

UNIVERSITE DE TOULOUSE
Faculté de santé – Département d'odontologie

ANNEE 2025

2025-TOU-3025

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

Thia ABOUD

le 03 juillet 2025

**LES SUBSTITUTS OSSEUX EN ODONTOLOGIE :
CLASSIFICATION ET OPTIMISATION**

Directrice de thèse : Dr Alison PROSPER

JURY

Président :	Pr Paul MONSARRAT
1er assesseur :	Dr Thibault CANCEILL
2ème assesseur :	Dr Matthieu MINTY
3ème assesseur :	Dr Alison PROSPER



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 Adjoints

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, Mme Marie - Cécile VALERA

Maître de Conférence : M. Mathieu MARTY

Assistants : M. Robin BENETAH

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

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

Assistants : Mme Carole VARGAS JOULIA, Mme Chahrazed BELAILI, Mme Véronique POINSOTTE

Adjoints d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON, M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Hasnaa KHALED

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme Géromine FOURNIER)

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

Maîtres de Conférences : Mme Géromine FOURNIER

Assistant : M. Nicolas DRITSCH

Adjoints 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

Professeur d'Université : Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX,

Maîtres de Conférences : Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS

Assistants : M. Antoine AL HALABI, M. Pierre JEHLE

Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE, Mme Myriam KADDECH,

M. Mathieu RIMBERT, M. Joffrey DURAN

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS, M. Antoine DUBUC.
Assistant : Mme Jessica CHALOU
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Jérôme SALEFRANQUE, M. Clément CAMBRONNE
Mme Anissa ZITOUNI

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants : M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT, Mme Sylvie LE
Assistante Associée : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI
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 Paul MONSARRAT)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeurs d'Université : M. Franck DIEMER, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNÈS, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN,
Assistants : M. Vincent SUAREZ, M. Loris BOIVIN, M. Thibault DECAMPS,
Mme Emma STURARO, Mme Anouk FESQUET, Mme Théophane PAPAGHEORGHIOU,
Assistante Associée : Mme Lucie RAPP
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE,
Mme Marion CASTAING-FOURIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences : M. Antoine GALIBOURG, M. Julien DELRIEU
Assistants : Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY, M. Paul POULET, Mme Aurélie BERNEDE,
Mme Cécile CAZAJUS
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Luc RAYNALDY, 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, M. Julien ROZENZWEIG

FONCTIONS-DYSFONCTIONS , IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONQOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL,
Assistants : M. Olivier DENY, Mme Laura PASCALIN, Mme Alison PROSPER, Mme Luna DESNOT
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 05 Mai 2025

REMERCIEMENTS

À mes parents, Mona et Charbel, vous avez toujours été là pour moi, prêts à tout sacrifier pour que je puisse avancer. Vous m'avez soutenue, encouragée et aimée sans condition. Cette thèse, c'est aussi la vôtre. Je vous remercie de tout cœur. Je vous aime.

À mon petit frère Charles, merci de m'avoir toujours fait sourire, même dans les moments difficiles. Ta présence, ta gentillesse et ton humour m'ont tellement aidée. Je t'aime plus que tu ne l'imagines.

À toute ma famille au Liban, vous me manquez tellement, mais même à distance, vous avez toujours été là pour moi. Merci pour vos messages, vos appels et tout l'amour que vous m'apportez. Vous êtes dans mon cœur, toujours.

À Alain, tu as toujours cru en moi, même quand j'en doutais. Merci pour ton soutien, ta sagesse et ta présence constante dans ma vie. Cette thèse, c'est aussi grâce à toi. Merci aussi à tes enfants, **Robin et Lucile**, et à **Sonia** (tati So) pour votre amour et votre soutien.

À mes amis, Yara, tu n'étais pas juste ma binôme de clinique, mais ma binôme de vie. Tu as toujours été là, dans les bons et mauvais moments. **Yasmine et Nawel**, vous êtes devenues comme ma famille, mes deux autres sœurs. Même si je venais une fois sur dix à la BU, grâce à vous, tout a été plus simple pendant les études. **Claire, Imân, Laura, Neyla, Héloïse, Lucie P.**, etc... merci pour tous les moments passés ensemble, en clinique, en amphitheâtre (sorry Logan) et ailleurs. **Sasha**, je ne t'oublie pas non plus, tu fais partie de cette aventure avec #forumTAT #sanchos. **À mon amie d'enfance Coralie**, même après toutes ces années, tu as toujours cru en moi. Merci pour ça. **À mes amis Yeton, Mehdi et Tony**, merci d'avoir été là pour moi, de m'avoir fait rire et m'avoir aidée à prendre du recul.

À tous les enseignants de la faculté, merci pour la qualité de votre enseignement, votre patience et votre implication. Vous m'avez formée avec exigence mais bienveillance.

Au Dr Kahil, mon dentiste, mon mentor, tu as cru en moi dès le début, même quand j'étais hésitante. Tu m'as appris bien plus que des gestes techniques : tu m'as transmis la passion du métier et l'importance de chaque sourire donné au patient. Merci pour ta confiance.

Au Dr Amine, merci pour ta bienveillance et tes conseils éclairés qui m'ont souvent guidée.

Au Dr Valyi, votre confiance dès nos premiers échanges m'a vraiment motivée. Vous m'avez accueillie avec une générosité rare. C'est une chance de commencer ce nouveau chapitre à vos côtés. Merci à toute l'équipe, Delphine, Marie, Dr Zaccanti et Dr Pinatel.

À Tanios Bteich (Abouna), merci pour ta présence dans nos vies, ton soutien indéfectible, ta foi en moi.

Et enfin, à toutes les personnes que je n'ai pas pu citer, merci à tous ceux qui ont croisé ma route et participé à qui je suis devenue.

À notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Paul MONSARRAT

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale,
- Diplôme universitaire de Recherche Clinique en Odontologie,
- Habilitation à Diriger les Recherches
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse,

Je vous suis profondément reconnaissante d'avoir accepté ce rôle important, qui a été crucial dans l'aboutissement de ce travail. J'ai eu la chance d'apprendre à vos côtés, et votre accompagnement en clinique a été essentiel pour moi. Vos conseils avisés et votre rigueur m'ont permis d'évoluer et de progresser dans ma pratique. Cette thèse est le reflet de l'impact positif que votre soutien et vos enseignements ont eu sur mon parcours.

Veillez trouver dans cette thèse le signe de mon plus grand respect et toute mon estime.

À notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Thibault CANCEILL

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en sciences des matériaux
- Secrétaire du Collège National des Enseignants en Fonctions-Dysfonctions, Imagerie, Biomatériaux
- Membre de l'équipe de recherche InCOMM à l'institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires (Inserm UMR 1297)

Je tiens à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre accompagnement tout au long de mon parcours a été précieux. Non seulement vous m'avez guidée en clinique, mais vous avez toujours été présent pour répondre à mes questions, tant sur le plan technique que scientifique.

J'ai également beaucoup apprécié vos enseignements, qui ont non seulement enrichi ma pratique, mais ont aussi éveillé mon intérêt pour les biomatériaux, qui sont justement le thème de ma thèse. Vous avez su transmettre votre passion pour ce sujet de manière captivante et m'avez encouragée à approfondir mes connaissances.

Veillez trouver dans cette thèse le signe de mon plus grand respect et toute mon estime.

À notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Matthieu MINTY

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Master 1 de Biologie de la Santé en « Anthropologie » et « Physiopathologie des infections ».
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Diplôme Inter-Universitaire MBDS : Médecine Bucco-Dentaire du Sport
- Certificat d'Etude Supérieure d'Odontologie Conservatrice – Endodontie – Biomatériaux
- Master 2 Physiopathologie des infections
- AEU de Biomatériaux
- Thèse Universitaire de Biologie

Je suis reconnaissante de vous compter parmi mon jury,
Votre présence et votre soutien durant cette étape cruciale de mon parcours sont d'une
grande importance pour moi.

