodontales interproximales.

Un biofilm biodégradable et bioabsorbable à base de chitosane a été étudié pour l'administration de metformine dans les poches parodontales, il a été prouvé qu'il induisait la genèse d'ostéoblastes et améliorerait les défauts osseux. Il a aussi montré une flexibilité, une résistance mucoadhésive importante, une libération prolongée du médicament pendant 11 jours, et une efficacité antibactérienne efficace contre *Porphyromonas gingivalis* et *Tannerella forsythia* (167).

Un système multicouche antifongique composé de chitosane cationique et de pectine anionique a été développé pour l'administration contrôlée de clotrimazole. Le chitosane a amélioré l'activité antifongique du médicament, indiquant le potentiel du système dans le traitement de la candidose buccale résistante (168).

L'application de biofilms à base de chitosane chargés d'anesthésiques locaux peut soulager la douleur de façon prolongée. Un biofilm de chitosane/collagène contenant de la lidocaïne, de la tétracaïne et de la benzocaïne pour délivrer une concentration d'anesthésiques locaux a été développé avec une mucoadhérence, une épaisseur et une flexibilité adéquates (169,170).

Microsphères Nanoparticules

L'encapsulation d'agents thérapeutiques actifs assure une protection contre les enzymes de la salive et une libération soutenue et contrôlée sur le site. La petite taille des micro-nanoparticules améliore la probabilité de pénétration de la membrane biologique par les médicaments transportés, augmentant considérablement la biodisponibilité des médicaments et réduisant leurs toxicités et leurs effets secondaires. Elles peuvent interagir avec les cellules au niveau intra et extracellulaire en fonction de leur taille (cf figure 20).

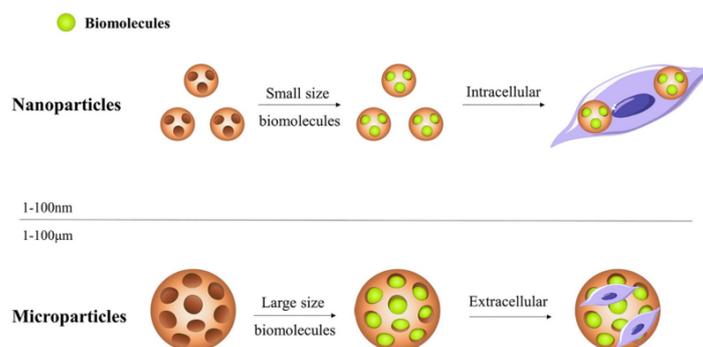


Figure 20 : Les nano et microparticules et leur potentiel à délivrer diverses biomolécules et médicaments et à agir de manière intracellulaire ou extracellulaire en fonction de la taille des particules d'après Dashnyam et al, 2018 (171).

Des études ont indiqué une augmentation de la viabilité cellulaire et de l'activité métabolique des fibroblastes gingivaux humains en présence de micro/nanoparticules de chitosane. Les particules exercent des effets anti-inflammatoires sur les fibroblastes en régulant à la baisse les cytokines et les chimiokines tels que IL-1 β , IL-6 et TNF- α , cependant, cet effet peut varier en fonction des différentes formulations et additifs (172,173).

Fibres

Le chitosane possède une grande capacité de formation de fibres. L'électrofilage est une technique simple et peu coûteuse pour la fabrication de fibres de chitosane avec des diamètres allant du nanomètre au micron. Elles sont principalement utilisées en ingénierie tissulaire. Cependant, en raison des faibles propriétés mécaniques des fibres de chitosane, diverses modifications doivent y être apportées.

1.5.2 Régénération tissulaire guidée (RTG) et membrane de chitosane

Les parodontites correspondent à une atteinte de l'ensemble du tissu de soutien de la dent et se caractérisent cliniquement par une perte d'attache épithélio-conjonctive et une résorption de l'os alvéolaire. C'est une des causes de la perte dentaire chez l'homme (HAS, 2018).

Il existe un intérêt croissant pour le développement de stratégies thérapeutiques parodontales régénératives via le concept de régénération tissulaire guidée ou de régénération osseuse guidée. La stratégie sous-jacente dans la régénération tissulaire consiste à isoler le défaut parodontal avec une membrane appropriée qui agit comme un obstacle physique à l'infiltration des tissus gingivaux dans les défauts osseux (cf figure 21). Il en existe deux grandes familles : les membranes résorbables et non résorbables. Les membranes résorbables utilisées dans le commerce sont constituées de copolymères d'acide polylactique et polyglycolique (ex. Atrisorb®, et Resolut LT®), et de collagène (ex. Bio-Gide®, BioMend Extend® et Cytoplast®).

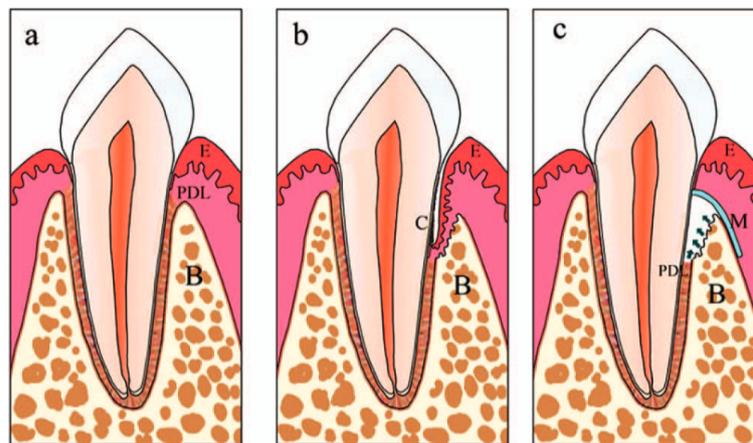


Figure 21 d'après Xu et al, 2012 (174): Dessin illustrant le tissu parodontal normal (a), les modifications du tissu parodontal dans la parodontite (b) et le principe de RTG (c). En (b), une déconnexion de l'attachement des fibres du ligament parodontal, une perte osseuse et un détachement de l'épithélium peuvent être observés. En (c), le processus de régénération après RTG est montré. Les membranes empêchent l'épithélium et le tissu conjonctif gingival d'entrer en contact avec la surface radiculaire pendant la cicatrisation et permettent aux cellules du ligament parodontal de repeupler la surface radiculaire et de favoriser la régénération de l'os alvéolaire. B : os alvéolaire ; PDL : ligament parodontal ; E : épithélium ; C : tartre et plaque ; M : membrane.

Le chitosane comme membrane de RTG

Le chitosane est facile à manipuler, biocompatible et possède une structure poreuse qui permet la croissance de cellules régénératives, entraînant une augmentation de la différenciation cellulaire et de l'infiltration vasculaire. Ces propriétés sont conformes aux

principes biologiques de la régénération tissulaire guidée, qui incluent le coagulum adhérent à la surface radiculaire pour être repeuplé par des éléments cellulaires dérivés du ligament parodontal et de l'os alvéolaire, tandis que les fibroblastes gingivaux et les cellules épithéliales sont exclus.

D'autre part, les membranes barrières utilisées en régénération tissulaire doivent généralement maintenir leur fonction pendant 4 à 6 semaines. Or le taux de dégradation des membranes de chitosane dépend du poids moléculaire et des méthodes de préparation, et il peut être modulé pour s'inscrire dans le calendrier thérapeutique. Des tests in vivo ont montré que les membranes de chitosane ont conservé leur forme et espace pour la régénération pendant 6 semaines (175).

Les effets régénérateurs de membranes non tissées de chitosane ont été étudiés dans les défauts intraosseux à une paroi créée chirurgicalement chez des chiens beagle (176). Les membranes biorésorbables Biomesh ont été appliquées en comparaison, elles sont fabriquées à partir d'acide polylactique, d'acide polyglycolique et de copolymère lactide/glycolide, et sont utilisées en clinique de nos jours.

Les résultats ont montré que les membranes de chitosane induisaient une formation plus élevée de ciment et d'os avec une différence significative uniquement avec le groupe témoin (cf tableau 6). Les cémentoblastes et les ostéoblastes étaient densément disposés le long de la nouvelle surface osseuse dans le groupe chitosane. De plus, le desmodonte (ligament parodontal) observé dans le groupe chitosane présentait un motif plus régulier et un arrangement de fibres plus dense. Cependant, la quantité de migration de l'épithélium jonctionnel n'a montré aucune différence statistique entre les trois groupes, peut-être en raison de la perte d'adaptation étroite des membranes au début de la période post-chirurgicale.

	Control (Mean ± SD)	RM (Mean ± SD)	CNWM (Mean ± SD)
DH	4.48 ± 0.56	4.88 ± 1.11	4.86 ± 0.24
JE	2.32 ± 0.33	2.04 ± 0.57	1.77 ± 0.70
CT	0.86 ± 0.29	1.20 ± 0.44	1.12 ± 0.18
NC	1.39 ± 0.21	1.72 ± 0.55	2.26 ± 0.23*
IBC	1.08 ± 0.24	1.48 ± 0.52	1.68 ± 0.15*
SBC	0.31 ± 0.05	0.24 ± 0.09	0.58 ± 0.10*
NB	1.17 ± 0.31	1.54 ± 0.71	1.81 ± 0.16*

Tableau 6 extrait de l'étude de Yeo et al, 2005 (176) Analyse histomorphométrique (mesures en millimètres), Contrôle : contrôle chirurgical ; RM : membrane résorbable ; CNWM : membrane non tissée de chitosane ; DH : hauteur du défaut ; JE : migration de

l'épithélium jonctionnel ; CT : adhésion du tissu conjonctif ; NC : nouveau ciment ; IBC : ciment intra-osseux ; SBC : ciment supraosseux ; NB : nouvel os.

* Différence statistiquement significative par rapport au contrôle chirurgical ($p < 0,05$).

Membrane composite chitosane-collagène

Une autre étude a étudié l'effet des membranes composées de chitosane dans des défauts intraosseux à paroi unique créés chirurgicalement chez des chiens beagle (177). Le chitosane a recouvert les surfaces d'une éponge de collagène et a formé une membrane, c'est donc le chitosane qui a joué le rôle d'exclure les tissus indésirables et de guider la régénération, alors que le collagène a juste fonctionné comme support. Le chitosane a été mis en comparaison avec un groupe éponge collagène et un groupe lambeau seul. Les quantités de régénération cémentaire et osseuse étaient significativement plus élevées dans le groupe chitosane que dans les autres groupes (ciment $p > 0,001$ os $p < 0,005$). Aussi la migration de l'épithélium jonctionnel dans le groupe chitosane était moindre ($0,26 \pm 0,59$ mm) que dans le groupe collagène seul ($1,49 \pm 1,25$) et le groupe lambeau seul ($2,30 \pm 1,24$ mm). Après 8 semaines, l'observation histologique a montré l'insertion des fibres du ligament parodontal dans l'os et le ciment nouvellement formé, qui étaient respectivement tapissés d'ostéoblastes et de cémentoblastes.

Une membrane de collagène et de chitosane a été comparée cliniquement au débridement chirurgical. Elle a montré une réduction significative de la profondeur des poches au sondage et un gain d'attache clinique au niveau des sites de furcation. Il y avait aussi une faible incidence de récession gingivale, pas d'association avec tout effet indésirable local ou systémique, et aucune réaction allergique n'a été rapportée lors de l'utilisation de membranes de collagène-chitosane (178).

Autres membranes composites à base de chitosane

Une membrane composite composée de collagène / verre bioactif / chitosane a été créée et étudiée. Elle a montré une capacité à promouvoir l'adhésion, la viabilité et la différenciation ostéogénique des cellules du ligament parodontal. A la différence de la membrane collagène, la membrane composite a montré une activité antibactérienne contre *S.mutans*. La propriété bactériostatique de cette membrane pourrait réduire la contamination bactérienne et ainsi favoriser la régénération des tissus parodontaux. Cette membrane composite biomimétique multifonctionnelle est capable de provoquer une régénération du tissu parodontal offrant ainsi le potentiel d'application clinique en tant que membrane de régénération tissulaire guidée mais aussi de régénération osseuse guidée (179).

L'utilisation de membranes à structure bicouche a démontré soutenir la formation extensive de fibres de collagène mature perpendiculaire à la surface de la racine ainsi que la formation de tissu minéralisé soutenant la dent (180). La membrane

chitosane/gélatine, avec notamment du chitosane aligné et poreux a présenté des propriétés intéressantes pour favoriser la régénération fonctionnelle du parodonte. Entre autres, l'ajout d'une fraction de gélatine dans les membranes chitosane augmente la densité de la membrane et réduit ainsi son hétérogénéité (181).

1.6 Orthodontie

1.6.1 Prévention en orthodontie fixe

Les patients avec un traitement par orthodontie fixe rencontrent plus de problèmes à maintenir une hygiène orale. Les appareils orthodontiques fixes favorisent l'accumulation de plaque autour des éléments (fils, brackets...). En accord avec les études précédentes le dentifrice contenant du chitosane s'est montré plus efficace à réduire l'accumulation de plaque dentaire chez les patients avec des appareils orthodontiques fixes que le dentifrice sans chitosane (sensodyne) (182).

Le chitosane en tant qu'agent antibactérien potentiel et inhibiteur de la formation de la plaque dentaire a également été étudié dans le composite de collage des brackets. L'effet antibactérien de l'adjonction de chitosane a été mis en évidence ; cependant, la longévité de cet effet ainsi que les modifications mécaniques secondaires doivent être évaluées avant toute application potentielle (183).

L'apparition de taches blanches sur la face vestibulaire des dents appareillées a été décrite comme un des effets iatrogènes potentiels de l'orthodontie fixe. Ces déminéralisations amélares aboutissent parfois à de véritables cavitations, ce qui pose un problème à la fois esthétique et fonctionnel. Le dentifrice contenant du chitosane a également montré une efficacité à prévenir la déminéralisation de l'émail autour des brackets lors d'un traitement orthodontique (184).

1.7 Occlusodontie

1.7.1 Traitements des désordres temporo-mandibulaires articulaires

Le terme général de désordres temporo-mandibulaires regroupe tout problème qui empêche les systèmes (musculaires, osseux, articulaires, nerveux..) liés à l'articulation de fonctionner en harmonie. Parmi les désordres temporo-mandibulaires, les troubles articulaires peuvent être associés à des changements dégénératifs allant de l'inflammation à la perforation du disque ou à l'arthrose dans les cas les plus avancés.

Il existe plusieurs méthodologies actuelles de traitement pour soulager l'inflammation et prévenir la dégradation du complexe articulaire. La première étape du traitement clinique est la thérapie non invasive qui comprend le traitement physique (laser/ultrason), le traitement comportemental souvent appuyé avec la mise en place de gouttière occlusale et le traitement pharmacologique (analgésiques, antidépresseurs, myorelaxants, anti-inflammatoires non stéroïdiens). La thérapie mini invasive

prometteuse est l'injection intra-articulaire de médicaments tels que les AINS, les corticostéroïdes (glucocorticoïdes, l'acétonide de triamcinolone et la dexaméthasone), le plasma riche en plaquettes issu du sang et l'acide hyaluronique. Une stratégie encourageante consiste en la libération contrôlée de molécules thérapeutiques par des nano/microparticules afin d'éviter les effets secondaires dues aux injections fréquentes et aux surdosages. Dans une étude menée sur un modèle de lapin, un hydrogel thermosensible à base de chitosane et de bêta-glycérophosphate incorporé avec de l'acide hyaluronique (HA) est utilisé comme véhicules intra-articulaires pouvant être injecté dans l'ATM. L'hydrogel à base de chitosane libère de manière contrôlée de l'HA dans l'ATM enflammée et reste dans la cavité synoviale jusqu'à quelques mois. La concentration moyenne de HA dans les articulations expérimentales est significativement plus élevée que celle du contrôle (injection de HA sans hydrogel) après 7 jours. Il a également fourni une matrice extracellulaire pour la régénération de l'ATM. L'hydrogel à base de chitosane est un système à libération contrôlée pour l'HA prometteur pour traiter les désordres temporo-mandibulaires (171,185).

Le chitosane peut également être un traitement alternatif efficace des pathologies de l'ATM, pour les malpositions discales ou la dégénérescence. Une matrice hybride fibrine-chitosane renforcée avec des cellules souches a été étudiée pour la régénération du cartilage afin de réparer la perforation du disque. Les résultats ont montré une amélioration de l'ensemencement cellulaire, de la prolifération, de l'induction chondrogénique, de la viabilité cellulaire et davantage d'activités extracellulaires. L'hybride fibrine-chitosane incorporé aux cellules souches peut réparer la perforation du disque TM, améliorer la régénération du fibrocartilage et améliorer la capacité de réparation du disque TM (186).