Je vous suis également extrêmement reconnaissante pour ces années d'enseignement et
d'accompagnement en clinique. Vous avez su me guider avec rigueur et bienveillance, et
votre expertise a été une véritable source d'enrichissement pour ma pratique.
Au-delà de votre rôle professionnel, je tiens à vous exprimer ma gratitude pour le soutien
que vous m'avez apporté, en particulier cette année. Votre écoute et vos encouragements
ont été essentiels dans les moments plus difficiles, et je ne saurais trop vous remercier pour
la confiance et le soutien que vous m'avez accordés.

Merci encore pour votre implication, votre bienveillance et pour tout ce que vous m'avez
apporté.

Veillez trouver dans cette thèse le signe de mon plus grand respect et toute mon estime.

À notre Directrice de thèse,

Madame le Docteur Alison PROSPER

- Chef de Clinique des Universités – Assistante des Hôpitaux
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Master 1 Biomatériaux et anthropologie, mention biologie de Santé
- Master 2 innovations thérapeutiques et ingénierie tissulaire
- Diplôme inter-universitaire d'odontologie pédiatrique clinique et sédation

Je tiens à vous remercier pour l'accompagnement précieux que vous m'avez offert tout au long de la rédaction de cette thèse.

Votre soutien constant et vos conseils avisés ont été essentiels à chaque étape de mon travail. Vous avez su me guider avec une grande patience, toujours disponible pour répondre à mes questions et m'orienter dans la bonne direction. Je vous suis très reconnaissante pour votre bienveillance, votre écoute et votre investissement, qui ont été d'une grande aide.

Travailler sous votre direction a été un véritable privilège, et je vous remercie de m'avoir fait confiance tout au long de ce parcours.

Veillez trouver dans cette thèse le signe de mon plus grand respect et toute mon estime.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	12
Partie 1 : Les substituts osseux minéraux-organiques en odontologie.....	13
I- Indications.....	13
1- Comblement post-extractionnel.....	13
2- Implantologie.....	14
3- Parodontologie.....	15
4- Reconstruction des défauts osseux (kystes, tumeurs, traumatismes).....	15
II- Cahier des charges du substitut osseux.....	16
1- Propriétés biologiques.....	16
1.1- Biocompatibilité.....	16
1.2- Capacité d'intégration osseuse : ostéoconduction et ostéoinduction.....	17
1.3- Biorésorbabilité ou biodégradation.....	18
2- Propriétés mécaniques.....	18
2.1- Résistance mécanique et stabilité dimensionnelle.....	19
2.2- Module d'élasticité et répartition des contraintes.....	19
2.3- Maintien de la forme et cohésion structurelle.....	19
3- Propriétés physico-chimiques.....	20
3.1- Porosité et interconnectivité optimales.....	20
3.2- Bioactivité.....	21
III- Classification.....	21
1- Les substituts minéraux.....	22
1.1- Les phosphates de calcium.....	22
1.1.1- Hydroxyapatite (HA).....	24
1.1.2- Phosphate tricalcique (TCP).....	26
1.1.3- Phosphate de calcium biphasique (BCP).....	27
1.2- Les sulfates de calcium.....	27
1.3- Bioverres.....	28
2- Composites.....	28
2.1- Collagène.....	29
2.2- Chitosane.....	30
2.3- Alginate.....	31
2.4- Fibrine.....	32
3- Avantages et inconvénients de ces substituts.....	34
Partie 2 : Amélioration des substituts osseux minéraux-organiques.....	37
I- Optimisation des propriétés biologiques et de la bioactivité.....	37
1- Intégration de cellules souches.....	37

1.1-	Les cellules souches mésenchymateuses (CSMs).....	37
1.2-	Les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs).....	38
1.3-	Les cellules progénitrices ostéogéniques	39
2-	Intégration de facteurs de croissance	40
2.1-	Exemple des Bone Morphogenetics Proteins (BMPs)	40
2.2-	Utilisation du PRP/PRF dans les substituts osseux.....	42
II-	Apporter des propriétés antibactériennes	43
1-	Utilisation de substituts osseux chargés en antibiotiques	43
2-	Utilisation de substituts osseux chargés en ions	44
2.1-	Argent	45
2.2-	Zinc.....	45
2.3-	Cuivre.....	46
	CONCLUSION.....	49
	BIBLIOGRAPHIE.....	50
	TABLES DES ILLUSTRATIONS	58
	LISTE DES ABRÉVIATIONS	59

INTRODUCTION

La reconstruction des pertes osseuses constitue un enjeu central en odontologie moderne, tant pour restaurer la fonction que pour garantir un résultat esthétique pérenne. Face aux limites inhérentes des autogreffes, notamment la morbidité du site donneur, la disponibilité restreinte et la variabilité biologique, les substituts osseux se sont progressivement imposés comme une alternative biomimétique et moins invasive (1). Leur développement répond à une nécessité clinique de plus en plus fréquente : proposer des solutions efficaces, sûres, et adaptées aux exigences spécifiques de la régénération osseuse dans un environnement bucco-dentaire.

Les substituts osseux doivent satisfaire à un cahier des charges rigoureux, combinant biocompatibilité, ostéoconduction, ostéoinduction potentielle, résorbabilité contrôlée et propriétés mécaniques compatibles avec les contraintes du site receveur (2). Parmi les différentes approches, les biomatériaux minéraux-organiques suscitent un intérêt croissant pour leur capacité à conjuguer la stabilité structurale des phases minérales (comme les phosphates de calcium, bioverres ou sulfates de calcium) à la biofonctionnalité des composés organiques naturels (tels que le collagène, le chitosane, la fibrine ou l'acide hyaluronique).

Ce travail vise à explorer de manière systématique les différents types de substituts osseux utilisés en odontologie, leur classification, leurs mécanismes biologiques d'action, leurs propriétés physico-chimiques et mécaniques, ainsi que leurs applications cliniques. Il s'agit également d'analyser les avantages et limites de ces matériaux, en mettant en lumière les stratégies actuelles d'optimisation, telles que l'association à des polymères bioactifs, l'incorporation de cellules souches, de facteurs de croissance ou encore de molécules antimicrobiennes.

À l'intersection de la biologie, de la science des matériaux et de la clinique, cette thèse propose une vision intégrée et critique des substituts osseux en odontologie, en s'appuyant sur les données les plus récentes de la littérature scientifique, dans le but de dégager les perspectives d'amélioration de ces biomatériaux pour une régénération osseuse plus efficace, prédictible et individualisée.

Partie 1 : Les substituts osseux minéraux-organiques en odontologie

I- Indications

Il existe différents types de substituts osseux, chacun avec leurs avantages et inconvénients ce qui fait que les indications des substituts osseux sont variées et vont dépendre de différents facteurs (la localisation du défaut osseux, la taille de la perte osseuse, les propriétés des matériaux, le type de réhabilitation qui sera envisagé par la suite...). Il est important de savoir faire le bon choix, adapté à chaque situation et chaque patient.

Ces substituts sont utilisés pour favoriser la régénération osseuse, en comblant les défauts osseux (notamment d'origine parodontale, afin de traiter la résorption des parois osseuses de l'alvéole) et en fournissant une base stable pour la mise en place d'implants ou de prothèses dentaires tout en apportant un support mécanique et une éventuelle cicatrisation osseuse (3). L'objectif est de garantir la meilleure intégration possible du substitut dans le site receveur, en optimisant la régénération osseuse et la réussite du traitement implantaire ou de réhabilitation prothétique.

1- Comblement post-extractionnel

Lors de la cicatrisation d'une alvéole après extraction dentaire, une résorption osseuse interne et externe des parois alvéolaires est fréquemment observée, entraînant une perte significative de volume osseux tant sur le plan vertical qu'horizontal (4). Ce phénomène peut compromettre la stabilité des tissus péri-implantaires ou la réussite des restaurations prothétiques futures.

Pour limiter cette résorption, l'utilisation de matériaux de comblement insérés directement dans l'alvéole après un curetage soigneux est recommandée. Ces matériaux, dont les caractéristiques seront détaillées ultérieurement, servent à préserver le volume osseux en agissant comme un support ostéoconducteur ou ostéo-inducteur.

En cas d'extraction de dents infectées, une attention particulière doit être portée à la décontamination du site. Il est impératif d'éliminer tout tissu de granulation afin de réduire les risques de persistance de l'infection et de créer un environnement favorable à la

régénération osseuse. Cette approche contribue à maximiser la réussite de la préservation alvéolaire et à optimiser les conditions pour des interventions ultérieures, telles que la pose d'implants (5).

2- Implantologie

Les substituts osseux sont fréquemment utilisés en traitement pré-, per- et post-implantaire.

- Concernant les indications pré-implantaires nous pouvons citer la technique du « sinus-lift », le soulevé de sinus, qui sera utilisée lors d'un affaissement du plancher sinusien et va ainsi garantir une assez bonne surface osseuse, nécessaire pour la pose d'un implant, dans le cas où le volume osseux serait insuffisant pour permettre la stabilité primaire de celui-ci (6). En effet la perte d'une molaire au niveau maxillaire s'accompagne souvent d'une perte en volume osseux, car l'os alvéolaire se développe avec la dent (7). La perte des dents dans les zones postérieures du maxillaire entraîne une résorption osseuse centripète et favorise la pneumatisation du sinus maxillaire. Ce processus aboutit à une diminution significative de la hauteur osseuse résiduelle sous-sinusienne, ce qui complique les interventions chirurgicales telles que la pose d'implants dentaires (8). La procédure consiste à soulever la membrane de Schneider qui tapisse le sinus maxillaire afin d'y insérer les matériaux de greffe osseuse. Cette augmentation du volume osseux au niveau du plancher sinusien permet de réaliser l'implantation dentaire. Cette technique est l'une des plus fréquemment utilisées en chirurgie dentaire en terme de greffe osseuse (6).
- Lors de la pose de l'implant, en per-implantaire, il peut arriver que les spires de l'implant soit exposée. Ceci est rattrapable grâce à une greffe osseuse en per-implantaire qui aura plusieurs objectifs, dont améliorer la stabilité implantaire et l'esthétique (6).
- Il s'agit du même principe en post-implantaire. Lorsque, suite à une péri-implantite, l'implant se retrouve avec certaines spires exposées, il est possible, grâce à l'utilisation de substituts osseux, de permettre la formation d'un nouvel os en protégeant le caillot sanguin nécessaire à la cicatrisation et en rajoutant un volume osseux (6). La procédure sera plus ou moins efficace en fonction du type de perte osseuse (9). Bien qu'aucun protocole thérapeutique standardisé n'ait encore été établi pour traiter ces situations, il peut être nécessaire de recourir à une intervention

chirurgicale pour débrider le site infecté, en nettoyant à la fois l'implant et le défaut osseux. Par ailleurs, il est possible d'associer un matériau de comblement à cette technique après nettoyage de l'espace péri-implantaire. Cela permet de combler les défauts osseux en cratère causés par l'inflammation ou l'infection, favorisant ainsi la régénération osseuse et la stabilisation des structures péri-implantaires (10).

3- Parodontologie

Les maladies parodontales sont des affections inflammatoires, généralement d'origine infectieuse, qui affectent le parodonte, c'est-à-dire le système de soutien de la dent. Ces pathologies, souvent multifactorielles, sont majoritairement causées par des infections bactériennes. Elle résulte d'un déséquilibre entre les bactéries pathogènes du parodonte et la réponse immunitaire de l'organisme. Si elles ne sont pas traitées, elles peuvent entraîner une destruction des tissus de soutien (dont l'os) (5).

Pour maintenir un environnement favorable à la régénération osseuse et optimiser le processus de cicatrisation, il est possible d'utiliser des substituts osseux. En renforçant la stabilité du caillot dans les lésions intra-osseuses, ces matériaux de comblement favorisent la cicatrisation, améliorent la stabilité du parodonte et stimulent la régénération des tissus osseux perdus. Ils jouent ainsi un rôle essentiel dans le traitement des maladies parodontales (11).

4- Reconstruction des défauts osseux (kystes, tumeurs, traumatismes)

Après l'énucléation d'un kyste, bien que l'approche thérapeutique courante privilégie souvent l'abstention pour des raisons de simplicité, de moindre coût économique et biologique, le chirurgien peut envisager, l'utilisation d'un matériau de comblement. Cette décision est particulièrement pertinente lorsque la cavité laissée par le kyste est volumineuse, pouvant entraîner une fragilité osseuse ou un préjudice esthétique notable. Le recours à un matériau de comblement dans de telles situations permet de stimuler la régénération osseuse tout en réduisant le risque de complications post-opératoires (5,12).

II- Cahier des charges du substitut osseux

Pour garantir l'efficacité d'un substitut osseux, celui-ci doit répondre à un cahier des charges rigoureux, assurant à la fois sa biocompatibilité, son ostéointégration et son adaptation aux contraintes mécaniques du site d'implantation. Un substitut osseux idéal doit satisfaire à un ensemble de critères rigoureux, en présentant des propriétés biologiques, mécaniques et physico-chimiques adaptées. Ces trois dimensions seront développées successivement dans les sections suivantes (3).

1- Propriétés biologiques

Un substitut osseux idéal doit répondre à plusieurs critères biologiques fondamentaux pour assurer une régénération efficace du tissu osseux. Ces critères incluent la biocompatibilité, la capacité d'intégration osseuse, une facilité de manipulation en pratique clinique, un coût raisonnable, ainsi qu'une structure offrant à la fois un soutien mécanique comparable à celui de l'os naturel, une matrice favorisant la croissance osseuse (ostéconduction), et la présence d'agents capables de stimuler la différenciation cellulaire en ostéoblastes (ostéoinduction). (3)

1.1- Biocompatibilité

La biocompatibilité est une exigence fondamentale pour tout substitut osseux, définie comme la capacité d'un matériau à assurer une réponse appropriée de l'hôte dans une application spécifique (13). Elle implique non seulement l'absence de toxicité locale ou systémique, mais aussi l'absence de réactions inflammatoires, immunogènes ou cancérogènes (14,15). Un biomatériau biocompatible doit ainsi être toléré par l'organisme afin d'éviter tout risque de rejet et garantir une intégration harmonieuse avec les tissus environnants (5). Un matériau non biocompatible peut provoquer une réaction immunitaire importante, compromettant ainsi son efficacité et son intégration dans l'organisme (16).

Cette compatibilité dépend de plusieurs facteurs, notamment la composition chimique du biomatériau, sa structure de surface et la présence éventuelle de contaminants résiduels issus du processus de fabrication (17). Des approches telles que le traitement de surface ou l'incorporation de biomolécules peuvent améliorer la biocompatibilité en optimisant l'adhésion cellulaire et en minimisant les réactions inflammatoires post-implantation (18).