Selon une étude clinique, le chitosane était efficace dans le traitement de patients atteints d'arthrose de l'articulation temporo-mandibulaire. Cependant de meilleurs résultats cliniques ont été obtenus avec du plasma riche en plaquettes au niveau de l'ouverture interincisive maximale (OIM) et sur l'intensité de la douleur. En ce qui concerne les sons de l'ATM et la reconstruction condylienne à l'imagerie (CBCT, IRM), une amélioration a été observée sans différence significative entre le plasma riche en plaquettes et le chitosane. Néanmoins, l'incidence des complications associées à l'injection de PRP peut être plus élevée qu'avec l'injection de chitosane (187). Les perspectives futures devraient englober l'évaluation de l'efficacité clinique du chitosane et, par conséquent, d'autres études cliniques randomisées, en double aveugle et à long terme devraient être réalisées.

1.8 Pédodontie

1.8.1 Nouvel agent anti-carieux en remplacement du SDF

Il existe un besoin pour de nouveaux agents anti-carieux afin de prévenir les nouvelles caries et arrêter les caries dentaires chez les enfants. L'utilisation du fluorure de diamine d'argent (SDF) dans les communautés défavorisées s'est avérée efficace, cependant, le SDF colore les tissus carieux en brun foncé et peut causer un préjudice en raison du défaut esthétique.

L'activité antimicrobienne et cytotoxique d'une formulation contenant des nanoparticules d'argent et du chitosane, contre *Streptococcus mutans* par rapport à la chlorhexidine et au fluorure de diamine d'argent (SDF) a été évaluée. L'effet cytotoxique de la formulation chitosane-argent par rapport au SDF a démontré une toxicité moindre pour le chitosane- argent avec une différence statistiquement significative dans la valeur CMI (test $P < 0,05$). La formulation chitosane-argent peut être efficace contre *S. mutans* avec des doses beaucoup plus faibles, peut avoir une toxicité plus faible que le SDF et peut ne pas tacher les dents. Des études complémentaires sont en cours (188).

2 TABLEAU RECAPITULATIF DU CHITOSANE EN APPLICATIONS DENTAIRES

Spécialité	Applications chitosane	Type de recherche	Articles	Mots clés	Conclusion succincte des études
Prévention dentaire	Composant bain de bouche	In vitro	A comprehensive study into the impact of a chitosan mouthwash upon oral microorganism's biofilm formation Costa et al., 2014 (58)	Inhibe la formation de biofilm/ Dissous le biofilm	Les effets du bain de bouche au chitosane sur l'adhérence des micro-organismes, sur la formation de biofilm et sur les biofilms matures étaient supérieurs aux bains de bouche commerciaux testés.
		Essai clinique	Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation Sano et al., 2003 (59)	Réduit la formation de plaque	Le rinçage au chitosane a été efficace pour réduire la formation de plaques et le nombre de streptocoques mutans salivaires après une période de rinçage de 14 jours.
		In vitro /Essai clinique	Antibacterial effect of water-soluble chitosan on representative dental pathogens Streptococcus mutans and Lactobacilli brevis Chen et Chung, 2012(60)	Antibactérien / Absence de toxicité / Absence de gêne	Le bain de bouche contenant du chitosane soluble dans l'eau a démontré une activité antibactérienne similaire à celle des bains de bouche commerciaux dans les expériences in vitro et in vivo.

		Essai Clinique	Effect of 0.5% Chitosan mouthwash on recurrent aphthous stomatitis: a randomized double-blind crossover clinical trial Rahmani et al., 2018(63)	Analgésie /Favorise la cicatrisation	Le bain de bouche au chitosane est efficace pour soulager la douleur et réduire la taille de l'ulcère de la stomatite aphteuse mineure et cet effet est presque le même que le bain de bouche à la triamcinolone.
	Solution	In vitro/ In vivo	Analgesic effects of chitin and chitosan Okamoto et al., 2002(61)	Analgésique/Anti inflammatoire	Le principal effet analgésique du chitosane est l'absorption des ions protons libérés dans le site inflammatoire.
		In vivo	Analgesis and Wound Healing Effect of Chitosan and Carboxymethyl Chitosan on Scalded Rats Huang et al., 2014(62)	Analgésie /Cicatrisation	Le carboxyméthyl chitosane a montré une analgésie significative et un effet de promotion de la cicatrisation, mais le chitosane n'a montré qu'un effet de promotion de la cicatrisation.
	Composant dentifrice	In vitro	Application of biosurfactants and chitosan in toothpaste formulation Resende et al., 2019(64)	Antibactérien / Effet additif avec autres biosurfactants	Toutes les formulations (chitosane, biosurfactants) ont inhibé la viabilité cellulaire de S. mutans dans le biofilm, avec des résultats similaires par rapport au dentifrice commercial testé.

		Essai Clinique	Randomised in situ study on the efficacy of a tin/chitosan toothpaste on erosive-abrasive enamel loss Schlueter et al., 2013(65)	Anti érosion / Anti abrasion	Le F/Sn/chitosane était significativement plus efficace que le NaF ($p \leq 0,001$) et a montré une bonne efficacité contre la perte de tissu érosif et érosif-abrasif.
		In vitro	Efficacy of the stannous ion and a biopolymer in toothpastes on enamel erosion/abrasion Ganss et al., 2012(66)	Réduction de la perte de tissu /Absorption à la surface d'émail	La formulation expérimentale de Sn(2+) avec du chitosane a révélé des résultats prometteurs (anti-érosion et anti-abrasion) similaires à ceux du contrôle positif.
	Systèmes d'administration de substances cariostatiques mucoadhésives	In vitro/ Essai clinique	Mucoadhesive electrospun chitosan-based nanofibre mats for dental caries prevention Samprasit et al., 2015(67)	Mucoadhésion / Antibactérien	Les matrices ont montré une mucoadhésion et une activité antibactérienne.
	Vernis	In vitro	Propolis based chitosan varnish: drug delivery, controlled release and antimicrobial activity against oral pathogen bacteria Franca et al., 2014(68)	Libération prolongée/ Adhésion à l'émail	Les formulations présentaient une adhérence à la surface de la dent et étaient capables de former des films très rapidement. Les vernis au chitosane et propolis ont montré une activité antimicrobienne similaire ou supérieure à celle du vernis à la chlorhexidine.

Dentisterie conservatrice et prothèse	Coiffage pulpaire direct	In vitro	Rapidly Curing Chitosan Calcium Phosphate Composites as Dental Pulp Capping Agents Osmond et al., 2018(79)	Prolifération différenciation cellules pulpaire / Propriétés mécaniques améliorées	Les matériaux composites CaP-CMCS sont prometteurs en tant que potentiel matériau de coiffage pulpaire régénératif. Ils présentent un potentiel odontogène, une compatibilité biologique, des propriétés mécaniques améliorées et une facilité d'application en tant que matériau injectable.
		In vitro	Gypsum-Based Material for Dental Pulp Capping: Effect of Chitosan and BMP-2 on Physical, Mechanical, and Cellular Properties Subhi et al., 2018(80)	Prolifération différenciation cellules pulpaire / Temps de prise	Gp-CT présente un temps de prise et une résistance à la compression acceptable pour les applications cliniques, ainsi que des valeurs de pH stables. Cependant, le mécanisme par lequel Gp-CT stimule la différenciation ostéogénique/odontogène de SHED doit être étudié.
		In vivo	Porous chitosan bilayer membrane containing TGF- β 1 loaded microspheres for pulp capping and reparative dentin formation in a dog model Li et al., 2014(81)	Formation dentine tertiaire	La construction bicouche-microsphère de chitosane contenant du TGF- β 1 pour le coiffage pulpaire a généré 3 à 6 fois plus de dentine réparatrice que les témoins.

Remineralisation émail	In vitro	Chitosan adsorption on hydroxyapatite and its role in preventing acid erosion Lee et al., 2012(82)	Bioadhésif / Prévention contre érosion	Chitosane/salive artificielle réticulée et chitosane/salive artificielle physiquement adsorbée limitent et préviennent l'érosion acide de l'HA.
	In vitro	Efficacy of amelogenin-chitosan hydrogel in biomimetic repair of human enamel in pH-cycling systems Ruan et al., 2016(83)	Support reminéralisation biomimétique émail	L'hydrogel CS-AMEL est efficace pour la restauration des lésions érosives et carieuses dans des conditions de cycle de pH.
	In vitro	A Chitosan–Agarose Polysaccharide-Based Hydrogel for Biomimetic Remineralization of Dental Enamel Muşat et al., 2021(84)	Support reminéralisation biomimétique émail	L'hydrogel CS-A a montré un potentiel de guide pour la formation de tissus durs comme l'émail dentaire.
Remineralisation dentine	In vitro	Evaluation of the effect of a remineralising paste containing strontium doped nanohydroxyapatite with Non-Collagenous protein analogue - chitosan on the characteristics of partially demineralized dentin -An in vitro study Geevarghese et al., 2021(85)	Reminéralisation biomimétique dentine / Amélioration des propriétés mécaniques	Une concentration accrue de strontium et l'ajout de chitosane ont provoqué une reminéralisation et une augmentation des propriétés mécaniques de la dentine partiellement déminéralisée.

		In vitro	Antimicrobial activity of a remineralizing paste containing Strontium doped Nano hydroxyapatite (Sr-nHAp) with Non Collagenous Protein (NCP) analogue Chitosan – An in vitro study Mathew et al., 2021(86)	Reminéralisation biomimétique dentine / Antibactérien	L'ajout de chitosane aux formulations de strontium a amélioré son efficacité antimicrobienne. Ces formulations ont des applications dans les procédures de thérapie vitale de la pulpe, non seulement pour la reminéralisation, mais également en tant qu'antimicrobien pour contrôler les caries secondaires.
		In vitro	Human Dentine Remineralization Under Non-collagen Materials Action Zaharia et al., 2017(189)	Reminéralisation biomimétique dentine	Les résultats montrent un effet bénéfique du chitosane sur la reminéralisation de la dentine mordancée.
	Primer dans les restaurations directes	In vitro	Evaluation of the effect of collagen stabilizing agents like chitosan and proanthocyanidin on the shear bond strength to dentin and microleakage of resin composite at enamel and cemental walls: An <i>in vitro</i> study Nivedita et al.,2019(69)	Stabilisation du collagène / Résistance au cisaillement	L'application de chitosane a amélioré la résistance au cisaillement de la dentine par rapport au témoin.

		In vitro	EDTA-chitosan is a feasible conditioning agent for dentin bonding Zhou et al., 2022(70)	Mordantage extrafibrillaire/ Force de liaison	La stratégie de déminéralisation extrafibrillaire EDTA-chitosane conserve les minéraux intrafibrillaires et offre une meilleure force de liaison et une meilleure durabilité avec une cytotoxicité plus faible.
		In vitro	Chitosan-Based Extrafibrillar Demineralization for Dentin Bonding Gu et al., 2019 (71)	Mordantage extrafibrillaire / Efficacité de chélation / Force de liaison / Antibactérien	La stratégie de déminéralisation extrafibrillaire à base de chitosane retient les minéraux intrafibrillaires, réduit la dégradation endogène du collagène, empêche la perméation de l'eau dans les couches hybrides et tue les bactéries sur les surfaces dentinaires, améliorant ainsi la durabilité de la liaison résine-dentine.
		In vitro	Antibacterial activity and adhesive properties of a chitosan-containing dental adhesive Elsaka, 2012(72)	Antibactérien / Force de liaison	La résine adhésive qui contient 0,12 % de chitosane est un adhésif antibactérien prometteur qui n'affecte pas les propriétés adhésives.

		In vitro	Use of Methacrylate-Modified Chitosan to Increase the Durability of Dentine Bonding Systems Diolosà et al., 2014(73)	Durabilité de la force de liaison	Le chitosane modifié avec de l'acide méthacrylique est proposé en tant que composant du système adhésif « etch-and-rinse » pour améliorer la durabilité des restaurations dentaires.
		In vitro	Effect of methacrylated chitosan incorporated in experimental composite and adhesive on mechanical properties and biofilm formation Stenhagen et al., 2018(74)	Antibactérien / Force de liaison	L'incorporation de CH-MA n'a pas altéré la force de liaison des adhésifs.
	Modification de restauration composite	In vitro	Effect of methacrylated chitosan incorporated in experimental composite and adhesive on mechanical properties and biofilm formation Stenhagen et al., 2018 (74)	Antibactérien / Diminution des propriétés mécaniques du composite	La quantité de CH-MA dans le composite nécessaire pour déclencher une réponse antibactérienne remet en question les propriétés mécaniques du matériau.
	Modification de restauration verre ionomère	In vitro	Characterization of antibacterial and adhesion properties of chitosan-modified glass ionomer cement Ibrahim et al.,2015 (75)	Antibactérien / Liaison dentinaire	L'incorporation de 5 à 10% de chitosane dans le liquide d'acide polyacrylique de CVI a amélioré les propriétés antibactériennes du CVI conventionnel contre S. mutans sans nuire à sa liaison à la surface de la dentine.

		Essai Clinique	Antibacterial effect and physical properties of chitosan and chlorhexidine-cetrimide-modified glass ionomer cements Mishra et al.,2017(76)	Antibactérien / Résistance à la compression et à la flexion	Le CVI modifié au chitosane serait efficace pour inhiber les bactéries associées aux caries dentaires avec des propriétés physiques améliorées par rapport au CVI conventionnel.
		In vitro	Preliminary study on chitosan modified glass ionomer restoratives Petri et al., 2007 (77)	Résistance à la flexion / Catalyse libération fluorure	L'ajout de 0,0044% de chitosane en poids à un CVI conventionnel a amélioré les performances mécaniques et catalysé la libération d'ions fluorure.
Revêtement prothèse amovible		In vitro	Activity of chitosan antifungal denture adhesive against common Candida species and Candida albicans adherence on denture base acrylic resin Namangkalakul et al., 2020(87)	Antifongique / Candida adhérence /Force de rétention	Le chitosane hydrosoluble de poids moléculaire élevé a montré des propriétés adaptées au développement d'un adhésif antifongique (C albicans) pour prothèses dentaires.
		In vitro	Chitosan Coating on Silica-Modified Polymethyl Methacrylate for Dental Applications Więckiewicz et al., 2017(88)	Epaisseur de revêtement/ Force adhérence à la résine	Les revêtements avec une ou deux couches de solution d'acétate de chitosane à 4 % ont permis une épaisseur de chitosane relativement uniforme et pourraient être utilisables en prothèse amovible.

	Modification de base de prothèse amovible	In vitro	Color stability of heat polymerized polymethyl methacrylate resin denture base after addition of high molecular nano chitosan Adiana et al., 2016 (89)	Stabilité de couleur	Le nanogel de chitosane peut être utilisé pour maintenir la stabilité de la couleur de la résine de base de prothèse (polyméthacrylate de méthyle polymérisé à la chaleur).
		In vitro	Effect of adding high molecular nanochitosan on transverse strength of heat polymerized polymethylmethacrylate denture base resin Adiana et al., 2017(90)	Augmentation de la force transversale	Le nanogel chitosane peut être utilisé pour augmenter la résistance transversale de la résine de base de prothèse (polyméthacrylate de méthyle polymérisé à la chaleur).
Endodontie	Régénération pulpaire	In vitro / In vivo	Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ Chenite et al., 2000(95)	Thermosensible / Administration de médicament / Biocompatibilité	L'administration de thérapeutiques biologiques avec hydrogel de chitosane thermodurcissable a le potentiel de délivrer de manière non chirurgicale des molécules qui pourraient autrement être inactivées avec d'autres types de véhicules.
		In vitro / In vivo	Physical and Biological Properties of a Chitosan Hydrogel Scaffold Associated to Photobiomodulation Therapy for Dental Pulp Regeneration: An In Vitro and In Vivo Study	Régénération pulpaire / Organisation tridimensionnelle	L'hydrogel de chitosane, lorsqu'il est appliqué avec un caillot sanguin en tant qu'échafaudage hybride associé à la photobiomodulation, pourrait à l'avenir améliorer les

			Moreira et al., 2021(96)		résultats antérieurs de la régénération de la pulpe dentaire grâce à des approches de « cell homing ».
		In vitro	Design and characterization of a chitosan-enriched fibrin hydrogel for human dental pulp regeneration Ducret et al., 2019(98)	Régénération pulpaire / Antibactérien / Viabilité cellulaire	L'incorporation de chitosane dans un hydrogel de fibrine serait bénéfique pour favoriser la néoformation de tissu pulpaire, grâce à l'effet antibactérien du chitosane et à l'absence d'effet néfaste significatif du chitosane sur les cellules pulpaires (morphologie, viabilité prolifération) et sur la production de matrice collagène.
		In vivo	Dental pulp inflammatory/immune response to a chitosan-enriched fibrin hydrogel in the pulpotomised rat incisor Renard et al., 2020(99)	Réponse inflammatoire, immunitaire	Les hydrogels de fibrine-chitosane induisent une réponse inflammatoire/immunitaire similaire à celle de l'hydrogel de fibrine.
		Revue	SHED, PRF, and Chitosan as Three-Dimensional of Tissue Engineering for Dental Pulp Regeneration Anggrarista et al.,	Régénération pulpaire / Proposition / Ingénierie tissulaire	Le chitosane, en tant que principal vecteur de SHED et de PRF, devrait mener les cellules et les facteurs de croissance en remplissant tous

			2021(100)		les canaux radiculaires jusqu'à atteindre le foramen apical.
		Revue	Des crustacés au secours des dents infectées Farges, 2019(97)	Régénération pulpaire	L'incorporation de chitosane dans le réseau de fibrine a conféré des propriétés antibactériennes à l'hydrogel. Le chitosane n'a eu aucun effet délétère sur la viabilité, l'étalement et la prolifération des cellules souches de pulpe dentaire humaine ni sur le dépôt de matrice extracellulaire collagénique au sein de l'hydrogel.
	Elimination de la boue dentinaire après instrumentation du canal radiculaire	In vitro	The Study of Chitosan-Citrate Solution as a Root Canal Irrigant: A Preliminary Report Suzuki, 2014(101)	Antibactérien / Enterococcus faecalis / Elimination boue dentinaire	La solution de chitosane-citrate a entraîné une réduction bactérienne plus importante que l'acide citrique à 10 % après 5 min d'application (p <0,01). La solution a également éliminé beaucoup plus de boue dentinaire que l'acide citrique à 10 % (P <0,05).