1.2- Capacité d'intégration osseuse : ostéoconduction et ostéoinduction

Le succès d'un substitut osseux repose sur sa capacité à favoriser la formation et la maturation du nouveau tissu osseux en imitant les mécanismes biologiques naturels observés dans les autogreffes (13). Cette intégration repose sur : l'ostéoconduction et l'ostéoinduction (19,20).

- L'ostéoconduction correspond à la capacité du substitut à servir de support à la migration et à la prolifération des cellules osseuses. Ce phénomène est directement influencé par la porosité, la topographie de surface et la composition du biomatériau (21). Un biomatériau ostéoconducteur joue ainsi le rôle de matrice (ou scaffold), guidant les différentes lignées cellulaires impliquées dans la reconstruction osseuse et facilite l'invasion vasculaire (13).
- L'ostéoinduction est la capacité du substitut à recruter et à induire la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes, facilitant ainsi la formation osseuse. La SOFROT (Société Française de Recherche Orthopédique) définit l'ostéoinduction comme la capacité d'un biomatériau à induire la différenciation cellulaire et à favoriser la synthèse de matrice osseuse minéralisable (16). Ce potentiel ostéinducteur est souvent évalué par l'aptitude du matériau à promouvoir la formation osseuse dans des sites non-osseux (16). Il est aujourd'hui admis que l'ostéoinduction peut être optimisée en modifiant certaines propriétés physico-chimiques du substitut (16,22), que nous verrons plus tard. En effet, un substitut osseux présente une ostéoconductivité intrinsèque limitée.

L'ostéointégration correspond à la capacité du biomatériau à établir une liaison stable et durable avec l'os hôte, sans interposition de tissu fibreux. Ce phénomène est crucial pour assurer la solidité et la longévité des implants. Une surface bioactive ou présentant une rugosité contrôlée favorise l'adhésion cellulaire et la minéralisation osseuse autour du substitut, améliorant ainsi son ancrage et sa stabilité mécanique (16).

Ainsi, l'un des enjeux fondamentaux dans le développement de ces biomatériaux est de produire de manière aussi fidèle que possible les mécanismes biologiques naturels impliqués dans la régénération osseuse, afin d'optimiser leur efficacité clinique (13).

1.3- Biorésorbabilité ou biodégradation

La biorésorbabilité d'un substitut osseux constitue un paramètre fondamental dans la réussite du processus de régénération osseuse. Ce concept désigne la capacité du matériau à être progressivement dégradé par l'environnement biologique, puis totalement éliminé de l'organisme sans effet secondaire, tout en étant remplacé par du tissu osseux néoformé (13,16). On distingue à ce titre plusieurs notions complémentaires :

- La biodégradation, qui correspond à la perte progressive des propriétés physiques du matériau sous l'effet de mécanismes biologiques, sans nécessairement qu'il y ait élimination complète par l'organisme (13).
- La biodissolution, qui désigne l'altération chimique du matériau, souvent via des interactions ioniques avec le milieu environnant (16).
- Et enfin, la biorésorption, qui suppose une dégradation suivie de l'élimination des produits de dégradation, soit par voie rénale, soit par métabolisation complète, permettant une disparition totale du substitut implanté (16).

L'objectif idéal est donc de concevoir un substitut entièrement biorésorbable, dont la vitesse de résorption soit finement contrôlée et synchronisée avec la vitesse de régénération osseuse. Si la résorption est trop rapide, elle peut compromettre le rôle de soutien mécanique et entraîner une perte prématurée du contact avec le tissu en formation. À l'inverse, une résorption trop lente peut gêner la colonisation cellulaire et nuire à la formation d'un tissu osseux fonctionnel (23).

Ainsi, la résorbabilité doit être pensée non pas comme une simple disparition du biomatériau, mais comme un processus dynamique assurant la transition progressive entre le substitut et le tissu osseux en régénération, garantissant à la fois la stabilité mécanique initiale, le guidage biologique et l'intégration complète dans l'architecture osseuse (13,16).

2- Propriétés mécaniques

Outre les critères biologiques, les propriétés mécaniques d'un substitut osseux jouent un rôle déterminant dans sa performance clinique. Ils représentent un critère essentiel dans sa capacité à assurer une régénération osseuse fonctionnelle, notamment dans les zones soumises à des contraintes importantes. En effet, au-delà des performances biologiques, le matériau doit pouvoir résister aux forces mécaniques exercées sur le site d'implantation, maintenir un contact étroit avec les tissus environnants, et conserver sa forme et son intégrité structurelle pendant toute la phase de cicatrisation (16)

2.1- Résistance mécanique et stabilité dimensionnelle

Les exigences mécaniques des substituts osseux varient en fonction de leur localisation mécanique. Dans les régions soumises à des charges élevées, il est indispensable que le biomatériau présente des performances mécaniques renforcées, notamment une résistance accrue à la compression, à la flexion et à la traction, afin de garantir la stabilité et la durabilité de l'implantation (16). Un matériau trop fragile risquerait de se fragmenter, de migrer ou de perdre en cohésion, ce qui compromettrait non seulement sa fonction de support mais aussi le processus de réparation osseuse (23). A l'inverse, un substitut trop rigide, notamment certaines céramiques denses, peut induire une surcharge mécanique sur le matériau, limitant la sollicitation de l'os environnant.

2.2- Module d'élasticité et répartition des contraintes

Au-delà de la résistance, le module d'élasticité du biomatériau est un autre paramètre crucial. Il doit idéalement se rapprocher de celui de l'os natif afin d'assurer une répartition physiologique des charges. En cas de déséquilibre, un phénomène bien connu appelé « stress shielding » peut survenir (16) : le substitut, en absorbant l'essentiel des contraintes mécaniques, empêche l'os adjacent d'être stimulé mécaniquement, ce qui nuit au remodelage osseux et à l'ostéointégration. Ce déséquilibre peut conduire à une résorption osseuse locale et à l'échec de l'implant.

2.3- Maintien de la forme et cohésion structurelle

Un substitut osseux performant doit également assurer une stabilité dimensionnelle, c'est-à-dire conserver sa forme, son volume et sa cohésion au cours du temps. Le maintien de la géométrie est essentiel pour guider la néoformation osseuse et éviter l'effondrement du substitut dans les défauts (23). Des stratégies telles que l'ajout de liants polymériques ou l'élaboration de structure composites ont été proposées pour améliorer cette stabilité, notamment dans les substituts injectables ou modulables en peropérateur (24).

Un substitut osseux performant doit donc être conçu de manière à mimer les propriétés mécaniques de l'os qu'il remplace, en garantissant une résistance suffisante, une élasticité compatible avec le tissu environnant et une stabilité dimensionnelle durable.

3- Propriétés physico-chimiques

L'amélioration des propriétés physico-chimiques des substituts osseux, notamment par la modification de leur surface, constitue une stratégie largement explorée dans la littérature pour renforcer leur potentiel bioadhésif. Des facteurs tels que la rugosité, la porosité ou encore les traitements de surface visant à renforcer la bioactivité se sont révélés déterminants dans l'adhésion cellulaire. Ces observations mettent en évidence l'importance d'une ingénierie de surface maîtrisée pour optimiser les interactions biologiques et, par conséquent, améliorer les performances des substituts osseux sur le plan cellulaire et tissulaire (25).

3.1- Porosité et interconnectivité optimales

La porosité constitue un paramètre fondamental dans la performance d'un substitut osseux, car elle conditionne directement l'infiltration cellulaire, la vascularisation et le remodelage tissulaire. Pour permettre une régénération osseuse optimale, il est essentiel que les biomatériaux présentent une porosité interconnectée, recréant un microenvironnement propice à l'adhésion, à la prolifération et à l'activité métabolique des cellules ostéogéniques (26). Une interconnectivité proche de 100 % est particulièrement souhaitable afin d'assurer une diffusion homogène de l'oxygène, des nutriments et des déchets métaboliques dans l'ensemble du volume de la matrice, condition indispensable à la survie cellulaire et à la régénération osseuse (27,28).

On distingue généralement deux types de porosité complémentaires :

- La microporosité, caractérisée par des pores de diamètre inférieur à 10 μm , est liée aux interstices entre les cristaux de la céramique. Elle augmente la surface spécifique, améliore la rugosité, favorise la résorbabilité du matériau et soutient l'ostéoconduction (29). Ces propriétés influencent la réactivité du matériau, sa bioactivité et ses capacités d'adsorption, renforçant ainsi son interaction avec les cellules et les tissus environnants (29).
- La macroporosité, essentielle à la croissance vasculaire et à la colonisation cellulaire. Elle est obtenue par l'ajout, avant le frittage, d'agents porogènes (naphtalène, eau oxygénée, sucres), qui sont ensuite éliminés lors de la cuisson. Les macropores, d'un diamètre supérieur à 100 μm , permettent une meilleure circulation des fluides et des nutriments, favorisant ainsi l'invasion cellulaire et la formation de vascularisation (30). Une porosité minimale de 40 à 70 μm est requise pour permettre l'envahissement vasculaire. Klenke et al. (31) ont démontré qu'une taille de pore

supérieure à 140 μm augmentait significativement la formation osseuse et la vascularisation après implantation de céramiques biphasées dans des crânes de rats.

Il convient toutefois de souligner qu'une porosité accrue, bien qu'essentielle à la vascularisation et à la migration cellulaire, s'accompagne généralement d'une diminution des propriétés mécaniques. Trouver un équilibre entre structure poreuse favorable à la régénération et résistance mécanique demeure l'un des principaux enjeux de l'ingénierie tissulaire osseuse (21).

3.2- Bioactivité

La bioactivité est une propriété essentielle recherchée dans les substituts osseux, car elle conditionne leur capacité à interagir activement avec le tissu receveur, en favorisant à la fois leur ancrage, leur colonisation cellulaire et la formation d'une liaison chimique durable avec l'os hôte. Selon Daculsi (32), elle se définit comme « la propriété de permettre des réactions chimiques spécifiques, à l'interface implant-tissu receveur » et s'oppose à la bioinertie, caractéristique des matériaux biocompatibles mais passifs sur le plan biologique (5,32).

Contrairement aux matériaux bioinertes, un substitut bioactif va initier une réponse biologique spécifique à son implantation, facilitant la régénération osseuse. Cette bioactivité peut être modulée par différents paramètres : la composition chimique du biomatériau (29), sa porosité, sa rugosité de surface (qui influence l'adhésion) (28), ou encore la libération contrôlée d'ions bioactifs (comme le calcium ou le phosphate), capables de stimuler localement l'activité ostéogénique (33).

Ainsi l'optimisation de la bioactivité d'un substitut osseux constitue un enjeu central en ingénierie tissulaire, et différentes stratégies visant à le renforcer seront abordées dans les parties suivantes de cette thèse.

III- Classification

Comme évoqué précédemment, les indications pour l'utilisation de substituts osseux sont variées, reflétant leur rôle essentiel dans la pratique quotidienne de la chirurgie et de l'odontologie. Ces matériaux trouvent leur utilité dans de nombreuses situations cliniques, soulignant leur importance dans la prise en charge des défauts osseux. Cette diversité d'indications a conduit au développement de plusieurs types de substituts osseux, choisis en fonction des spécificités de chaque situation clinique.

L'un des objectifs principaux des substituts osseux est de mimer au mieux la composition et les propriétés de l'os naturel. Étant donné que l'os est constitué d'une phase minérale et d'une phase organique, on pourra retrouver plusieurs catégories de substituts osseux : les substituts minéraux, les substituts osseux organiques et les composites (qui associent des composants à la fois organiques et minéraux). Cette diversité permet d'adapter les propriétés biologiques et mécaniques des substituts à chaque contexte thérapeutique.

Nous nous concentrerons sur les substituts osseux minéraux, puis nous citerons quelques exemples de phase organique que l'on peut adjoindre à ceux-ci.

1- Les substituts minéraux

Ces substituts sont d'origine inorganique, spécifiquement conçus pour imiter la phase minérale de l'os naturel assurant une répartition homogène des contraintes entre l'os et le matériau (34).

1.1- Les phosphates de calcium

Parmi les substituts minéraux, on retrouve principalement les phosphates de calcium, qui stimulent la néoformation osseuse par la libération d'ions calcium et phosphate lors de leur dissolution. Ces ions participent à la différenciation ostéogénique des cellules mésenchymateuses, favorisant une réponse ostéoinductive et la formation d'un tissu osseux minéralisé (35). Ce sont des céramiques bioactives qui réalisent des échanges entre les cellules et les fluides biologiques.

Une méthode de classification fréquente repose sur leur rapport molaire calcium/phosphore (Ca/P). Un rapport plus faible indique un caractère plus acide et une solubilité plus élevée. Chaque composition possède des propriétés cristallographiques, morphologiques et chimiques distinctes (Tableau 1), influant sur leur stabilité, leur réactivité et leur cinétique de dissolution.

La majorité de ces composés peut être synthétisée en milieu aqueux, à température ambiante ou modérée. Cependant, certains nécessitent des traitements thermiques à haute température pour leur élaboration. Ces variations de procédé conduisent à une large gamme de matériaux adaptés à des applications spécifiques (12).

Tableau 1 – Liste des principaux phosphates de calcium et de quelques-unes de leurs caractéristiques physicochimiques

Orthophosphates de calcium	Abréviation	Formule	Ca/P	Structure cristallographique (groupe d'espace)	Solubilité à 25°C pK _s
Phosphate monocalcique anhydre	MCPA	Ca(H ₂ PO ₄) ₂	0,5	Triclinique (P-1)	1,14
Phosphate monocalcique monohydraté	MCPM	Ca(H ₂ PO ₄) ₂ .H ₂ O	0,5	Triclinique (P-1)	1,14
Phosphate dicalcique anhydre (ou monétite)	DCPA	CaHPO ₄	1	Triclinique (P-1)	6,9
Phosphate dicalcique dihydraté (ou brushite)	DCPD	CaHPO ₄ .2H ₂ O	1	Monoclinique (Ia)	6,59
Phosphate octocalcique amorphe	OCPam	Ca ₈ (PO ₄) ₄ (HPO ₄) ₂ .nH ₂ O	1,33	Amorphe	-
Phosphate octocalcique apatitique	OCPa	Ca ₈ (HPO ₄) _{2,5} (PO ₄) _{3,5} (OH) _{0,5}	1,33	Hexagonale	-
Phosphate octocalcique triclinique	OCPt	Ca ₈ (PO ₄) ₄ (HPO ₄) ₂ .5H ₂ O	1,33	Triclinique (P1)	96,6
Phosphate tricalcique α	αTCP	Ca ₃ (PO ₄) ₂	1,5	Monoclinique (P2 _{1/a})	25,5
Phosphate tricalcique β	βTCP	Ca ₃ (PO ₄) ₂	1,5	Rhomboédrique (R3c)	29,9
Phosphate tricalcique apatitique	TCPa	Ca ₉ (PO ₄) ₅ (HPO ₄)(OH)	1,5	Hexagonale	-
Phosphate tricalcique amorphe	ACP	Ca ₉ (PO ₄) ₆ .nH ₂ O	1,5	Amorphe	-
Hydroxyapatite stœchiométrique	HAPst	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂	1,67	Monoclinique (P2 _{1/b}) ou Hexagonale (P6 _{3/m})	116,8
Oxyapatite	OXA	Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ O	1,67	Hexagonale	-
Apatites nanocristalline	hap	Ca _{10-x} (PO ₄) _{6-x} (HPO ₄) _x (OH) _{2-x}	1,33/1,67	Hexagonale	~ 85,1
Phosphate tétracalcique	TTCP	Ca ₄ (PO ₄) ₂ O	2	Monoclinique (P2 ₁)	38-44

Source : Banu, 2005 ; Dorozhkin, 2010 ; LeGeros, 2008

Cette diversité souligne leur pertinence dans le domaine biomédical et leur capacité à répondre à des besoins variés en fonction des contextes cliniques et biologiques.