		In vitro	Chitosan: a new solution for removal of smear layer after root canal instrumentation Silva et al., 2013(102)	Elimination boue dentinaire / Chélation	15 % d'EDTA, 0,2 % de chitosane et 10 % d'acide citrique ont efficacement éliminé la boue dentinaire du tiers moyen et apical du canal radiculaire.
		In vitro	Chelating and antibacterial properties of chitosan nanoparticles on dentin del Carpio-Perochena et al., 2015(103)	Elimination boue dentinaire / Réduction recolonisation bactérienne	Les nanoparticules de chitosane pourraient être utilisées comme irrigant final pendant le traitement du canal radiculaire avec le double avantage d'éliminer la boue dentinaire et d'inhiber la recolonisation bactérienne sur la dentine radiculaire.
		Essai Clinique	Assessment of Antimicrobial Efficacy of Nano Chitosan, Chlorhexidine, Chlorhexidine/Nano Chitosan Combination versus Sodium Hypochlorite Irrigation in Patients with Necrotic Mandibular Premolars: A Randomized Clinical Trial Nasr et al., 2021(104)	Antibactérien / Douleur post opératoire	Les nanoparticules de chitosane et leur combinaison avec la chlorhexidine sont significativement plus efficaces que la chlorhexidine et le NaOCl contre les bactéries anaérobies isolées des prémolaires mandibulaires nécrotiques. L'intensité de la douleur post-opératoire était plus faible avec les nanoparticules de chitosane.

Potentialisation des pansements à l'hydroxyde de calcium	In vitro	In vitro sustained release of calcium ions and pH maintenance from different vehicles containing calcium hydroxide Ballal et al., 2010(105)	Libération prolongée	La formulation de chitosane présentait la libération prolongée maximale d'ions calcium par rapport aux trois autres formulations (propylène glycol, polyéthylène glycol 6000, et gomme de guar).
	In vitro	Evaluation of calcium ion release and change in pH on combining calcium hydroxide with different vehicles Grover et Shetty, 2014(106)	Libération prolongée / Alcalinisation pH	Le chitosane peut être utilisé comme véhicule prometteur pour l'hydroxyde de calcium afin de maintenir un pH alcalin et de permettre la libération prolongée d'ions calcium dans le système canalaire.
	In vitro / In situ	Antibacterial Properties of Chitosan Nanoparticles and Propolis Associated with Calcium Hydroxide against Single- and Multispecies Biofilms: An In Vitro and In Situ Study 2017 del Carpio-Perochena et al., 2017(107)	Antibactérien / Enterococcus faecalis	L'incorporation de nanoparticules de chitosane dans des pâtes de Ca(OH) ₂ pourrait être bénéfique lors de l'utilisation de médicaments intracanaux de temporisation en raison de leur activité antibactérienne (E.faecalis).
Obturation canalaire	In vitro	Effect of addition of chitosan to self-etching primer: antibacterial activity and push-out bond strength to	Antibactérien / Enterococcus faecalis / Primer /	Les résultats suggèrent que l'amorce auto-mordante modifiée incorporant du chitosane est une amorce

			radicular dentin Elsaka et Elnaghy, 2012(109)	Force de liaison	antibactérienne prometteuse qui n'affecte pas négativement la force de liaison du système RealSeal à la dentine radiculaire.
		In vitro	Antimicrobial activity of endodontic sealers and medications containing chitosan and silver nanoparticles against Enterococcus faecalis Loyola-Rodríguez et al., 2019 (108)	Enterococcus faecalis / Scellants	Les scellants associés aux nanoparticules de chitosane-chlorhexidine pourraient être utilisés lors des traitements endodontiques conventionnels pour contrôler la bactérie E.faecalis.
Chirurgie orale	Régénération osseuse et nouveau matériau de substitution osseuse	In vitro	Chitosan sponges as tissue engineering scaffolds for bone formation Seol et al., 2004(125)	Régénération osseuse / Matrice	Les éponges de chitosane peuvent être utilisées comme matériaux d'échafaudage efficaces pour la formation osseuse par génie tissulaire in vitro.
		Revue	Chitosan-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering Applications: A Short Review Ressler, 2022(126)	Régénération osseuse / Conception de matrice	En suivant les exigences de conception et de caractérisation des biomatériaux, les matériaux à base de chitosane pour la régénération osseuse pourraient être traduits en essais cliniques et être approuvés pour une utilisation

					commerciale.
		In vitro	Chitosan supports the initial attachment and spreading of osteoblasts preferentially over fibroblasts Fakhry et al., 2004(127)	Attachement et propagation ostéoblastique	Le chitosane soutient l'attachement initial et la propagation des ostéoblastes préférentiellement aux fibroblastes, et la manipulation du biopolymère peut modifier le niveau d'attachement et de propagation.
		In vitro	Osteogenesis enhanced by chitosan (poly-N-acetyl glucosaminoglycan) in vitro Klokkevold et al., 1996(190)	Ostéogénèse / Différenciation cellules ostéoprogénitrices	Le chitosane potentialise la différenciation des cellules ostéoprogénitrices et peut faciliter la formation osseuse.
		Revue	Application of Chitosan in Bone and Dental Engineering Aguilar et al., 2019(128)	Applications dentaires / Ingénierie osseuse	Le mélange de chitosane avec d'autres polymères et/ou biomatériaux naturels ou synthétiques a rendu des résultats prometteurs pour la régénération tissulaire.
		Revue	Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering Di Martino et al., 2005(191)	Ingénierie osseuse / Tissus osseux et cartilagineux	Le chitosane est un matériau prometteur pour la régénération tissulaire de par sa biocompatibilité, son activité antibactérienne intrinsèque, sa capacité de se

					lier aux facteurs de croissance et son aptitude à être traité dans une variété de formes différentes.
		Revue	Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering Islam et al., 2017 (192)	Applications biomédicale / Ingénierie tissulaire	La chitine et le chitosane présentent un intérêt pour les applications présentes et futures en ingénierie tissulaire de par leurs propriétés et leur profil de toxicité très sûr.
		Revue	Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications Kim et al., 2008 (193)	Ingénierie tissulaire	Le chitosane est l'un des biomatériaux les plus prometteurs en ingénierie tissulaire car il offre un ensemble distinct de propriétés physico-chimiques et biologiques avantageuses pour une variété de régénération tissulaire.
		Revue	Progress in the Development of Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Sultankulov et al., 2019(194)	Ingénierie tissulaire	Le chitosane est activement utilisé dans l'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative en tant que biomatériau seul, ainsi qu'en combinaison avec d'autres polymères.

		Essai Clinique	Effects of chitosan on dental bone repair Ezoddini-Ardakani et al., 2011 (129)	Comblement osseux / Densité osseuse	Le chitosane a augmenté de manière significative la densité osseuse dans les sections apicales et médianes au niveau des alvéoles post extractions.
		In vitro	Biocomposite scaffolds containing chitosan/alginate/nano-silica for bone tissue engineering Sowjanya et al., 2013 (195)	Ingénierie osseuse / Matrice composite	Les échafaudages de chitosane – alginate possèdent une architecture poreuse bien définie avec des tailles de pores variant de 20 à 100 µm adaptées à l'infiltration cellulaire. La présence de nSiO2 dans les échafaudages a facilité l'adsorption accrue des protéines, la capacité de gonflement contrôlé et le dépôt d'apatite.
		In vitro/ In vivo	Chitosan–alginate hybrid scaffolds for bone tissue engineering Li et al., 2005(131)	Matrice composite / Porosité / Propriétés mécaniques	La matrice composite biodégradable de chitosane et d'alginate possède des propriétés mécaniques et biologiques améliorées par rapport au chitosane seul.
		In vitro	Chitosan scaffolds containing silicon dioxide and zirconia nano particles for bone tissue engineering Pattnaik et al.,	Matrice composite / Ingénierie tissulaire osseuse	La matrice possède une nature poreuse avec des dimensions de pores adaptées à l'infiltration et à la colonisation cellulaire. La

			2011(132)		présence de zircone a diminué le gonflement et augmenté les propriétés de biodégradation, d'adsorption des protéines et de bio-minéralisation.
		In vitro	Lysozyme degradation of partially deacetylated chitin, its films and hydrogels Pangburn et al., 1982(133)	Biodégradabilité / Lysozyme	Comme la chitine, la chitine partiellement désacétylée est un substrat pour la digestion du lysozyme.
		Revue	Chitosan based biocomposite scaffolds for bone tissue engineering Saravanan et al., 2016(130)	Ingénierie tissus osseux	L'inclusion de matériaux/molécules bioactives dans les échafaudages de chitosane pourrait favoriser leurs applications dans la réparation des tissus osseux.
		Livre	Bionanocomposites in Tissue Engineering and Regenerative Medicine Annu et Ahmed, 2021(136)	Bionanocomposite /Ingénierie tissulaire / Médecine régénérative	Les bionanocomposites sont un domaine de développement à venir. Ils offrent une variété d'avantages environnementaux. Ils sont extrêmement polyvalents, avec une large gamme de propriétés physiques et chimiques adaptée à une variété d'applications.

		In vitro	Interaction between odontoblast and bio-calcium phosphate cement reinforced with chitosan Chun et al., 2011(137)	Viabilité cellulaire / Adhésion odontoblastes	Le chitosane renforcé au bio-calcium-phosphate n'a pas affecté la viabilité des cellules odontoblastiques et n'a eu aucun effet cytotoxique significatif. Il a montré un potentiel d'adhésion aux odontoblastes.
		In vitro	Fast setting calcium phosphate–chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility Xu et Simon, 2005(138)	Biocompatibilité /Résistance à la flexion et module d'élasticité	L'ajout de chitosane au calcium phosphate a amélioré les propriétés mécaniques permettant d'étendre l'utilisation du calcium phosphate à des réparations plus importantes.
		In vitro	Mesenchymal stem cell proliferation and differentiation on an injectable calcium phosphate-chitosan composite scaffold Moreau et Xu, 2009(139)	Propriétés mécaniques / Prolifération et différenciation ostéogénique	L'ajout de chitosane au ciment de phosphate de calcium a augmenté les propriétés mécaniques du ciment. Les cellules souches mésenchymateuses ont pu proliférer et se différencier sur les matrices composites.
		In vivo	Injectable calcium phosphate–alginate–chitosan microencapsulated MC3T3-E1 cell paste for bone tissue engineering <i>in vivo</i> Qiao et al.,	Potentiel ostéogénique	Suite à l'implantation <i>in vivo</i> du dispositif injectable à base d'ostéoblaste, de phosphate de calcium, d'alginate et de chitosane, une minéralisation

			2013(140)		de type os lamellaire, du collagène nouvellement formé et une angiogenèse ont été observés.
		Revue	Chitosan Composites for Bone Tissue Engineering—An Overview Venkatesan et Kim, 2010(141)	Ingénierie osseuse / Propriétés mécaniques	Le développement de la recherche sur l'efficacité des composites à base de chitosane devrait ouvrir de grandes possibilités pour l'ingénierie future du tissu osseux.
		In vivo	Experimental study of natural hydroxyapatite/chitosan composite on reconstructing bone defects Yuan et al., 2008(142)	Biocompatibilité / Ostéoconductivité	Le composite hydroxyapatite/chitosane a une bonne biocompatibilité et ostéoconductivité. Il est possible qu'il ait un effet inductif sur les cellules souches mésenchymateuses pour la prolifération et la différenciation ostéoblastique
		In vitro	Chitosan/nanohydroxyapatite composite membranes via dynamic filtration for guided bone regeneration Teng et al., 2009(143)	Propriétés mécaniques / Bioactivité	Les membranes composites chitosane/HA avec une teneur en HA inférieure à 30 % ont un bon potentiel pour être utilisées comme membranes barrières pour la ROG.

		In vitro	Properties and <i>in vitro</i> biological evaluation of nano-hydroxyapatite/chitosan membranes for bone guided regeneration Xianmiao et al., 2009(144)	Régénération osseuse guidée / Biocompatibilité /	L'hydroxyapatite se répartit uniformément dans les membranes de chitosane. Il existe des liaisons chimiques entre le chitosane et l'HA. Les membranes composites nano-hydroxyapatite et chitosane ont une bonne biocompatibilité sur la base de l'absence d'effet négatif sur la fixation, prolifération et croissance des cellules stromales de la moelle osseuse.
		In vitro	Biomimetic chitosan–nanohydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering Thein-Han et Misra, 2009(145)	Propriétés mécaniques et physicochimiques / Réponse biologique	La réponse biologique des pré-ostéoblastes sur les matrices nanocomposites était supérieure en termes d'amélioration de l'attachement cellulaire, de prolifération plus élevée et de morphologie bien répartie par rapport à la matrice de chitosane.
		In vitro	Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite/chitosan composite scaffolds Kong et al.,	Morphologie / Biocompatibilité	Les matrices nano hydroxyapatite / chitosane ont montré une meilleure biocompatibilité que les

			2005(146)		matrices en chitosane pur.
		In vitro	In vitro proliferation and osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells in injectable thermo-sensitive chitosan/ β -glycerophosphate/hydroxyapatite hydrogel Chen et al., 2016(135)	Injectabilité/ Différenciation et prolifération ostéoblastes	L'hydrogel chitosane/ β -glycérophosphate /hydroxyapatite a montré une excellente compatibilité cellulaire et la promotion de la différenciation ostéogénique des cellules souches de la pulpe dentaire in vitro.
		In vitro	Bone tissue engineering with scaffold-supported perfusion co-cultures of human stem cell-derived osteoblasts and cell line-derived osteoclasts Beşkardeş et al., 2017(147)	Perfusion / Co-culture ostéoblastes ostéoclastes	Des ostéoblastes et des ostéoclastes humains ont été co-cultivés dynamiquement sur un échafaudage de chitosane-HA. La culture en perfusion a augmenté la cellularité et amélioré l'étendue de la différenciation.
		In vivo	Hydroxyapatite–chitin materials as potential tissue engineered bone substitutes Ge et al., 2004(148)	Ostéoinduction	Les matériaux HA-chitine se sont avérés non cytotoxiques et dégradés in vivo. La présence de la charge HA a amélioré la calcification ainsi que la dégradation accélérée de la matrice de chitine. L'histologie des explants a

					montré une régénération osseuse.
		In vitro	Effect of Melt-Derived Bioactive Glass Particles on the Properties of Chitosan Scaffolds Faqhiri et al., 2019(150)	Propriétés mécaniques / Porosité / Bioactivité	Les échafaudages composites chitosane/verre bioactif ont montré la capacité de promouvoir une couche de phosphate de calcium. Les propriétés mécaniques peuvent justifier leur utilisation dans des applications non porteuses.
		In vitro	Bioactivity and Viscoelastic Characterization in Physiological Simulated Conditions of Chitosan/Bioglass® Composite Membranes Caridade et al., 2010(149)	Bioactivité / Viscoélasticité/ Propriétés mécaniques	Les propriétés mécaniques des membranes de chitosane ont été améliorées par l'ajout de particules de verre bioactif. L'ajout de verre bioactif a favorisé le dépôt d'une couche de type apatite.
		In vitro/ In vivo	Development and characterization of a bioglass/chitosan composite as an injectable bone substitute Khoshakhlagh et al., 2017(151)	Biocompatibilité / Ostéoconductivité	Une teneur plus élevée en verre bioactif dans le composite chitosane/ verre bioactif a été corrélée à une prolifération accrue d'ostéoblastes humains.

		In vitro / In vivo	Injectable chitosan/ β -glycerophosphate hydrogels with sustained release of BMP-7 and ornidazole in periodontal wound healing of class III furcation defects Zang et al., 2019(152)	Libération prolongée/ Régénération osseuse / Furcation	Les hydrogels de chitosane β -glycerophosphate ont montré une libération stable et soutenue de BMP-7 et d'ornidazole. La BMP-7 et l'ornidazole ont conféré des avantages supplémentaires à l'hydrogel dans la régénération parodontale.
		In vitro	Synergistic effects of chitosan scaffold and TGF β 1 on the proliferation and osteogenic differentiation of dental pulp stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth Farea et al., 2014(153)	Prolifération, adhésion, viabilité et différenciation cellulaire	La combinaison d'échafaudages de chitosane et de TGF β 1 a amélioré la prolifération et la différenciation ostéogénique de SHED
		In vitro / In vivo	Synthesis of and in vitro and in vivo evaluation of a novel TGF- β 1-SF-CS three-dimensional scaffold for bone tissue engineering Tong et al., 2016(154)	Biocompatibilité/ Ostéogénèse	Les échafaudages de TGF β 1-fibroïne de soie-chitosane ont répondu aux exigences de base de l'ingénierie tissulaire osseuse et ont le potentiel d'être appliqués en chirurgie orthopédique, reconstructive et maxillo-faciale.

		In vitro / In vivo	VEGF-controlled release within a bone defect from alginate/chitosan/PLA-H scaffolds De la Riva et al., 2009(155)	Libération prolongée / Angiogenèse	L'incorporation de VEGF dans les échafaudages permet une libération plus contrôlée et plus localisée.
		In vitro	Chitosan-based double-faced barrier membrane coated with functional nanostructures and loaded with BMP-6 Gümüşderelioğlu et al., 2019(156)	Membrane double face/ Régénération osseuse guidée / Bioactivité	La surface poreuse de la membrane a favorisé la prolifération et la différenciation des préostéoblastes, la surface non poreuse de la membrane n'a pas permis la migration des cellules épithéliales. Elle offre ainsi la possibilité de régénérer le tissu parodontal endommagé, en conservant l'intégrité des tissus parodontaux.
	Implant	In vitro	Chitosan: potential use as a bioactive coating for orthopaedic and craniofacial/dental implants Bumgardner et al., 2003(122)	Revêtement bioactif biocompatible / force de liaison	Les revêtements de chitosane se sont liés chimiquement au substrat de titane avec des forces de liaison de 1,5-1,8 MPa. La fixation et la croissance des ostéoblastes étaient plus importantes sur les échantillons revêtus de chitosane que sur le titane non revêtu.

		In vivo	The integration of chitosan-coated titanium in bone: an in vivo study in rabbits Bumgardner et al., 2007(123)	Revêtement bioactif / Ostéointégration	Les évaluations histologiques des tissus en contact avec les broches recouvertes de chitosane ont indiqué une réponse inflammatoire minimale et une séquence de guérison typique.
		Revue	Advancements in Fabrication and Application of Chitosan Composites in Implants and Dentistry: A Review Sharifianjazi et al., 2022(196)	Composite / Implants osseux / ingénierie du tissu osseux	Le potentiel thérapeutique et diagnostique des composites de chitosane dans les applications biomédicales est assez prometteur. Cependant, un manque de connaissances retarde l'élan des sciences de la chitine dans tous les secteurs d'application.
		In vivo	Assessment of human dental pulp stem cells with chitosan scaffold versus xenografts in implant osseointegration an experimental study in a rabbit model Kamal et Khalil, 2018(197)	Cicatrisation osseuse / Ostéointégration	Les cellules souches de pulpe dentaire humaine associées à la matrice de chitosane ont amélioré la formation d'os autour de l'implant dentaire, suggérant une capacité à induire la régénération osseuse dans la zone défectueuse autour de l'implant dentaire.
	Hémostase des plaies de	Revue	Chitosan as a hemostatic agent: current state Maksym et Sikora,	Topique hémostatique	De nombreuses données expérimentales et cliniques

	chirurgie orale		2015(112)	/Mécanisme d'action	montrent l'efficacité de diverses formules de chitine et de chitosane dans les saignements légers à sévères.
	In vitro	Releasing growth factors from activated human platelets after chitosan stimulation: a possible bio-material for platelet-rich plasma preparation Shen et al., 2006(113)		Libération de facteur de croissance / Adhésion et agrégation plaquettaire	Les effets stimulants sur l'adhésion plaquettaire et l'agrégation du chitosane ont été observés. Une augmentation de l'expression de la glycoprotéine IIIa dans les plaquettes a été détectée après un traitement au chitosane.
	Essai clinique	A comparative evaluation of the effectiveness of chitosan-based dressing and conventional method of hemostasis in patients on oral antithrombotic therapy without therapy interruption Seethamsetty et al., 2019(114)		Antithrombotique / Hémostase post extraction	Le pansement hémostatique au chitosane a réduit considérablement le saignement post-extraction, avec un meilleur contrôle de la douleur. Le groupe avec chitosane n'a montré aucune incidence d'alvéolite sèche ou d'écoulement de pus.
	Essai Clinique	Hemostasis and Post-operative Care of Oral Surgical Wounds by Hemcon Dental Dressing in Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Split Mouth Randomized Controlled Clinical		Hémostase / Cicatrisation/ Intervention mineure / Chirurgie orale	Hemcon Dental Dressing est un pansement hémostatique cliniquement efficace qui réduit considérablement le temps de saignement après des interventions chirurgicales

			Trial Kumar et al., 2016 (115)		buccales mineures sous anesthésie locale, y compris chez les patients sous anticoagulant.
		Essai clinique	Hemostasis of oral surgery wounds with the HemCon Dental Dressing Malmquist et al., 2008(116)	Hémostase / Temps de saignement / Cicatrisation	Hemcon Dental Dressing s'est avéré être un dispositif hémostatique cliniquement efficace qui réduit considérablement le temps de saignement après les procédures de chirurgie buccale pour tous les patients, y compris les patients sous anticoagulant.
		Essai Clinique	Evaluating Effectiveness of Axiostat Hemostatic Material in achieving Hemostasis and Healing of Extraction Wounds in Patients on Oral Antiplatelet Drugs Sharma et al., 2017(111)	Hémostase / Diminution douleur	Axiostat s'est avéré être un agent hémostatique efficace qui réduit considérablement le temps de saignement postextraction chez les patients sous antiagrégants plaquettaires.
		Essai Clinique	Efficacy of Platelet Rich Fibrin versus chitosan as a hemostatic agent following dental extraction in patients on antiplatelet therapy Sarkar et al., 2019(118)	Hémostase post extraction / Gel / Cicatrisation	L'hydrogel de chitosane a permis d'atteindre l'hémostase plus rapidement que le PRF. Le gel PRF a montré de meilleurs résultats sur la cicatrisation et la douleur postopératoire.

		In vitro	Synthesis and characterization of an injectable ϵ -polylysine/carboxymethyl chitosan hydrogel used in medical application Wang et al., 2020(117)	Propriétés mécaniques / Biocompatibilité / Dégradation	Un hydrogel biorésorbable injectable capable d'une gélification rapide, d'une faible toxicité et d'une faible irritation a été préparé et présente de bonnes perspectives d'applications.
Sécheresse buccale		In vitro	Buccal adhesive chitosan conjugate comprising pilocarpine for xerostomia Laffleur et Röttges, 2019(119)	Mucoadhésion / Mucoprotection / Libération prolongée	Le chitosane préactivé a montré une bonne biocompatibilité, une mucoadhésion améliorée et une libération contrôlée de la pilocarpine.
		In vitro	Controlling branching structure formation of the salivary gland by the degree of chitosan deacetylation Hsiao et al., 2013(120)	Régule la formation de structure tissulaire / Expression collagénique	Le degré de désacétylation du chitosane est un paramètre important lorsqu'il est utilisé comme biomatériau pour la formation de la structure tissulaire des glandes salivaires.
Régénération cutanée		In vitro	Preparation, characteristics and assessment of a novel gelatin-chitosan sponge scaffold as skin tissue engineering material. Han et al., 2014(157)	Ingénierie tissulaire de la peau / Biocompatibilité	La matrice gélatine-chitosane a montré des propriétés physiques appropriées et une bonne biocompatibilité pour l'ingénierie des tissus cutanés.

		Revue	Chitosan: Application in tissue engineering and skin grafting. Pandey et al., 2017(158)	Régénération tissulaire / Greffe de peau / Matrice	Les résultats obtenus à partir d'études in-vitro et précliniques prouvent l'efficacité des matrices de chitosane, cependant il reste un chemin à parcourir avant d'être utilisable en clinique.
		In vivo Thèse	Hydrogels physiques de chitosane pour la régénération in vivo du tissu cutané après brûlures du troisième degré. Dupasquier., 2011(159)	Cicatrisation cutanée / Hydrogel / Antibactérien / Mécanismes biologiques	Les hydrogels physiques de chitosane ont été bien tolérés par l'organisme hôte. Les tissus régénérés avec le chitosane ont montré de meilleures propriétés que les tissus régénérés avec le tulle gras. Un chimiotactisme des hydrogels sur les polynucléaires neutrophiles a été montré.
Parodontologie	Régénération tissulaire parodontale guidée	Revue	Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration Xu et al., 2012(174)	Membrane / Régénération osseuse guidée / Régénération tissulaire guidée	Le chitosane est un bon candidat pour les membranes en ROG/RTG.
		In vitro / In vivo	Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration Shin et al., 2005(175)	Membrane/ Biocompatibilité / Bioactivité	La biocompatibilité de la membrane de nanofibres de chitosane a été confirmée, avec une régénération osseuse améliorée et aucune preuve de

					réaction inflammatoire.
		In vivo	Effects of chitosan nonwoven membrane on periodontal healing of surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs Yeo et al., 2005(176)	Membrane / Régénération osseuse et cémentaire	Les membranes non tissées de chitosane ont augmenté la formation de ciment et d'os suggérant leurs potentiels en RTG.
		In vivo	Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs Park et al., 2003(177)	Membrane / Régénération tissulaire guidée	La migration apicale inhibée de l'épithélium et l'augmentation de la quantité d'os et de ciment ont montré le potentiel inductif du chitosane pour la régénération des tissus parodontaux.
		Essai Clinique	Management of periodontal furcation defects by guided tissue regeneration using collagen - chitosan as a barrier membrane HariKumar et Nandakumar, 2017 (178)	Membrane / Gain d'attache / Réduction profondeur poches parodontales	L'utilisation de la membrane collagène-chitosane pour RTG sur les défauts infraosseux et au niveau de la furcation a entraîné une amélioration significative des résultats cliniques et radiographiques.

		In vitro / In vivo	Development of fish collagen/bioactive glass/chitosan composite nanofibers as a GTR/GBR membrane for inducing periodontal tissue regeneration Zhou et al., 2017(179)	Membrane / Régénération guidée/ Antibactérien	La membrane collagène/verre bioactif/ chitosane a induit une régénération tissulaire avec une certaine activité antibactérienne, fournissant une base pour une application potentielle en tant que membrane ROG/RTG.
		In vitro	Autofluorescence-aided assessment of integration and μ -structuring in chitosan/gelatin bilayer membranes with rapidly mineralized interface in relevance to guided tissue regeneration Gorgieva et al., 2018(181)	Membrane bicouche / Propriétés mécaniques /Biodégradation	La membrane bicouche gélatine/chitosane a répondu aux exigences physiologiques pour les applications en RTG.
		Revue	Chitosan nanoparticles in drug therapy of infectious and inflammatory diseases Rajitha et al., 2016(180)	Système d'administration /Anti-inflammatoire / Antimicrobien	Les nanosystèmes à base de chitosane, de par leurs avantages particuliers et spécifiques, semblent prometteur dans la gestion des maladies infectieuses et inflammatoires.
		Thèse	Un matériau naturel pour la régénération osseuse guidée (ROG): le chitosane	Régénération osseuse guidée/Ingénierie tissulaire	L'utilisation du chitosane comme membrane donne de nombreux résultats probants sur des modèles animaux pour

			Emeraux-lombard, 2021(198)		la régénération du tissu osseux. Des essais cliniques doivent encore être réalisés avant de permettre une utilisation.
Système d'administration locale	In vitro	pH-responsive self-healing injectable hydrogel based on N-carboxyethyl chitosan for hepatocellular carcinoma therapy Qu et al., 2017(160)		Sensibilité au pH/ Thérapie ciblée	Une série d'hydrogels injectables sensibles au pH à base de N-carboxyéthyl chitosane, a démontré leurs potentiels en tant que véhicule d'administration intelligente de médicament.
	Essai Clinique	Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis Akncbay et al., 2007(162)		Administration locale / Antibiothérapie / Parodontite chronique	Le chitosan lui-même est efficace, ainsi que sa combinaison avec le métronidazole dans le traitement de la parodontite chronique en raison de ses propriétés antimicrobiennes.
	In vitro	Application of diverse natural polymers in the design of oral gels for the treatment of periodontal diseases Ganguly et al., 2017(163)		Transporteur / Antibactérien	Le chitosane peut être utilisé pour transporter et libérer des médicaments antimicrobiens.

		In vitro	Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study Bansal et al., 2018(164)	Thermosensible / Mucoadhésion / Antibactérien / Libération contrôlée	Le gel de chitosane était thermosensible, mucoadhésif, seringueable et libérait des médicaments de manière lente et contrôlée avec une efficacité contre un large éventail de bactérie.
		Revue	Injectable Biomaterials for Dental Tissue Regeneration Haugen et al., 2020(166)	Régénération tissulaire / Hydrogel	Les approches d'ingénierie tissulaire impliquant l'utilisation de biomatériaux injectables ont montré le potentiel de restaurer la fonction des tissus dentaires, mais également de répondre aux objectifs biologiques.
		In vitro / In vivo	An injectable and thermosensitive hydrogel: Promoting periodontal regeneration by controlled-release of aspirin and erythropoietin Xu et al., 2019(165)	Anti-inflammatoire/ Régénération parodontale/ Vecteur de médicament	L'hydrogel a libéré en continu l'érythropoïétine et l'aspirine sur 21 jours. Les hydrogels se sont montrés efficaces dans le contrôle de l'inflammation et la régénération du parodonte in vitro et in vivo.
		In vivo	Development and evaluation of novel biodegradable chitosan based metformin intrapocket dental film for the management of periodontitis and alveolar	Réduction de la perte osseuse / Antibactérien	Le film à base de chitosane/metformine a montré une bonne activité antibactérienne et des propriétés osseuses

			bone loss in a rat model Khajuria et al., 2018(167)		alvéolaires améliorées in vivo.
		In vitro	Multilayer Films Based on Chitosan/Pectin Polyelectrolyte Complexes as Novel Platforms for Buccal Administration of Clotrimazole Potaś et al., 2021(168)	Sensibilité au pH / Antifongique	Les films ont été reconnus comme des systèmes intelligents sensibles au pH. L'ajout de chitosane a entraîné l'amélioration du comportement antifongique du médicament, permettant son utilisation potentielle dans les cas de candidose buccale résistante.
		In vitro	Chitosan-collagen based film for controlled delivery of a combination of short life anesthetics Di Martino et al., 2019(169)	Libération contrôlée / Anesthésie locale	Les films de chitosane/collagène ont montré une biocompatibilité et une bonne combinaison de résistance et de flexibilité. Les anesthésiques locaux, la lidocaïne, la tétracaïne et la benzocaïne, ont été libérés de façon contrôlée et prolongée.
		In vitro	A novel lidocaine hydrochloride mucoadhesive films for periodontal diseases Pleguezuelos-Villa et al.,	Mucoadhésion/ Anesthésie locale	Le film pour application muqueuse à base de chitosane a permis la libération contrôlée de lidocaïne.

			2019(170)		
		Revue	The Expanded Role of Chitosan in Localized Antimicrobial Therapy Hemmingsen et al., 2021(199)	Thérapie ciblée / Libération prolongée / Antibiothérapie	En raison de sa supériorité en matière de bioadhésion et de biocompatibilité, l'utilisation du chitosane dans la thérapie antimicrobienne localisée devrait se développer.
		In vitro	Effects of Chitosan Particles in Periodontal Pathogens and Gingival Fibroblasts Arancibia et al., 2013(172)	Antibactérien / Anti-inflammatoire	Le chitosane exerce une activité principalement anti-inflammatoire en modulant les niveaux de prostaglandine E2 ce qui peut être utile dans la prévention ou le traitement de l'inflammation parodontale. Le chitosane inhibe la croissance de P.gingivalis et A.actinomycetemcomitans.