On peut citer l'hydroxyapatite (HA), le tricalcium phosphate (TCP) ou des mélanges biphasés (BCP). Ils peuvent être d'origine naturelle (corail, os animaux déprotéinés) ou synthétique (produits en laboratoire pour une composition homogène). Ces céramiques sont obtenues à partir de poudres synthétisées chimiquement, compactées sous pression, puis frittées à des températures comprises entre 1100 et 1500 °C. Ce processus permet la fusion et la consolidation du matériau. La température de frittage est déterminante pour les propriétés physico-chimiques finales (29).

Certaines compositions peuvent être frittées à des températures plus basses (~800 °C), mais ces traitements limitent l'incorporation de molécules organiques (antibiotiques, facteurs de croissance), ce qui restreint leur fonctionnalisation biologique. D'où l'importance de maîtriser les paramètres de fabrication selon les propriétés souhaitées (29).

Ces céramiques présentent deux types de porosité : macroporosité et microporosité, abordées précédemment. Les céramiques denses, à faible porosité, montrent un comportement mécanique et biologique différent. L'interconnexion des macropores est essentielle pour permettre la circulation des nutriments et soutenir la régénération osseuse (36). Cette

architecture tridimensionnelle permet aux ostéoblastes et aux vaisseaux sanguins de coloniser efficacement la greffe, renforçant leur ostéoconductivité.

Par ailleurs, leur biocompatibilité est excellente, car leur composition chimique proche de l'os naturel limite les risques de rejet et d'inflammation, assurant une bonne intégration tissulaire (29).

Ces matériaux sont également biorésorbables, mais leur vitesse de résorption dépend de leur composition (37), ce qui permet d'adapter leur usage aux défauts osseux ciblés. Toutefois, leur fragilité mécanique constitue une limite pour les zones soumises à des charges importantes (37).

Les propriétés des phosphates de calcium dépendent étroitement de leur cristallinité, taille de grain, porosité et composition. En général, une cristallinité élevée, une faible porosité et de petits grains confèrent au matériau une meilleure rigidité et une résistance accrue (26). À l'inverse, une cristallinité réduite ou une microporosité élevée diminuent fortement les performances mécaniques.

Cependant, une cristallinité excessive peut ralentir la résorption, rendant le substitut peu ou non dégradable (38). Un équilibre doit donc être trouvé entre résistance mécanique et résorption adaptée. Trop cristallisé, le matériau devient persistant ; trop peu, il perd sa solidité (39).

Il reste donc essentiel de poursuivre les recherches afin d'optimiser les procédés de synthèse et de mise en forme des phosphates de calcium pour répondre aux exigences cliniques. Nous allons à présent examiner plus en détail certains de ces composés pour mieux comprendre leurs propriétés et applications en odontologie.

1.1.1- Hydroxyapatite (HA)

Les hydroxyapatites sont des phosphates de calcium de formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (rapport Ca/P = 1,67) (34). Les hydroxyapatites biologiques (HA) représentent les phosphates de calcium cristallins les plus couramment rencontrés dans les tissus biologiques. Constituant principal de la phase minérale des os, de l'émail dentaire et de la dentine, elles se distinguent par leur grande adaptabilité en termes de composition chimique et de morphologie. Cette modularité permet d'ajuster leurs propriétés en fonction des applications cliniques et des besoins spécifiques en régénération osseuse et dentaire. Nous retrouvons également les hydroxyapatites synthétiques très souvent utilisées en tant que biomatériau (40). Il s'agit

d'une des formes les plus stables de phosphate de calcium (la plus stable au pH physiologique) (16).

Elle présente une très faible solubilité dans les milieux biologiques. Sa biodégradation, qui peut s'étendre sur plusieurs années, dépend de divers facteurs, notamment son volume, sa forme, sa porosité, ainsi que des conditions spécifiques de son élaboration. Ces caractéristiques influencent directement la vitesse et l'efficacité de son intégration dans les tissus environnants, soulignant l'importance de paramètres de conception adaptés aux besoins cliniques (29).

L'hydroxyapatite (HA) présente une composition minérale similaire à celle de l'os naturel. Toutefois, une distinction majeure réside dans la structure de l'HA synthétique, qui se caractérise par des cristaux plus grands, mieux organisés et une composition plus homogène comparée à l'os biologique (5). Cette organisation cristalline confère à l'HA une résorption extrêmement lente dans l'organisme, souvent estimée à plusieurs décennies avant une dégradation complète (41). Ce comportement est lié à sa structure hautement cristalline et stable, qui résiste aux processus biologiques de dégradation, en contraste avec les propriétés plus dynamiques et hétérogènes des cristaux de l'os naturel. Cela sera utile dans les situations cliniques où le maintien du volume osseux tissulaire est important.

Grâce à sa composition chimique similaire à celle de la matrice osseuse, l'hydroxyapatite offre un support structurel favorisant la migration et la prolifération des cellules impliquées dans la régénération osseuse, apportant ainsi des propriétés d'ostéoconduction. Cette biocompatibilité permet son intégration harmonieuse au sein du tissu osseux, minimisant les risques de réponse inflammatoire ou de rejet immunitaire après implantation. Leur disponibilité industrielle, leur coût modéré et leur diversité de formes (poudre, granules, blocs) permettent une grande adaptabilité aux besoins cliniques (13).

Toutefois, sa porosité intrinsèque, bien qu'essentielle à la colonisation cellulaire, compromet ses propriétés mécaniques, notamment en termes de résistance à la flexion et à la traction (42). De plus, les formulations injectables présentent l'inconvénient de ne pas durcir in situ, rendant leur manipulation plus complexe (29).

1.1.2- Phosphate tricalcique (TCP)

Ils sont de formule $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, on le retrouve sous la forme cristalline α qui se forme à des températures élevées ou β qui est stable à température ambiante (rapport Ca/P = 1,5). Le TCP le plus utilisé est le β -TCP (3), en raison de sa stabilité chimique, sa solidité mécanique, son taux de biorésorption élevé, sa bioactivité ainsi que de son ostéo-conductivité (26).

Sa composition chimique, qui se rapproche étroitement de celle de la phase minérale du tissu osseux, en fait un matériau de prédilection pour la conception de dispositifs médicaux tels que les substituts osseux. On l'apprécie également pour sa biocompatibilité élevée, sa facilité de manipulation et ses avantages en termes de stockage (43).

Dans cette méta-analyse (44) il a été conclu que l'utilisation de matériaux contenant du phosphate tricalcique peut offrir des améliorations cliniques modestes mais significatives, notamment en réduisant davantage la profondeur des poches parodontales résiduelles (PPD), en augmentant le niveau d'attache clinique (CAL) et en montrant des résultats radiographiques supérieurs par rapport au débridement à lambeau ouvert (OFD) seul dans le traitement des défauts infra-osseux parodontaux.

L'application des greffes osseuses à base de phosphate tricalcique (TCP) dans le traitement des défauts parodontaux a été initialement décrite en 1979 par Nery et ses collaborateurs (45).