		In vitro	IL-1 β , IL-6 and TNF- α expression levels of macrophage cells induced by benzydamine hydrochloride, benzydamine hydrochloride with chitosan, calcium hydroxide and chlorhexidine medicaments: An ELISA study Kaval et al., 2022 (173)	Viabilité cellulaire / Anti-inflammatoire	Le chlorhydrate de benzydamine/chitosane a révélé des effets anti-inflammatoires prometteurs avec une expression plus faible d'IL-1 β , IL-6 et TNF- α des macrophages.
		Revue	Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs Sinha et al., 2004(200)	Transporteur / Microsphère	Le chitosane améliore le taux de dissolution des médicaments peu solubles et peut donc être exploité pour améliorer la biodisponibilité de ces médicaments. La réaction du chitosane avec les anions entraîne une réticulation très exploitée pour la préparation de microsphères.
	Antimicrobien contre P. gingivalis	In vitro	Effect of chitosan on a periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis İkinici et al., 2002(39)	Antibactérien / Porphyromonas gingivalis / Bioadhésion	Le chitosan a une activité antimicrobienne contre P. gingivalis et celle-ci était plus élevée avec le chitosan de haut poids moléculaire. La combinaison de chitosane avec la chlorhexidine a montré une activité plus élevée par rapport à celle de

					chlorhexidine seule.
Occlusodontie	Réparation du disque de l'articulation temporo-mandibulaire	Revue	Intra-articular biomaterials-assisted delivery to treat temporomandibular joint disorder Dashnyam et al., 2018(171)	Injection intra articulaire / Libération contrôlée	La délivrance de molécules thérapeutiques par l'utilisation de nano/microparticules est actuellement considérée comme une stratégie prometteuse grâce à la libération contrôlée.
		In vivo	Chitosan-Based Thermosensitive Hydrogel for Controlled Drug Delivery to the Temporomandibular Joint Talaat et al., 2016(185)	Gel thermosensible / Libération contrôlée	L'hydrogel thermosensible à base de chitosane a montré une libération prolongée d'acide hyaluronique au niveau du disque TM in vivo.
		In vitro / In vivo	The pilot study of fibrin with temporomandibular joint derived synovial stem cells in repairing TMJ disc perforation Wu et al., 2014(186)	Matrice / Induction chondrogénique	L'hybride fibrine-chitosane incorporé aux cellules souches peut améliorer la capacité de réparation du disque TM.
		Essai clinique	Comparison of Autologous Platelet-Rich Plasma and Chitosan in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Retrospective Cohort Study Li et al., 2021(187)	Ostéoarthrose / Améliorations cliniques	Le PRP a montré de meilleurs résultats que le chitosane sur l'amélioration de l'ouverture interincisive maximale et l'intensité de la douleur des patients souffrant d'arthrose de l'ATM. L'incidence des complications associées à l'injection de PRP peut être

					plus élevée que celle associée à l'injection de chitosane.
Orthodontie	Prévention en orthodontie fixe	Essai clinique	Effect of Dentifrice Containing Crab-Shell Chitosan on the Accumulation of Dental Plaque in Fixed Orthodontic Appliances Patients: A Randomized Controlled Trial Heryumani et al., 2020(182)	Réduction plaque dentaire	Le dentifrice contenant du chitosane réduit plus efficacement l'accumulation de plaque dentaire chez les patients avec des appareils orthodontiques fixes que le dentifrice sans chitosane.
		In vitro	Antimicrobial Effect of Nano-Zinc Oxide and Nano-Chitosan Particles in Dental Composite Used in Orthodontics Mirhashemi et al., 2013(183)	Antibactérien / Composite	Les composites chargés de 10% de nanoparticules de chitosane ont montré une action antibactérienne.
		Essai Clinique	Does a chitosan-containing dentifrice prevent demineralization around orthodontic brackets? Uysal et al., 2011(184)	Réduction de la déminéralisation	Le dentifrice contenant du chitosane peut réduire la décalcification de l'émail chez les patients ayant une mauvaise hygiène bucco-dentaire.
Pédodontie	Nouvel agent anti carieux	In vitro	An innovative approach to treating dental decay in children. A new anti-caries agent Targino et al., 2014 (188)	Antibactérien / Biocompatible	La formulation nanoparticules d'argent/chitosane a montré une efficacité contre S. mutans et une toxicité plus faible que

					le SDF. La formulation pourrait ne pas tacher les dents.
--	--	--	--	--	--

Tableau 7 : Le chitosane en application dentaire.

Le chitosane est majoritairement étudié in vitro, sa grande polyvalence semble prometteuse pour des applications futures dans l'art dentaire.

Il n'y a pas de chitosane standard, les DD et MM varient en fonction des études.

Aussi les caractéristiques étroitement liées aux propriétés du polymère (MM, DD) ne sont pas toujours complètement rapportées.

L'absence de caractérisation appropriée des polymères et le manque d'uniformité méthodologique peuvent expliquer les confusions qui subsistent autour des propriétés du chitosane.

3 APPLICATIONS BIOMEDICALES

3.1 Marché global

Les applications globales du marché du chitosane incluent le traitement de l'eau, les produits pharmaceutiques et la biomédecine, les cosmétiques, les aliments et les boissons et d'autres domaines (cf figure 22).

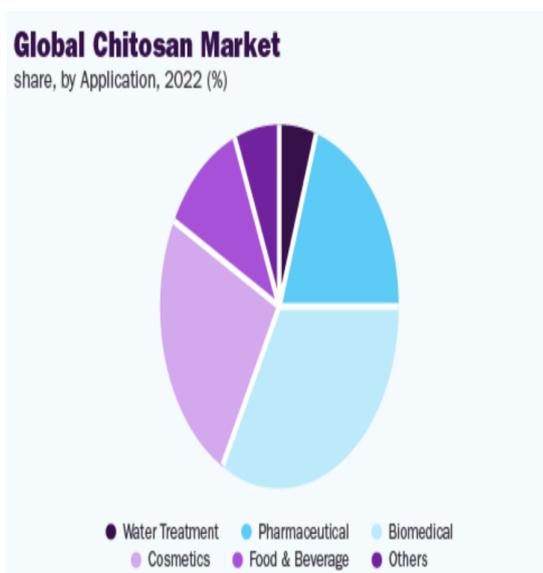


Figure 22 : Marché global du chitosane en 2022 par application (201). Les applications biomédicales et pharmaceutiques occupent près de 50% du marché global.

La demande dans le biomédical et la pharmacologie devraient augmenter à un taux supérieur à 17% à l'horizon 2024 (202).

3.2 Le chitosane sur le commerce

Une exposition humaine au chitosane avérée s'est produite lors de son utilisation comme complément alimentaire visant la perte de poids et la réduction du taux de cholestérol LDL (« mauvais cholestérol ») dans le sang. Cependant en 2012, les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) se sont prononcées sur ces supposées indications et ont estimé, après examen des données scientifiques, que ces produits ne peuvent pas prétendre aider à perdre du poids ou à maintenir un poids optimal en réduisant l'absorption des matières grasses (203).

Actuellement, les principales applications commerciales biomédicales de chitosane concernent la gestion des plaies. Ces produits sont commercialisés depuis le début des

années 1990, principalement en Amérique du Nord et en Asie, et plus récemment en Europe (Allemagne, France)(204,205). Différentes formes de matériaux à base de chitosane sont utilisées dans la pratique comme :

- les pansements hémostatiques (HemCon® Bandage, Axiostat ®, ChitoGauze® PRO, ChitoFlex® PRO, ChitoSam™, Syvek-Patch®, Chitopack C® et Chitopack S®, Chitodine®, ChitosanSkin®, TraumaStat®, TraumaDEX®, Celox™),
- les colles hémostatiques (ChitoSeat™)

Ces pansements appartiennent aux dispositifs médicaux de classe III (206). Ils sont principalement utilisés pour l'hémostase dans les situations d'urgence et militaires.

Le pansement HemCon Bandage™ a notamment été conçu pour une utilisation sur le champ de bataille par Tricol Biomedical Inc. (Portland, OR) dans le cadre d'un effort conjoint entre celui-ci et l'armée des États-Unis. Il a été utilisé par les forces américaines en Irak et en Afghanistan, et une évaluation de 64 cas de blessure au combat a indiqué un taux de réussite à 97% (207).

D'autres produits biomédicaux sont sur le marché comme le Réaxon®(Medovent, Allemagne) qui est un tube de protection et de repousse nerveuse utilisé pour protéger et promouvoir la repousse des nerfs périphériques sectionnés.

De nombreux produits contenant du chitosane (Curasan™, Hydamer™, Zenvivo™, Ritachitosan®, Chitosan MM222, Chitoseen™-K, ChitoCure®, ChitoClear®, etc.) sont également disponibles dans le commerce pour un usage cosmétique et hygiénique.

3.3 Champs d'application

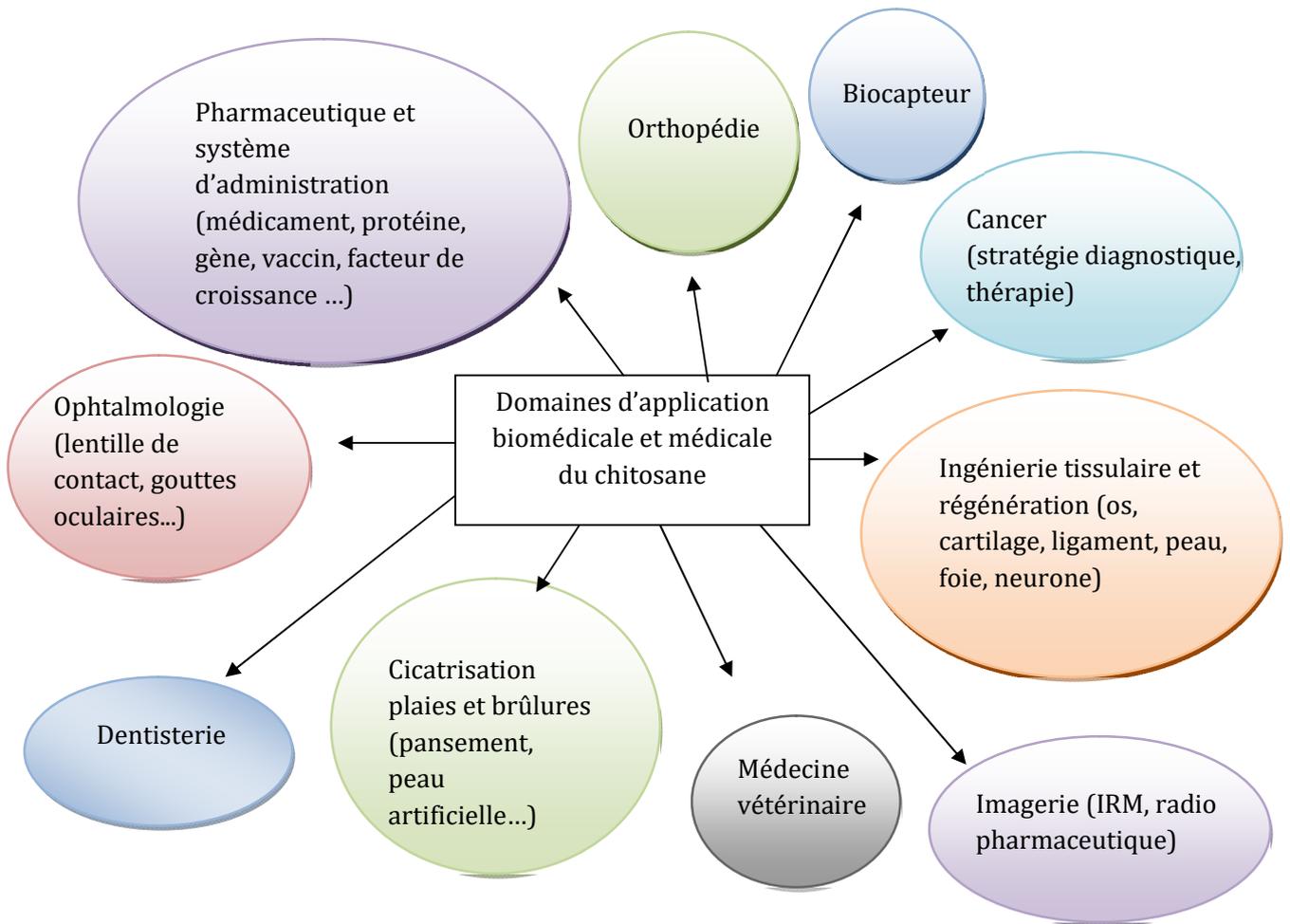


Figure 23 : Applications biomédicales et médicales du chitosane.

CONCLUSION

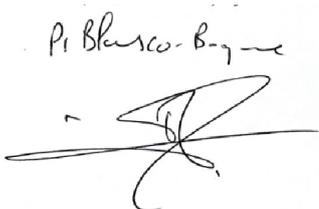
Au cours des dernières décennies, le chitosane, en raison de sa **disponibilité**, du caractère **renouvelable** de sa matière première et de ses propriétés, a attiré l'attention des scientifiques dans divers domaines.

Il possède une structure chimique unique, en tant que polymère naturel **cationique**. Ses propriétés physiques et chimiques et notamment ses groupes hydroxyles et amines réactifs lui procurent des propriétés remarquables : antibactérienne, antifongique, antivirale, antitumorale, antioxydante... Le chitosane présente également l'avantage d'être **biocompatible** et biodégradable. La combinaison de ses caractéristiques physico-chimiques et biologiques lui confère le statut de biomatériau **polyvalent**, ce qui lui permet d'avoir une large gamme d'applications biomédicales.

Le **potentiel** du chitosane dans l'art dentaire est impressionnant de part la multiplicité et l'étendue d'utilisations possibles. Il trouve son intérêt en **prévention** notamment en le formulant comme dentifrice, en **odontologie conservatrice** en améliorant les performances de matériau de restauration, en **ingénierie tissulaire** par la régénération tissulaire, osseuse ou pulpaire, en **pharmacologie** dans les systèmes d'administration de médicaments, en **implantologie** comme revêtement, en **chirurgie orale** par la cicatrisation des plaies en particulier, en **occlusodontie**... Cet important rayonnement est le reflet de son potentiel, cependant, une grande partie de ces applications sont **encore en cours de recherche**. Des progrès significatifs ont été réalisés, mais ils sont encore incomplets et les applications du chitosane dans le domaine biomédical se limitent actuellement à quelques utilisations et principalement la gestion des plaies.

Il reste encore de nombreux problèmes et **défis** non résolus. La bioactivité des polymères à base de chitosane a été étudiée pendant de nombreuses années, néanmoins, certains mécanismes nécessitent plus d'investigations afin d'arriver à de véritables **consensus** scientifiques. La demande **qualitative** en termes de pureté et de fiabilité exigées par les applications biomédicales, ainsi que le coût de production supérieur à celui des polymères dérivés du pétrole, représentent un frein pour le développement du chitosane. Enfin, le nombre d'études cliniques et d'études in vivo restent limité (cf tableau 7). Le chitosane est un biomatériau **prometteur** et ses applications cliniques devraient continuer à se développer dans un avenir proche.

Vu, le Président du jury

Pi. Blasco-Beyne


Vu, les Directeurs de Thèse

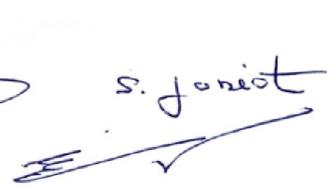
 S. Joriot


TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les monomères et polymères.

Figure 2 : Matrice des bioplastiques Tiré de preventpack, 2012, p.1.

Figure 3 : Les polysaccharides naturels d'après El-Sayed et Kamel, 2022.

Figure 4 : Cellulose avec groupements hydroxyle entourés en rouge.

Figure 5 : Chitine avec groupements acétamide entourés en rouge.

Figure 6 : Chitosane avec groupements amine entourés en rouge et groupement acétamide entouré en bleu.

Figure 7 : Méthode de production de la chitine et du chitosane d'après Onsoyen et Skaugrud.

Figure 8 : Structures du chitosane en milieu acide et en milieu neutre d'après Vazquez-Duhalt et al, 2001.

Figure 9 : Inhibition de la croissance de *A. actinomycetemcomitans* en l'absence et en présence de 0,1 % de chitooligosaccharide d'après Choi et al, 2001.

Figure 10 : Photomicrographie électronique à transmission de cellules d'*A. actinomycetemcomitans* après traitement avec les chitooligosaccharides pendant 30 min d'après Choi et al, 2001.

Figure 11 : Les complexes bactériens tels que décrits par Socransky et al, 1998.

Figure 12 : Courbe de croissance des cellules planctoniques de *Candida albicans* avec du chitosane d'après Pu et al, 2014.

Figure 13 : Courbe de destruction temporelle de *S. mutans* et de *S. sanguinis*: non traité et traité avec l'extrait GM chargé de tapis de nanofibres CS/PVA et CS-SH/PVA avec les différents quantités d'extrait GM d'après Samprasit et al, 2015.

Figure 14 : Micrographies électroniques à balayage illustratives de l'hydrogel de chitosane et de l'hydrogel de chitosane ensemencé avec les cellules souches dérivées de la papille dentaire d'après Moreira et al, 2021.

Figure 15 : Photomicrographies illustrant les résultats du groupe caillot sanguin, chitosan, photobiomodulation thérapie d'après Moreira et al, 2021.

Figure 16 : La combinaison de cellules souches exfoliées de dents de lait humaines, de plasma riche en fibrine et de chitosane pour la régénération de la pulpe dentaire d'après Anggrarista et al, 2021.

Figure 17 : Mécanisme de l'effet hémostatique du chitosane d'après Maksym et Sikora, 2015.

Figure 18 : Différents modèles d'échafaudages tridimensionnels à base de chitosane d'après Ressler, 2022.

Figure 19 : Diagramme schématique de différents biomatériaux tels que des hydrogels injectables, des micro-nanoparticules, des polymères naturels et des échafaudages naturels/synthétiques pour le traitement des maladies parodontales d'après Chen et al, 2016.

Figure 20 : Les nano et microparticules et leur potentiel à délivrer diverses biomolécules et médicaments et à agir de manière intracellulaire ou extracellulaire en fonction de la taille des particules d'après Dashnyam et al, 2018.

Figure 21 : Dessin illustrant le tissu parodontal normal, les modifications du tissu parodontal dans la parodontite et le principe de RTG d'après Xu et al, 2012.

Figure 22: Marché global du chitosane par application.

Figure 23 : Applications biomédicales et médicales du chitosane.

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Acide acétique

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALP: Phosphatase alcaline

ARN : Acide ribonucléique

ATM : Articulation temporo-mandibulaire

β -GP : β glycérophosphate de sodium

BMMSC : Cellules souches de la moelle osseuse

BMP : Protéine osseuse morphogénétique

BSP : Sialoprotéine osseuse

Ca²⁺ : Ion calcium

CaP : Phosphate de calcium

CBCT : Cone beam computed tomography

CH₄ : Méthane

CH-MA : Chitosane modifié par méthacrylate

CMCS : Carboxyméthyl-chitosane

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CO₂ : Dioxyde de carbone

COL I : Collagène de type I

CS : Chitosane

CS-SH : Chitosane thiolé

CVI : Ciment verre ionomère

DA : Degré d'acétylation

DD : Degré de désacétylation

DL50 : Dose létale 50

DP : Degré de polymérisation

DPSC : Cellules souches de la pulpe dentaire

EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique

FIC : Concentration inhibitrice fractionnaire

GAG : Glycosaminoglycane

GM : Garcinia mangostana

Gp : Gypse

H₂O : Eau

HA : Acide hyaluronique

HAP : Hydroxyapatite

HAS : Haute autorité de santé

HCl : Acide chlorhydrique

HDD : HemCon Dental Dressing

IL-1 β / IL-6 : Interleukine 1 β Interleukine 6

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LDL : Lipoprotéine de faible densité

MBC : Concentration bactéricide minimale

MEB : Microscopie électronique a balayage

MM : Masse molaire

NaOCl : Hypochlorite de sodium

NaOH : Hydroxyde de sodium

NH₂ : Amine

NH₃ + : Amine protonée

OCN : Ostéocalcine

OD : Densité optique

OIM : Ouverture interincisive maximale

PDLSC : Cellules souches du ligament parodontal

pH : Potentiel hydrogène

pKa : Constante d'acidité

PL : Polylysine

PMMA : Polyméthylméthacrylate

PRF : Plasma riche en fibrine

PRP : Plasma riche en plaquette

PVA : Alcool polyvinylique

ROG : Régénération osseuse guidée

RTG : Régénération tissulaire guidée

SCAP : Cellules souches de la papille apicale

SDF : Fluorure de diamine d'argent

SHED : Cellules souches des dents déciduales exfoliées humaines (Stem cells from human exfoliated deciduous teeth)

Sn²⁺ : Ion étain II ou ion stanneux

TGF : Facteur de croissance transformant

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale α

UFC : Unité formant colonie

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

BIBLIOGRAPHIE

1. Cours sur les biopolymères pour Master II Génie des Polymères Université des Sciences et de la Technologie d'Oran « Mohamed BOUDIAF » Faculté de Chimie 2020-2021 [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: https://www.univ-usto.dz/images/coursenligne/B_RM.pdf
2. Bioplastiques biodégradables, compostables et biosourcés pour les emballages alimentaires, distinction subtiles mais significatives Richard Lapointe Centre Universitaire de formation en environnement Université de Sherbrooke Sherbrooke, Québec, Canada, 6 septembre 2012 [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: https://savoirs.usherbrooke.ca/bitstream/handle/11143/7280/cufe_Lapointe_Richard_essai280.pdf?sequence=1
3. El-Sayed NS, Kamel S. Polysaccharides-Based Injectable Hydrogels: Preparation, Characteristics, and Biomedical Applications. *Colloids Interfaces*. déc 2022;6(4):78.
4. Desbrières J. Chitine et chitosane. *l'Actualité chimique*. N°261. déc 2002;39-44.
5. Tayel AA, Moussa S, El-Tras WF, Knittel D, Opwis K, Schollmeyer E. Anticandidal action of fungal chitosan against *Candida albicans*. *Int J Biol Macromol*. 1 nov 2010;47(4):454-7.
6. Mathur NK, Narang CK. Chitin and chitosan, versatile polysaccharides from marine animals. *J Chem Educ*. nov 1990;67(11):938.
7. ALPHA CHITIN Producteur industriel chitine - chitosanes [Internet]. Chitine et chitosane. 2022 [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <http://alpha-chitin.fr/>
8. Onsøyen E, Skaugrud O. Metal recovery using chitosan. *J Chem Technol Biotechnol Oxf Oxf* 1986. 1990;49(4):395-404.
9. Ifremer. Chitine et chitosane. *Bibliomer*; 2010.
10. Morin-Crini N, Lichtfouse E, Torri G, Crini G. Fundamentals and Applications of Chitosan. In: Crini G, Lichtfouse E, éditeurs. *Sustainable Agriculture Reviews 35: Chitin and Chitosan: History, Fundamentals and Innovations* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 1 févr 2023]. p. 49-123. (*Sustainable Agriculture Reviews*). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16538-3_2
11. Pa JH, Yu TL. Light Scattering Study of Chitosan in Acetic Acid Aqueous Solutions. *Macromol Chem Phys*. 2001;202(7):985-91.
12. Jhundoo HD, Siefen T, Liang A, Schmidt C, Lokhnauth J, Béduneau A, et al. Anti-Inflammatory Activity of Chitosan and 5-Amino Salicylic Acid Combinations in Experimental Colitis. *Pharmaceutics*. 29 oct 2020;12(11):1038.
13. Rinaudo M. Chitin and chitosan: Properties and applications. *Prog Polym Sci*. 1 juill 2006;31(7):603-32.

14. Sorlier P, Denuzière A, Viton C, Domard A. Relation between the degree of acetylation and the electrostatic properties of chitin and chitosan. *Biomacromolecules*. 2001;2(3):765-72.
15. Vazquez-Duhalt R, Tinoco R, D'Antonio P, Topoleski LD, Payne GF. Enzyme conjugation to the polysaccharide chitosan: smart biocatalysts and biocatalytic hydrogels. *Bioconjug Chem*. 2001;12(2):301-6.
16. Kurita K. Chitin and chitosan: functional biopolymers from marine crustaceans. *Mar Biotechnol N Y N*. 2006;8(3):203-26.
17. Tual C, Espuche E, Escoubes M, Domard A. Transport properties of chitosan membranes: Influence of crosslinking. *J Polym Sci Part B Polym Phys*. juin 2000;38(11):1521-9.
18. Onishi H, Machida Y. Biodegradation and distribution of water-soluble chitosan in mice. *Biomaterials*. janv 1999;20(2):175-82.
19. Kurita K, Kaji Y, Mori T, Nishiyama Y. Enzymatic degradation of β -chitin: susceptibility and the influence of deacetylation. *Carbohydr Polym*. 1 mai 2000;42(1):19-21.
20. Tomihata K, Ikada Y. In vitro and in vivo degradation of films of chitin and its deacetylated derivatives. *Biomaterials*. avr 1997;18(7):567-75.
21. Rao SB, Sharma CP. *J Biomed Mater Res*. janv 1997;34(1):21-8.
22. MALETTE WG, QUIGLEY HJ. Method of achieving hemostasis, inhibiting fibroplasia and promoting tissue regeneration in a tissue wound. 1984 [cité 31 janv 2023]; Disponible sur: <http://v3.espacenet.com/textdoc?DB=EPODOC&IDX=GB2129300>
23. Klokkevold PR, Fukayama H, Sung EC, Bertolami CN. The effect of chitosan (poly-N-acetyl glucosamine) on lingual hemostasis in heparinized rabbits. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. janv 1999;57(1):49-52.
24. Lee KY, Ha WS, Park WH. Blood compatibility and biodegradability of partially N-acylated chitosan derivatives. *Biomaterials*. nov 1995;16(16):1211-6.
25. Chatelet C, Damour O, Domard A. Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films. *Biomaterials*. févr 2001;22(3):261-8.
26. Denuziere A, Ferrier D, Damour O, Domard A. Chitosan-chondroitin sulfate and chitosan-hyaluronate polyelectrolyte complexes: biological properties. *Biomaterials*. juill 1998;19(14):1275-85.
27. Lahiji A, Sohrabi A, Hungerford DS, Frondoza CG. Chitosan supports the expression of extracellular matrix proteins in human osteoblasts and chondrocytes. *J Biomed Mater Res*. 15 sept 2000;51(4):586-95.

28. Devlieghere F, Vermeulen A, Debevere J. Chitosan: antimicrobial activity, interactions with food components and applicability as a coating on fruit and vegetables. *Food Microbiol.* 1 déc 2004;21(6):703-14.
29. Liu X, Guan Y, Yang D, Li Z, Yao F. Antibacterial action of chitosan and carboxymethylated chitosan. *J Appl Polym Sci.* 14 févr 2001;79:1324-35.
30. Peng Y, Han B, Liu W, Xu X. Preparation and antimicrobial activity of hydroxypropyl chitosan. *Carbohydr Res.* 15 août 2005;340(11):1846-51.
31. Helander IM, Nurmiäho-Lassila EL, Ahvenainen R, Rhoades J, Roller S. Chitosan disrupts the barrier properties of the outer membrane of gram-negative bacteria. *Int J Food Microbiol.* 30 déc 2001;71(2-3):235-44.
32. Laflamme P, Benhamou N, Bussièrès G, Dessureault M. Differential effect of chitosan on root rot fungal pathogens in forest nurseries. *Can J Bot.* 18 janv 2000;77(10):1460-8.
33. Roller S, Covill N. The antifungal properties of chitosan in laboratory media and apple juice. *Int J Food Microbiol.* 1 mars 1999;47(1-2):67-77.
34. Muzzarelli RAA, Muzzarelli C, Tarsi R, Miliani M, Gabbanelli F, Cartolari M. Fungistatic Activity of Modified Chitosans against *Saprolegnia parasitica*. *Biomacromolecules.* 1 mars 2001;2(1):165-9.
35. Choi BK, Kim KY, Yoo YJ, Oh SJ, Choi JH, Kim CY. In vitro antimicrobial activity of a chitooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Streptococcus mutans*. *Int J Antimicrob Agents.* déc 2001;18(6):553-7.
36. Kong M, Chen XG, Xing K, Park HJ. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: A state of the art review. *Int J Food Microbiol.* 15 nov 2010;144(1):51-63.
37. Sudarshan NR, Hoover DG, Knorr D. Antibacterial action of chitosan. *Food Biotechnol.* 1 janv 1992;6(3):257-72.
38. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* févr 1998;25(2):134-44.
39. İkinci G, Şenel S, Akıncıbay H, Kaş S, Erciş S, Wilson CG, et al. Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Pharm.* 20 mars 2002;235(1):121-7.
40. Muzzarelli R, Tarsi R, Filippini O, Giovanetti E, Biagini G, Varaldo PE. Antimicrobial properties of N-carboxybutyl chitosan. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1990;34(10):2019-23.
41. Tarsi R, Muzzarelli RA, Guzmán CA, Pruzzo C. Inhibition of *Streptococcus mutans* adsorption to hydroxyapatite by low-molecular-weight chitosans. *J Dent Res.* févr 1997;76(2):665-72.

42. Tarsi R, Corbin B, Pruzzo C, Muzzarelli RA. Effect of low-molecular-weight chitosans on the adhesive properties of oral streptococci. *Oral Microbiol Immunol.* août 1998;13(4):217-24.
43. Raafat D, Sahl HG. Chitosan and its antimicrobial potential – a critical literature survey. *Microb Biotechnol.* 2009;2(2):186-201.
44. Sarasam AR, Brown P, Khajotia SS, Dmytryk JJ, Madihally SV. Antibacterial activity of chitosan-based matrices on oral pathogens. *J Mater Sci Mater Med.* 1 mars 2008;19(3):1083-90.
45. Peña A, Sánchez NS, Calahorra M. Effects of chitosan on *Candida albicans*: conditions for its antifungal activity. *BioMed Res Int.* 2013;2013:527549.
46. Cuero RG, Osuji G, Washington A. N-carboxymethylchitosan inhibition of aflatoxin production: Role of zinc. *Biotechnol Lett.* juin 1991;13(6):441-4.
47. El Ghaouth A, Arul J, Asselin A, Benhamou N. Antifungal activity of chitosan on post-harvest pathogens: induction of morphological and cytological alterations in *Rhizopus stolonifer*. *Mycol Res.* 1 sept 1992;96(9):769-79.
48. Shih PY, Liao YT, Tseng YK, Deng FS, Lin CH. A Potential Antifungal Effect of Chitosan Against *Candida albicans* Is Mediated via the Inhibition of SAGA Complex Component Expression and the Subsequent Alteration of Cell Surface Integrity. *Front Microbiol.* 26 mars 2019;10:602.
49. Pu Y, Liu A, Zheng Y, Ye B. In vitro damage of *Candida albicans* biofilms by chitosan. *Exp Ther Med.* 1 sept 2014;8:929-34.
50. Guang Liu W, De Yao K. Chitosan and its derivatives—a promising non-viral vector for gene transfection. *J Controlled Release.* 18 sept 2002;83(1):1-11.
51. Schipper NG, Olsson S, Hoogstraate JA, deBoer AG, Vårum KM, Artursson P. Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs 2: mechanism of absorption enhancement. *Pharm Res.* juill 1997;14(7):923-9.
52. Sajomsang W, Tantayanon S, Tangpasuthadol V, Daly WH. Synthesis of methylated chitosan containing aromatic moieties: Chemoselectivity and effect on molecular weight. *Carbohydr Polym.* juin 2008;72(4):740-50.
53. Jarmila V, Vavříková E. Chitosan derivatives with antimicrobial, antitumour and antioxidant activities--a review. *Curr Pharm Des.* 2011;17(32):3596-607.
54. Tokoro A, Tatewaki N, Suzuki K, Mikami T, Suzuki S, Suzuki M. Growth-inhibitory effect of hexa-N-acetylchitohexaose and chitohexaose against Meth-A solid tumor. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* févr 1988;36(2):784-90.

55. Pasanphan W, Buettner GR, Chirachanchai S. Chitosan gallate as a novel potential polysaccharide antioxidant: an EPR study. *Carbohydr Res.* 11 janv 2010;345(1):132-40.
56. Kim SK, Rajapakse N. Enzymatic production and biological activities of chitosan oligosaccharides (COS): A review. *Carbohydr Polym.* 14 déc 2005;62(4):357-68.
57. Kaminski W, Tomczak E, Jaros K. Interactions of metal ions sorbed on chitosan beads. *Desalination.* 5 janv 2008;218(1):281-6.
58. Costa EM, Silva S, Madureira AR, Cardelle-Cobas A, Tavaría FK, Pintado MM. A comprehensive study into the impact of a chitosan mouthwash upon oral microorganism's biofilm formation in vitro. *Carbohydr Polym.* 30 janv 2014;101:1081-6.
59. Sano H, Shibasaki K ichiro, Matsukubo T, Takaesu Y. Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation. *Bull Tokyo Dent Coll.* févr 2003;44(1):9-16.
60. Chen CY, Chung YC. Antibacterial effect of water-soluble chitosan on representative dental pathogens *Streptococcus mutans* and *Lactobacilli brevis*. *J Appl Oral Sci.* déc 2012;20:620-7.
61. Okamoto Y, Kawakami K, Miyatake K, Morimoto M, Shigemasa Y, Minami S. Analgesic effects of chitin and chitosan. *Carbohydr Polym.* 15 août 2002;49(3):249-52.
62. Huang S, Han B, Shao K, Yu M, Liu W. Analgesis and wound healing effect of chitosan and carboxymethyl chitosan on scalded rats. *J Ocean Univ China.* 1 oct 2014;13(5):837-41.
63. Rahmani F, Moghadamnia AA, Kazemi S, Shirzad A, Motalebnejad M. Effect of 0.5% Chitosan mouthwash on recurrent aphthous stomatitis: a randomized double-blind crossover clinical trial. *Electron Physician.* 20 juin 2018;10(6):6912-9.
64. Resende AHM, Farias JM, Silva DDB, Rufino RD, Luna JM, Stamford TCM, et al. Application of biosurfactants and chitosan in toothpaste formulation. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1 sept 2019;181:77-84.
65. Schlueter N, Klimek J, Ganss C. Randomised in situ study on the efficacy of a tin/chitosan toothpaste on erosive-abrasive enamel loss. *Caries Res.* 2013;47(6):574-81.
66. Ganss C, von Hinckeldey J, Tolle A, Schulze K, Klimek J, Schlueter N. Efficacy of the stannous ion and a biopolymer in toothpastes on enamel erosion/abrasion. *J Dent.* déc 2012;40(12):1036-43.
67. Samprasit W, Kaomongkolgit R, Sukma M, Rojanarata T, Ngawhirunpat T, Opanasopit P. Mucoadhesive electrospun chitosan-based nanofibre mats for dental caries prevention. *Carbohydr Polym.* 6 mars 2015;117:933-40.