D'un point de vue histologique, le TCP a montré une capacité remarquable à soutenir la régénération parodontale, bien que, comme pour d'autres biomatériaux, son efficacité puisse fluctuer (46,47). Par ailleurs, les recherches histologiques menées sur l'humain ont validé le potentiel ostéogénique du β -TCP, confirmant son efficacité dans le traitement des défauts intra-osseux (48).

Dans cette méta-analyse (44) il a été conclu que l'utilisation de matériaux contenant du phosphate tricalcique peut offrir des améliorations cliniques modestes mais significatives, notamment en réduisant davantage la profondeur des poches parodontales résiduelles (PPD), en augmentant le niveau d'attache clinique (CAL) et en montrant des résultats radiographiques supérieurs par rapport au débridement à lambeau ouvert (OFD) seul dans le traitement des défauts infra-osseux parodontaux.

L'emploi du β -TCP s'est révélé globalement sûr, avec un faible taux de complications telles que les infections ou l'absence de consolidation osseuse. Malgré une résistance mécanique satisfaisante, ses propriétés restent en deçà de celles de l'os spongieux ou des allogreffes.

Ainsi, son utilisation doit être privilégiée dans des environnements où les contraintes mécaniques sont limitées, afin de garantir une stabilité suffisante du substitut (26).

1.1.3- Phosphate de calcium biphasique (BCP)

Sur le marché des substituts osseux, nous allons principalement utiliser le phosphate de calcium biphasique. Il s'agit de l'association entre l'HA et le β -TCP. Il va donc allier les propriétés physico-chimiques de chacun des composés. Cette association apportera donc au BCP une forte bioactivité grâce à la solubilité plus élevée du TCP, tandis que l'HA, grâce à sa faible résorbabilité, assurera une stabilité à long terme, facilitant ainsi l'adhérence cellulaire, la formation du néo-tissu osseux et le maintien de l'espace (49).

En effet, comme le démontrent plusieurs études, à porosité et taille de pores équivalentes, la régénération osseuse est plus rapide avec le β -TCP qu'avec l'HA (29,50). Cette différence s'explique notamment par leur composition chimique : le rapport Ca/P du β -TCP est inférieur à celui de l'HA, rendant le premier plus soluble en conditions physiologiques et près de 22 fois plus résorbable en milieu alcalin. Si l'HA présente une meilleure résistance mécanique, son association avec le phosphate tricalcique permet d'optimiser le compromis entre régénération osseuse et maintien des propriétés mécaniques, améliorant ainsi la performance clinique des substituts osseux (26).

Par conséquent, le rapport HA/TCP peut être ajusté en fonction de la vitesse de résorption et de la substitution osseuse souhaitées, ce qui constitue le principe de bioactivité contrôlée, c'est-à-dire que l'on a un meilleur contrôle de la cinétique de résorption (49).

Cependant, malgré l'amélioration des propriétés mécaniques du β -TCP par l'incorporation de HA, la résistance des céramiques BCP est encore inférieure à la résistance de compression osseuse (150-200 MPa) (51).

1.2- Les sulfates de calcium

Il fait partie des substituts osseux synthétiques les plus anciens, on l'utilise depuis la fin du XIX^{ème} siècle (3).

Il possède des propriétés biologiques intéressantes, comme notamment une bonne biocompatibilité et biorésorbabilité, il est ostéoconducteur (les ostéoblastes se lient au sulfate de calcium), il accélère la formation osseuse et possède des propriétés d'angiogenèse facilitant ainsi la cicatrisation. En plus de cela, la dissolution du sulfate de calcium rend le pH plus acide, limitant ainsi l'activité bactérienne (52).

Ces sulfates de calcium vont dorénavant plutôt être utilisés en étant couplés à d'autres matériaux, permettant ainsi d'obtenir de meilleurs résultats cliniques. Mais leur utilisation en odontologie reste exceptionnelle.

1.3- Bioverres

Ces substituts osseux tirent leurs performances d'un ensemble d'interactions physiques et chimiques. Leur formule chimique est la suivante : $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ (3). Ils sont composés de phosphosilicate de calcium. Ils ont la capacité d'établir une liaison étroite avec le tissu hôte par la formation d'une couche d'hydroxyapatite carbonatée cristallisée à leur surface (53). Cette couche d'apatite favorise la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, contribuant ainsi activement au processus de régénération osseuse (34). Grâce à cette bioactivité, ils possèdent des propriétés d'ostéoconduction et d'ostéosimulation. Ils peuvent être résorbable, ou non (dépend de leur teneur en minéraux). Ils ne sont pas poreux, ils ne fournissent donc pas de support structurel mais offrent une bonne résistance à la compression (3).

Bien que les substituts osseux minéraux présentent de nombreux avantages, leurs limitations en termes de résorption, de fragilité mécanique et d'intégration biologique ont conduit au développement de solutions hybrides associant une phase organique, donnant ainsi naissance aux substituts osseux composites.

2- Composites

Ces matériaux composites ont été intégrés du fait de leur capacité à recréer un environnement favorable à la régénération osseuse, en imitant au plus près la structure et les propriétés fonctionnelles de l'os naturel. Ils vont regrouper les avantages des substituts osseux minéraux vus plus haut, avec ceux des phases organiques incorporés, qu'on citera dans cette partie, tout en minimisant leurs inconvénients respectifs. L'association de ces différentes phases permet d'élargir encore plus le champs d'application des substituts osseux et ainsi représenter une bonne alternative aux greffes osseuse autologues. Les phases organiques intégrés dans ces substituts peuvent être d'origine naturelle ou synthétique. Nous nous intéresserons principalement aux polymères d'origine naturelle.

2.1- Collagène

Le collagène est la principale protéine structurale des vertébrés et la plus abondante chez les mammifères, représentant 30 à 35 % des protéines totales (54,55). Présent dans la matrice extracellulaire de nombreux tissus conjonctifs, il existe sous 29 types génétiquement distincts. Le collagène de type I, constituant majeur de la matrice organique osseuse, joue un rôle fondamental dans la résistance mécanique des tissus grâce à ses liaisons multiples et son organisation intermoléculaire complexe.

Il est particulièrement impliqué dans la régénération osseuse, en favorisant l'activation plaquettaire, l'attraction des précurseurs ostéoclastiques, la stimulation des ostéoblastes et ostéoclastes, l'angiogenèse, et en servant de support à l'adhésion, prolifération et différenciation des cellules souches mésenchymateuses (55).

Son incorporation dans les substituts osseux permet de mimer la structure de l'os naturel et d'en améliorer les propriétés, notamment mécaniques. Les matrices collagéniques sont principalement d'origine animale et subissent des traitements de purification, décontamination et élimination d'antigènes pour limiter les risques immunitaires. En raison de ses propriétés biologiques essentielles, de nombreux travaux visent à optimiser son intégration dans les biomatériaux.

Comparée à l'hydroxyapatite (HA) seule, la combinaison collagène-HA présente un potentiel de régénération supérieur, avec une meilleure cicatrisation, une densité osseuse initiale accrue et une réaction inflammatoire réduite (55,56). Elle améliore également de façon significative les propriétés mécaniques du biomatériau par rapport aux composants pris isolément (55,57,58).

L'adjonction de collagène apporte plusieurs bénéfices :

- Il facilite l'ostéoconduction, en guidant la migration et l'adhésion des cellules osseuses dans une structure tridimensionnelle (59).
- Il offre un support à la minéralisation, en permettant la déposition des cristaux d'HA, et donc en améliorant la bioactivité du matériau.
- Il stimule la néovascularisation, essentielle à l'apport de nutriments et à l'intégration du substitut.
- Par sa composition naturelle, bien traitée, il favorise une intégration harmonieuse dans le tissu osseux.