68. Franca JR, De Luca MP, Ribeiro TG, Castilho RO, Moreira AN, Santos VR, et al. Propolis--based chitosan varnish: drug delivery, controlled release and antimicrobial activity against oral pathogen bacteria. *BMC Complement Altern Med.* 12 déc 2014;14:478.
69. Nivedita L, Prakash V, Mitthra S, Mary NSGP, Venkatesh A, Subbiya A. Evaluation of the effect of collagen stabilizing agents like chitosan and proanthocyanidin on the shear bond strength to dentin and microleakage of resin composite at enamel and cemental walls: An in vitro study. *J Conserv Dent.* 9 janv 2019;22(5):483.
70. Zhou Y, Zhao Y, Han J. EDTA-chitosan is a feasible conditioning agent for dentin bonding. *Clin Oral Investig.* 1 avr 2022;26(4):3449-58.
71. Gu LS, Cai X, Guo JM, Pashley DH, Breschi L, Xu HHK, et al. Chitosan-Based Extrafibrillar Demineralization for Dentin Bonding. *J Dent Res.* févr 2019;98(2):186-93.
72. Elsaka SE. Antibacterial activity and adhesive properties of a chitosan-containing dental adhesive. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. 2012;43(7):603-13.
73. Diolosà M, Donati I, Turco G, Cadenaro M, Di Lenarda R, Breschi L, et al. Use of Methacrylate-Modified Chitosan to Increase the Durability of Dentine Bonding Systems. *Biomacromolecules.* 8 déc 2014;15(12):4606-13.
74. Stenhagen I, Valen Rukke H, Dragland I, Kopperud H. Effect of methacrylated chitosan incorporated in experimental composite and adhesive on mechanical properties and biofilm formation. *Eur J Oral Sci.* 9 nov 2018;127.
75. Ibrahim MA, Neo J, Esguerra RJ, Fawzy AS. Characterization of antibacterial and adhesion properties of chitosan-modified glass ionomer cement. *J Biomater Appl.* oct 2015;30(4):409-19.
76. Mishra A, Pandey RK, Manickam N. Antibacterial effect and physical properties of chitosan and chlorhexidine-cetrimide-modified glass ionomer cements. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2017;35(1):28-33.
77. Petri DFS, Donegá J, Benassi AM, Bocangel JAJS. Preliminary study on chitosan modified glass ionomer restoratives. *Dent Mater.* 1 août 2007;23(8):1004-10.
78. Chu S, Wang J, Gao F. The Application of Chitosan Nanostructures in Stomatology. *Mol Basel Switz.* 19 oct 2021;26(20):6315.
79. Osmond MJ, Mizenko RR, Krebs MD. Rapidly Curing Chitosan Calcium Phosphate Composites as Dental Pulp Capping Agents. *Regen Med Front [Internet].* 8 mai 2018 [cité 31 janv 2023];2(1). Disponible sur: https://rmf.hapres.com/htmls/RMF_1022_Detail.html

80. Subhi H, Reza F, Husein A, Al Shehadat SA, Nurul AA. Gypsum-Based Material for Dental Pulp Capping: Effect of Chitosan and BMP-2 on Physical, Mechanical, and Cellular Properties. *Int J Biomater.* 2018;2018:3804293.
81. Li F, Liu X, Zhao S, Wu H, Xu HHK. Porous chitosan bilayer membrane containing TGF- β 1 loaded microspheres for pulp capping and reparative dentin formation in a dog model. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* févr 2014;30(2):172-81.
82. Lee HS, Tsai S, Kuo CC, Bassani AW, Pepe-Mooney B, Miksa D, et al. Chitosan adsorption on hydroxyapatite and its role in preventing acid erosion. *J Colloid Interface Sci.* 1 nov 2012;385(1):235-43.
83. Ruan Q, Liberman D, Bapat R, Chandrababu KB, Phark JH, Moradian-Oldak J. Efficacy of amelogenin-chitosan hydrogel in biomimetic repair of human enamel in pH-cycling systems. *J Biomed Eng Inform.* mars 2016;2(1):119-28.
84. Muşat V, Anghel EM, Zaharia A, Atkinson I, Mocioiu OC, Buşilă M, et al. A Chitosan–Agarose Polysaccharide-Based Hydrogel for Biomimetic Remineralization of Dental Enamel. *Biomolecules.* 2 août 2021;11(8):1137.
85. Geevarghese S, Mathew S, Mathew R. Evaluation of the effect of a remineralising paste containing strontium doped nanohydroxyapatite with Non-Collagenous protein analogue - chitosan on the characteristics of partially demineralized dentin -An invitro study. *Mater Today Proc.* 17 janv 2021;46.
86. Mathew R, Hegde S, Mathew S, Shruthi N, Geevarghese S. Antimicrobial activity of a remineralizing paste containing Strontium doped Nano hydroxyapatite (Sr-nHAp) with Non Collagenous Protein (NCP) analogue Chitosan – An in vitro study. *Mater Today Proc.* 1 janv 2021;46:5975-9.
87. Namangkalakul W, Benjavongkulchai S, Pochana T, Promchai A, Satitviboon W, Howattanapanich S, et al. Activity of chitosan antifungal denture adhesive against common *Candida* species and *Candida albicans* adherence on denture base acrylic resin. *J Prosthet Dent.* janv 2020;123(1):181.e1-181.e7.
88. Więckiewicz M, Wolf E, Walczak K, Meissner H, Boening K. Chitosan Coating on Silica-Modified Polymethyl Methacrylate for Dental Applications. *Coatings.* oct 2017;7(10):168.
89. Adiana ID, Abidin T, Syafiar L. Color stability of heat polymerized polymethyl methacrylate resin denture base after addition of high molecular nano chitosan. *Dent J.* 31 déc 2016;49(4):185-8.
90. Adiana I, Abidin T, Agusnar H, Dennis D. Effect of adding high molecular nanochitosan on transverse strength of heat polymerized polymethylmethacrylate denture base resin. *J Evol Med Dent Sci.* 31 août 2017;6:4996-9.
91. Galler KM, Widbiller M. Cell-Free Approaches for Dental Pulp Tissue Engineering. *J Endod.* sept 2020;46(9S):S143-9.

92. Baroukh C. Ingénierie tissulaire et régénération pulpaire : intérêts des hydrogels dans les thérapeutiques régénératives en endodontie.
93. Huang GTJ, Garcia-Godoy F. Missing Concepts in De Novo Pulp Regeneration. *J Dent Res.* août 2014;93(8):717-24.
94. Schmalz G, Widbiller M, Galler KM. Clinical Perspectives of Pulp Regeneration. *J Endod.* sept 2020;46(9S):S161-74.
95. Chenite A, Chaput C, Wang D, Combes C, Buschmann MD, Hoemann CD, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. *Biomaterials.* 1 nov 2000;21(21):2155-61.
96. Moreira MS, Sarra G, Carvalho GL, Gonçalves F, Caballero-Flores HV, Pedroni ACF, et al. Physical and Biological Properties of a Chitosan Hydrogel Scaffold Associated to Photobiomodulation Therapy for Dental Pulp Regeneration: An In Vitro and In Vivo Study. *BioMed Res Int.* 25 janv 2021;2021:6684667.
97. Farges JC. Des crustacés au secours des dents infectées 2019 adf-infos-55.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://odenth.com/wp-content/uploads/2019/11/adf-infos-55.pdf>
98. Ducret M, Montembault A, Josse J, Padeloup M, Celle A, Benchrih R, et al. Design and characterization of a chitosan-enriched fibrin hydrogel for human dental pulp regeneration. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* avr 2019;35(4):523-33.
99. Renard E, Amiaud J, Delbos L, Charrier C, Montembault A, Ducret M, et al. Dental pulp inflammatory/immune response to a chitosan-enriched fibrin hydrogel in the pulpotomised rat incisor. *Eur Cell Mater.* 20 août 2020;40:74-87.
100. Anggrarista KA, Cecilia P, Nagoro AA, Saskianti T, Surboyo MD. SHED, PRF, and Chitosan as Three-Dimensional of Tissue Engineering for Dental Pulp Regeneration. *Dent Hypotheses.* 2021;12(1):43-6.
101. Suzuki S. The Study of Chitosan-Citrate Solution as a Root Canal Irrigant: A Preliminary Report. *J Oral Hyg Health* [Internet]. 2014 [cité 31 janv 2023];02(04). Disponible sur: <http://www.esciencecentral.org/journals/the-study-of-chitosancitrate-solution-as-a-root-canal-irrigant-a-preliminary-report-2332-0702.1000142.php?aid=30063>
102. Silva PV, Guedes DFC, Nakadi FV, Pécora JD, Cruz-Filho AM. Chitosan: a new solution for removal of smear layer after root canal instrumentation. *Int Endod J.* avr 2013;46(4):332-8.
103. del Carpio-Perochena A, Bramante CM, Duarte MAH, de Moura MR, Aouada FA, Kishen A. Chelating and antibacterial properties of chitosan nanoparticles on dentin. *Restor Dent Endod.* 1 août 2015;40(3):195-201.

104. Nasr M, Diab A, Roshdy N, Farouk A. Assessment of Antimicrobial Efficacy of Nano Chitosan, Chlorhexidine, Chlorhexidine/Nano Chitosan Combination versus Sodium Hypochlorite Irrigation in Patients with Necrotic Mandibular Premolars: A Randomized Clinical Trial. *Open Access Maced J Med Sci.* 10 oct 2021;9:235-42.
105. Ballal NV, Shavi GV, Kumar R, Kundabala M, Bhat KS. In vitro sustained release of calcium ions and pH maintenance from different vehicles containing calcium hydroxide. *J Endod.* mai 2010;36(5):862-6.
106. Grover C, Shetty N. Evaluation of calcium ion release and change in pH on combining calcium hydroxide with different vehicles. *Contemp Clin Dent.* 2014;5(4):434-9.
107. del Carpio-Perochena A, Kishen A, Felitti R, Bhagirath AY, Medapati MR, Lai C, et al. Antibacterial Properties of Chitosan Nanoparticles and Propolis Associated with Calcium Hydroxide against Single- and Multispecies Biofilms: An In Vitro and In Situ Study. *J Endod.* 1 août 2017;43(8):1332-6.
108. Loyola-Rodríguez JP, Torres-Méndez F, Espinosa-Cristobal LF, García-Cortes JO, Loyola-Leyva A, González FJ, et al. Antimicrobial activity of endodontic sealers and medications containing chitosan and silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis*. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2019;17(3):2280800019851771.
109. Elsaka S, Elnaghy A. Effect of addition of chitosan to self-etching primer: antibacterial activity and push-out bond strength to radicular dentin. *J Biomed Res.* juill 2012;26(4):288-94.
110. Klokkevold PR, Subar P, Fukayama H, Bertolami CN. Effect of chitosan on lingual hemostasis in rabbits with platelet dysfunction induced by epoprostenol. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* janv 1992;50(1):41-5.
111. Sharma S, Kale TP, Balihallimath LJ, Motimath A. Evaluating Effectiveness of Axiostat Hemostatic Material in achieving Hemostasis and Healing of Extraction Wounds in Patients on Oral Antiplatelet Drugs. *J Contemp Dent Pract.* 1 sept 2017;18(9):802-6.
112. Maksym P, Sikora V. Chitosan as a Hemostatic Agent: Current State. *Eur J Med Ser B.* 12 mars 2015;2:24-33.
113. Shen EC, Chou TC, Gau CH, Tu HP, Chen YT, Fu E. Releasing growth factors from activated human platelets after chitosan stimulation: a possible bio-material for platelet-rich plasma preparation. *Clin Oral Implants Res.* oct 2006;17(5):572-8.
114. Seethamsetty S, Sarepally G, Sanober A, Qureshi Y, Fatima U, Arif SM. A comparative evaluation of the effectiveness of chitosan-based dressing and conventional method of hemostasis in patients on oral antithrombotic therapy without therapy interruption. *J Pharm Bioallied Sci.* 2 janv 2019;11(5):18.

115. Kumar KRA, Kumar J, Sarvagna J, Gadde P, Chikkaboriah S. Hemostasis and Post-operative Care of Oral Surgical Wounds by Hemcon Dental Dressing in Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Split Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Diagn Res JCDR*. sept 2016;10(9):ZC37-40.
116. Malmquist JP, Clemens SC, Oien HJ, Wilson SL. Hemostasis of oral surgery wounds with the HemCon Dental Dressing. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. juin 2008;66(6):1177-83.
117. Wang Y, Cao H, Wang X. Synthesis and characterization of an injectable ϵ -polylysine/carboxymethyl chitosan hydrogel used in medical application. *Mater Chem Phys*. 1 juill 2020;248:122902.
118. Sarkar S, Prashanth NT, Shobha ES, Rangan V, Nikhila G. Efficacy of Platelet Rich Fibrin versus chitosan as a hemostatic agent following dental extraction in patients on antiplatelet therapy. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2019;9(4):336-9.
119. Laffleur F, Röttges S. Buccal adhesive chitosan conjugate comprising pilocarpine for xerostomia. *Int J Biol Macromol*. 15 août 2019;135:1043-51.
120. Hsiao YC, Chen CN, Chen YT, Yang TL. Controlling branching structure formation of the salivary gland by the degree of chitosan deacetylation. *Acta Biomater*. 1 sept 2013;9(9):8214-23.
121. Patil SV, Nanduri LSY. Interaction of chitin/chitosan with salivary and other epithelial cells-An overview. *Int J Biol Macromol*. nov 2017;104(Pt B):1398-406.
122. Bumgardner JD, Wiser R, Gerard PD, Bergin P, Chestnutt B, Marin M, et al. Chitosan: potential use as a bioactive coating for orthopaedic and craniofacial/dental implants. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2003;14(5):423-38.
123. Bumgardner JD, Chesnutt BM, Yuan Y, Yang Y, Appleford M, Oh S, et al. The integration of chitosan-coated titanium in bone: an in vivo study in rabbits. *Implant Dent*. mars 2007;16(1):66-79.
124. d'Almeida M. Synthesis and physicochemical and biological characterization of bioactive implant coatings [Internet] [phdthesis]. Université Claude Bernard - Lyon I; 2014 [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01340858>
125. Seol YJ, Lee JY, Park YJ, Lee YM, Young-Ku null, Rhyu IC, et al. Chitosan sponges as tissue engineering scaffolds for bone formation. *Biotechnol Lett*. juill 2004;26(13):1037-41.
126. Ressler A. Chitosan-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering Applications: A Short Review. *Polymers*. 22 août 2022;14(16):3430.
127. Fakhry A, Schneider GB, Zaharias R, Senel S. Chitosan supports the initial attachment and spreading of osteoblasts preferentially over fibroblasts. *Biomaterials*. mai 2004;25(11):2075-9.

128. Aguilar A, Zein N, Harmouch E, Hafdi B, Bornert F, Offner D, et al. Application of Chitosan in Bone and Dental Engineering. *Mol Basel Switz.* 19 août 2019;24(16):3009.
129. Ezoddini-Ardakani F, Azam AN, Yassaei S, Fatehi F, Rouhi G. Effects of chitosan on dental bone repair. *Health (N Y).* 29 avr 2011;3(4):200-5.
130. Saravanan S, Leena RS, Selvamurugan N. Chitosan based biocomposite scaffolds for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 1 déc 2016;93:1354-65.
131. Li Z, Ramay HR, Hauch KD, Xiao D, Zhang M. Chitosan-alginate hybrid scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* juin 2005;26(18):3919-28.
132. Pattnaik S, Nethala S, Tripathi A, Saravanan S, Moorthi A, Selvamurugan N. Chitosan scaffolds containing silicon dioxide and zirconia nano particles for bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 1 déc 2011;49(5):1167-72.
133. Pangburn SH, Trescony PV, Heller J. Lysozyme degradation of partially deacetylated chitin, its films and hydrogels. *Biomaterials.* avr 1982;3(2):105-8.
134. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé Avis de la CNEDiMTS sur BST-CARGEL, matrice à base de Chitosan HAS [Internet]. 2015. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4697_BST-CARGEL_06%20octobre%202015_%204697_Avis.pdf
135. Chen Y, Zhang F, Fu Q, Liu Y, Wang Z, Qi N. In vitro proliferation and osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells in injectable thermo-sensitive chitosan/ β -glycerophosphate/hydroxyapatite hydrogel. *J Biomater Appl.* sept 2016;31(3):317-27.
136. Annu, Ahmed S. 1 - Bionanocomposites: An overview. In: Ahmed S, Annu, éditeurs. *Bionanocomposites in Tissue Engineering and Regenerative Medicine* [Internet]. Woodhead Publishing; 2021 [cité 1 févr 2023]. p. 1-6. (Woodhead Publishing Series in Biomaterials). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128212806000258>
137. Chun BD, Kim SW, Lee ST, Kim TH, Lee JH, Kim GC, et al. Interaction between odontoblast and bio-calcium phosphate cement reinforced with chitosan. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2011;37(5):415.
138. Xu HHK, Simon CG. Fast setting calcium phosphate–chitosan scaffold: mechanical properties and biocompatibility. *Biomaterials.* 1 avr 2005;26(12):1337-48.
139. Moreau JL, Xu HHK. Mesenchymal stem cell proliferation and differentiation on an injectable calcium phosphate-chitosan composite scaffold. *Biomaterials.* mai 2009;30(14):2675-82.

140. Qiao P, Wang J, Xie Q, Li F, Dong L, Xu T. Injectable calcium phosphate–alginate–chitosan microencapsulated MC3T3-E1 cell paste for bone tissue engineering in vivo. *Mater Sci Eng C*. 1 déc 2013;33(8):4633-9.
141. Venkatesan J, Kim SK. Chitosan Composites for Bone Tissue Engineering—An Overview. *Mar Drugs*. août 2010;8(8):2252-66.
142. Yuan H, Chen N, Lü X, Zheng B. Experimental study of natural hydroxyapatite/chitosan composite on reconstructing bone defects. *J Nanjing Med Univ*. 1 nov 2008;22(6):372-5.
143. Teng SH, Lee EJ, Yoon BH, Shin DS, Kim HE, Oh JS. Chitosan/nanohydroxyapatite composite membranes via dynamic filtration for guided bone regeneration. *J Biomed Mater Res A*. 2009;88A(3):569-80.
144. Xianmiao C, Yubao L, Yi Z, Li Z, Jidong L, Huanan W. Properties and in vitro biological evaluation of nano-hydroxyapatite/chitosan membranes for bone guided regeneration. *Mater Sci Eng C*. 1 janv 2009;29(1):29-35.
145. Thein-Han WW, Misra RDK. Biomimetic chitosan–nanohydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Acta Biomater*. 1 mai 2009;5(4):1182-97.
146. Kong L, Gao Y, Cao W, Gong Y, Zhao N, Zhang X. Preparation and characterization of nano-hydroxyapatite/chitosan composite scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2005;75A(2):275-82.
147. Beşkardeş IG, Hayden RS, Glettig DL, Kaplan DL, Gümüşderelioğlu M. Bone tissue engineering with scaffold-supported perfusion co-cultures of human stem cell-derived osteoblasts and cell line-derived osteoclasts. *Process Biochem*. 1 août 2017;59:303-11.
148. Ge Z, Baguenard S, Lim LY, Wee A, Khor E. Hydroxyapatite–chitin materials as potential tissue engineered bone substitutes. *Biomaterials*. 1 mars 2004;25(6):1049-58.
149. Caridade SG, Merino EG, Luz GM, Alves NM, Mano JF. Bioactivity and Viscoelastic Characterization in Physiological Simulated Conditions of Chitosan/Bioglass® Composite Membranes. *Mater Sci Forum*. 2010;636-637:26-30.
150. Faqhiri H, Hannula M, Kellomäki M, Calejo MT, Massera J. Effect of Melt-Derived Bioactive Glass Particles on the Properties of Chitosan Scaffolds. *J Funct Biomater*. sept 2019;10(3):38.
151. Khoshakhlagh P, Rabiee SM, Kiaee G, Heidari P, Miri AK, Moradi R, et al. Development and characterization of a bioglass/chitosan composite as an injectable bone substitute. *Carbohydr Polym*. 10 févr 2017;157:1261-71.
152. Zang S, Mu R, Chen F, Wei X, Zhu L, Han B, et al. Injectable chitosan/ β -glycerophosphate hydrogels with sustained release of BMP-7 and

- ornidazole in periodontal wound healing of class III furcation defects. *Mater Sci Eng C*. 1 juin 2019;99:919-28.
153. Farea M, Husein A, Halim AS, Abdullah NA, Mokhtar KI, Lim CK, et al. Synergistic effects of chitosan scaffold and TGF β 1 on the proliferation and osteogenic differentiation of dental pulp stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth. *Arch Oral Biol*. déc 2014;59(12):1400-11.
154. Tong S, Xu DP, Liu ZM, Du Y, Wang XK. Synthesis of and in vitro and in vivo evaluation of a novel TGF- β 1-SF-CS three-dimensional scaffold for bone tissue engineering. *Int J Mol Med*. août 2016;38(2):367-80.
155. De la Riva B, Nowak C, Sánchez E, Hernández A, Schulz-Siegmund M, Pec MK, et al. VEGF-controlled release within a bone defect from alginate/chitosan/PLA-H scaffolds. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. sept 2009;73(1):50-8.
156. Gümüşderelioğlu M, Sunal E, Tolga Demirtaş T, Kiremitçi AS. Chitosan-based double-faced barrier membrane coated with functional nanostructures and loaded with BMP-6. *J Mater Sci Mater Med*. 12 déc 2019;31(1):4.
157. Han F, Dong Y, Su Z, Yin R, Song A, Li S. Preparation, characteristics and assessment of a novel gelatin-chitosan sponge scaffold as skin tissue engineering material. *Int J Pharm*. 10 déc 2014;476(1):124-33.
158. Pandey A, Singh U, Momin M, Bhavsar C. Chitosan: Application in tissue engineering and skin grafting. *J Polym Res*. 1 juill 2017;24.
159. Dupasquier F. Hydrogels physiques de chitosane pour la régénération in vivo du tissu cutané après brûlures du troisième degré.
160. Qu J, Zhao X, Ma PX, Guo B. pH-responsive self-healing injectable hydrogel based on N-carboxyethyl chitosan for hepatocellular carcinoma therapy. *Acta Biomater*. août 2017;58:168-80.
161. Chen X, Wu G, Feng Z, Dong Y, Zhou W, Li B, et al. Advanced biomaterials and their potential applications in the treatment of periodontal disease. *Crit Rev Biotechnol*. 3 juill 2016;36(4):760-75.
162. Akncbay H, Senel S, Ay ZY. Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. févr 2007;80(2):290-6.
163. Ganguly A, Ian CK, Sheshala R, Sahu PS, Al-Waeli H, Meka VS. Application of diverse natural polymers in the design of oral gels for the treatment of periodontal diseases. *J Mater Sci Mater Med*. 31 janv 2017;28(3):39.
164. Bansal M, Mittal N, Yadav SK, Khan G, Gupta P, Mishra B, et al. Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the

- treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2018;8(2):126-33.
165. Xu X, Gu Z, Chen X, Shi C, Liu C, Liu M, et al. An injectable and thermosensitive hydrogel: Promoting periodontal regeneration by controlled-release of aspirin and erythropoietin. *Acta Biomater.* 1 mars 2019;86:235-46.
166. Haugen HJ, Basu P, Sukul M, Mano JF, Reseland JE. Injectable Biomaterials for Dental Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* janv 2020;21(10):3442.
167. Khajuria DK, Patil ON, Karasik D, Razdan R. Development and evaluation of novel biodegradable chitosan based metformin intrapocket dental film for the management of periodontitis and alveolar bone loss in a rat model. *Arch Oral Biol.* janv 2018;85:120-9.
168. Potaś J, Szymańska E, Wróblewska M, Kurowska I, Maciejczyk M, Basa A, et al. Multilayer Films Based on Chitosan/Pectin Polyelectrolyte Complexes as Novel Platforms for Buccal Administration of Clotrimazole. *Pharmaceutics.* oct 2021;13(10):1588.
169. Di Martino A, Drannikov A, Surgutskaia NS, Ozaltin K, Postnikov PS, Marina TE, et al. Chitosan-collagen based film for controlled delivery of a combination of short life anesthetics. *Int J Biol Macromol.* 1 nov 2019;140:1183-93.
170. Pleguezuelos-Villa M, Nácher A, Hernández MJ, Busó MAOV, Barrachina M, Peñalver N, et al. A novel lidocaine hydrochloride mucoadhesive films for periodontal diseases. *J Mater Sci Mater Med.* 11 janv 2019;30(1):14.
171. Dashnyam K, Lee JH, Mandakhbayar N, Jin GZ, Lee HH, Kim HW. Intra-articular biomaterials-assisted delivery to treat temporomandibular joint disorders. *J Tissue Eng.* 13 mai 2018;9:2041731418776514.
172. Arancibia R, Maturana C, Silva D, Tobar N, Tapia C, Salazar JC, et al. Effects of chitosan particles in periodontal pathogens and gingival fibroblasts. *J Dent Res.* août 2013;92(8):740-5.
173. Kaval ME, Cakir B, Polatli E, Rençber S, Karavana SY, Nalbantsoy A, et al. IL-1 β , IL-6 and TNF- α expression levels of macrophage cells induced by benzydamine hydrochloride, benzydamine hydrochloride with chitosan, calcium hydroxide and chlorhexidine medicaments: An ELISA study. *Dent Mater J.* 30 juill 2022;41(4):545-51.
174. Xu C, Lei C, Meng L, Wang C, Song Y. Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 1 juill 2012;100:1435-43.
175. Shin SY, Park HN, Kim KH, Lee MH, Choi YS, Park YJ, et al. Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration. *J Periodontol.* oct 2005;76(10):1778-84.

176. Yeo YJ, Jeon DW, Kim CS, Choi SH, Cho KS, Lee YK, et al. Effects of chitosan nonwoven membrane on periodontal healing of surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 1 janv 2005;72(1):86-93.
177. Park JS, Choi SH, Moon IS, Cho KS, Chai JK, Kim CK. Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs. *J Clin Periodontol*. mai 2003;30(5):443-53.
178. HariKumar K, Nandakumar K. Management of periodontal furcation defects by guided tissue regeneration using collagen – chitosan as a barrier membrane. *Int J Oral Health Dent*. 2017;3(4):210-3.
179. Zhou T, Liu X, Sui B, Liu C, Mo X, Sun J. Development of fish collagen/bioactive glass/chitosan composite nanofibers as a GTR/GBR membrane for inducing periodontal tissue regeneration. *Biomed Mater Bristol Engl*. 13 sept 2017;12(5):055004.
180. Rajitha P, Gopinath D, Biswas R, Sabitha M, Jayakumar R. Chitosan nanoparticles in drug therapy of infectious and inflammatory diseases. *Expert Opin Drug Deliv*. août 2016;13(8):1177-94.
181. Gorgieva S, Vuherer T, Kokol V. Autofluorescence-aided assessment of integration and μ -structuring in chitosan/gelatin bilayer membranes with rapidly mineralized interface in relevance to guided tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 1 déc 2018;93:226-41.
182. Heryumani J, Chairunnisa A, Alhasyimi A. Effect of Dentifrice Containing Crab-Shell Chitosan on the Accumulation of Dental Plaque in Fixed Orthodontic Appliances Patients: A Randomized Controlled Trial. *Contemp Clin Dent*. 16 mars 2020;10.
183. Mirhashemi A, Bahador A, Kassae M, Daryakenari G, Sadegh M, Akhoundi M, et al. Antimicrobial Effect of Nano-Zinc Oxide and Nano-Chitosan Particles in Dental Composite Used in Orthodontics ISMB TUMS. *J Med Bacteriol*. 1 janv 2013;2:1-10.
184. Uysal T, Akkurt MD, Amasyali M, Ozcan S, Yagci A, Basak F, et al. Does a chitosan-containing dentifrice prevent demineralization around orthodontic brackets? *Angle Orthod*. 1 mars 2011;81(2):319-25.
185. Talaat WM, Haider M, Kawas SA, Kandil NG, Harding DRK. Chitosan-Based Thermosensitive Hydrogel for Controlled Drug Delivery to the Temporomandibular Joint. *J Craniofac Surg*. mai 2016;27(3):735-40.
186. Wu Y, Gong Z, Li J, Meng Q, Fang W, Long X. The pilot study of fibrin with temporomandibular joint derived synovial stem cells in repairing TMJ disc perforation. *BioMed Res Int*. 2014;2014:454021.
187. Li FL, Wu CB, Sun HJ, Zhou Q. Comparison of Autologous Platelet-Rich Plasma and Chitosan in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A

- Retrospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. févr 2021;79(2):324-32.
188. Targino AGR, Flores MAP, dos Santos Junior VE, de Godoy Bené Bezerra F, de Luna Freire H, Galembeck A, et al. An innovative approach to treating dental decay in children. A new anti-caries agent. *J Mater Sci Mater Med*. 1 août 2014;25(8):2041-7.
 189. Zaharia A, Plescan VG, Anghel EM, Musat V. Human Dentine Remineralization Under Non-collagen Materials Action. *Rev Chim*. 15 juin 2017;68(5):928-32.
 190. Klokkevold PR, Vandemark L, Kenney EB, Bernard GW. Osteogenesis enhanced by chitosan (poly-N-acetyl glucosaminoglycan) in vitro. *J Periodontol*. nov 1996;67(11):1170-5.
 191. Di Martino A, Sittinger M, Risbud MV. Chitosan: A versatile biopolymer for orthopaedic tissue-engineering. *Biomaterials*. 1 oct 2005;26(30):5983-90.
 192. Islam S, Bhuiyan MAR, Islam MN. Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering. *J Polym Environ*. 1 sept 2017;25(3):854-66.
 193. Kim IY, Seo SJ, Moon HS, Yoo MK, Park IY, Kim BC, et al. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. *Biotechnol Adv*. 1 janv 2008;26(1):1-21.
 194. Sultankulov B, Berillo D, Sultankulova K, Tokay T, Saparov A. Progress in the Development of Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Biomolecules*. sept 2019;9(9):470.
 195. 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*. 1 sept 2013;109:294-300.
 196. Sharifianjazi F, Khaksar S, Esmailkhanian A, Bazli L, Eskandarinezhad S, Salahshour P, et al. Advancements in Fabrication and Application of Chitosan Composites in Implants and Dentistry: A Review. *Biomolecules*. 18 janv 2022;12(2):155.
 197. Kamal A, Khalil E. Assessment of human dental pulp stem cells with chitosan scaffold versus xenografts in implant osseointegration an experimental study in a rabbit model. *Egypt Dent J*. 1 oct 2018;64(Issue 4-October (Oral Medicine, X-Ray, Oral Biology&Oral Pathology)):3499-509.
 198. Emeraux-lombard L. Un matériau naturel pour la régénération osseuse guidée (ROG) : le chitosane. Université de Lorraine; 2021.
 199. Hemmingsen LM, Škalko-Basnet N, Jøraholmen MW. The Expanded Role of Chitosan in Localized Antimicrobial Therapy. *Mar Drugs*. 8 déc 2021;19(12):697.

200. Sinha VR, Singla AK, Wadhawan S, Kaushik R, Kumria R, Bansal K, et al. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *Int J Pharm.* 15 avr 2004;274(1-2):1-33.
201. Chitosan Market Size, Share & Growth Analysis Report, 2030. 2021 2018 [cité 1 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/global-chitosan-market/request/rs3>
202. Un marché mondial en forte croissance [Internet]. SFLY producteur de chitine chitosan. [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <http://sflyproteins.fr/un-marche-mondial-en-forte-croissance/>
203. Chitosane - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/chitosane.html>
204. Fatullayeva S, Tagiyev D, Zeynalov N, Mammadova S, Aliyeva E. Recent advances of chitosan-based polymers in biomedical applications and environmental protection. *J Polym Res.* 6 juin 2022;29(7):259.
205. Morin-Crini N, Lichtfouse E, Torri G, Crini G. Applications of chitosan in food, pharmaceuticals, medicine, cosmetics, agriculture, textiles, pulp and paper, biotechnology, and environmental chemistry. *Environ Chem Lett.* 1 déc 2019;17(4):1667-92.
206. ANSM. Liste des Communication des dispositifs des classes IIa, IIb et III et des dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) (09/12/2021) [Internet]. liste-ii-a-ii-b-iii-dmia-20211201.xlsx. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fuploads%2F2021%2F12%2F09%2Fliste-ii-a-ii-b-iii-dmia-20211201.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK>
207. Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. *J Trauma.* mars 2006;60(3):655-8.

LE CHITOSANE, BIOPOLYMER EN APPLICATION ODONTOLOGIQUE

RESUME EN FRANÇAIS :

Cette revue de littérature s'intéresse au chitosane un matériau dérivé de la chitine qui est le deuxième polymère naturel disponible sur terre. Il possède des caractéristiques physiques, chimiques et biologiques uniques qui lui permettent d'avoir des propriétés originales et le distingue des autres polysaccharides. Ses applications potentielles dans le domaine biomédical et dentaire sont multiples et encore, pour la plupart, en cours de recherche. L'attention progressive portée au chitosane devrait lui permettre de voir ses applications cliniques se développer dans les années à venir.

TITRE EN ANGLAIS : Chitosan, biopolymer in dental application

ABSTRACT :

This literature review focuses on chitosan, a material derived from chitin which is the second natural polymer available on earth. It has unique physical, chemical and biological characteristics which allow it to have original properties and distinguishes it from other polysaccharides. Its potential applications in the biomedical and dental field are wide and are still mostly under investigation. The progressive attention paid to chitosan should allow it to see its clinical applications increase in the coming years.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : chitosane, chitine, biopolymère, biocompatible, bioactif, biomatériau, applications odontologiques

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de santé – Département d'Odontologie 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex 09

Directeurs de thèse : Dr Sabine JONJOT
Dr Thibault CANCEILL