- Son hydrophilie permet une bonne absorption sanguine, contribuant à la revascularisation du greffon et à la préservation du volume osseux post-cicatrisation.

Nous pouvons également mentionner la gélatine, dérivée du collagène par hydrolyse partielle. Soluble dans l'eau, elle partage plusieurs de ses avantages. Elle renforce la biocompatibilité, améliore la résistance et la flexibilité du matériau, et possède des propriétés hémostatiques et angiogéniques. Elle peut former des gels hydrophiles réticulés, propices à la prolifération et à la différenciation cellulaire (60).

2.2- Chitosane

Le chitosane, un polysaccharide naturel dérivé de la chitine, est principalement extrait des exosquelettes de crustacés (61).

Grâce à sa biocompatibilité, sa biodégradabilité et ses propriétés antimicrobiennes, il constitue un matériau d'intérêt pour diverses applications biomédicales, notamment en ingénierie tissulaire et en réparation osseuse (62).

Grâce à sa structure poreuse il facilite la migration et l'adhésion des cellules osseuses, favorise l'angiogenèse et stimule l'activité des fibroblastes et des macrophages, contribuant ainsi aux processus de cicatrisation et de remodelage osseux (62).

De plus sa nature cationique lui permet d'interagir avec des molécules chargées négativement (comme les érythrocytes ou les thrombocytes), jouant un rôle clé dans l'hémostase et l'activation de la coagulation (62,63).

En raison de ses similitudes structurelles avec les glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire, le chitosane participe à l'homéostasie osseuse et pourrait favoriser le remodelage tissulaire (64). Il interagit avec les facteurs de croissance et soutient l'ostéogenèse en stimulant la prolifération des cellules ostéoprogénitrices.

Toutefois, ses propriétés mécaniques restent limitées, le rendant fragile et peu flexible comparé à d'autres biomatériaux. Pour surmonter ces limites, son association avec des phases minérales, notamment l'hydroxyapatite, a été largement étudiée (62). Les composites chitosane-hydroxyapatite présentent une bonne ostéoconductivité et améliorent la résistance mécanique du biomatériau tout en conservant ses propriétés bioactives. Cependant, leur efficacité dépend d'un contact intime avec l'os receveur pour favoriser l'intégration et la régénération tissulaire (65).

Il existe différentes méthodes de synthèse pour associer le chitosane avec une phase minérale, on peut citer l'exemple de l'incorporation de chitosane dans un ciment de phosphate de calcium, les études ont montré que cette incorporation (66) :

- Optimise l'injectabilité (en conférant une meilleure maniabilité et facilitant l'administration du biomatériau, notamment sous forme de pâte injectable)
- Module le taux de dégradation (il régule la résorption du matériau, favorisant une dégradation plus contrôlée et en adéquation avec les besoins de la régénération osseuse),
- Améliore les caractéristiques de durcissement (il interagit avec la phase minérale et influence les mécanismes de prise du biomatériau, améliorant sa cohésion)

2.3- Alginate

L'alginate, un polysaccharide naturel dérivé des algues brunes, est un biopolymère anionique et hydrophile composé d'acides guluronique et mannuronique (64). En raison de ses excellentes propriétés biocompatibles et biodégradables, de sa faible toxicité, de son faible coût, il est largement utilisé pour la régénération des tissus osseux (67). Sa composition ressemble à la structure des glycosaminoglycanes, qui sont des composants majeurs de la matrice extracellulaire naturelle des tissus humains, ce qui en fait bien un matériau adapté à la réparation et la régénérations des tissus endommagés, notamment osseux (60,68).

Il peut se transformer en hydrogel stable lorsqu'il est mélangé avec des cations divalents comme les ions calcium (68), ce qui permet de créer des structures modulables en termes de porosité et de rigidité (60). En effet, les propriétés de l'alginate varient en fonction de la conformation du polymère. Toutefois, il est principalement apprécié pour sa biocompatibilité élevée et sa capacité à se dissoudre facilement dans l'eau (influencée par le pH) (35). Ces propriétés le rendent adapté à la création de supports permettant la croissance cellulaire.

Cependant, comme tous les autres polymères organiques vus précédemment, l'alginate présente quelques limites et c'est pourquoi il sera souvent associé avec des matériaux inorganiques pour remédier à ces faiblesses. On peut notamment citer une faible résistance mécanique et une adhésion cellulaire insuffisante, ce qui le rend moins efficace pour imiter les propriétés structurelles de l'os naturel. On peut une nouvelle fois citer l'ajout d'hydroxyapatite, minéral bioactif, qui permettra de stimuler le processus de minéralisation, en encourageant la croissance des cristaux de phosphate de calcium et d'hydroxyapatite, essentiels pour la formation du tissu osseux (60,69).

Des études *in vivo* ont révélé que les composites HA-Alg stimulaient la formation osseuse dans des défauts osseux critiques de la calvaria sur des rats, montrant ainsi un fort potentiel pour leur utilisation comme greffes osseuses en clinique (60,70,71).

En fonction de la taille des particules d'HA, les propriétés des composites peuvent être ajustées. Par exemple, les particules de micro-HA favorisent une gélification rapide, ce qui améliore les propriétés mécaniques du matériau, tandis que les particules de nano-HA permettent d'obtenir des hydrogels plus homogènes avec des cinétiques de gélification mieux contrôlées (68,72).

En résumé, l'incorporation d'alginate aux substituts osseux purement minéraux présente des avantages majeurs. Grâce à sa capacité à former des hydrogels, il améliore la maniabilité du matériau, facilitant ainsi la conception de structures injectables ou imprimables adaptées aux défauts osseux complexes (68). Par ailleurs, son caractère hydrophile favorise l'homogénéité des composites et optimise l'encapsulation cellulaire, ce qui contribue à une meilleure colonisation et à une régénération tissulaire plus efficace.

2.4- Fibrine

La fibrine est une protéine filamenteuse dérivée du fibrinogène sous l'effet de la thrombine lors du processus de coagulation sanguine. Au-delà de son rôle central dans l'hémostase, elle intervient activement dans la réparation tissulaire en régulant la cicatrisation, en favorisant la prolifération cellulaire et en facilitant la migration des cellules. Ces effets sont en grande partie liés à ses interactions spécifiques avec les leucocytes, les cellules endothéliales et divers composants de la matrice extracellulaire (73). Il s'agit donc d'un matériau d'origine naturelle, entièrement biocompatible, évitant les risques de rejet immunitaire. Elle a la capacité de former un réseau à mailles fines, formant ainsi une structure tridimensionnelle.

Ainsi, ses multiples propriétés biologiques et structurales permettent d'apporter certaines améliorations aux substituts uniquement minéral :

- Régénération osseuse optimisée : En servant de matrice provisoire, la fibrine facilite la transition entre le matériau implanté et la formation du nouveau tissu osseux. Sa richesse en facteurs de croissances, notamment le VEGF, favorise le recrutement des cellules ostéogéniques essentielles à la néoformation osseuse (74).
- Mimétisme biomécanique et biofonctionnalité : Son réseau de filaments denses reproduit les caractéristiques de la matrice extracellulaire, créant un microenvironnement propice à la différenciation cellulaire et au dépôt de matrice

osseuse. Cette structure tridimensionnelle améliore la cohésion du substitut et favorise son intégration dans le tissu environnant.

- Support cellulaire efficace : La fibrine facilite l'adhésion des cellules ostéoblastiques et mésenchymateuses, jouant ainsi un rôle essentiel dans la colonisation cellulaire. Elle agit comme un support temporaire pour la migration et la différenciation des cellules impliquées dans la régénération osseuse.
- Hémostase et maintien du substitut : En participant au processus de coagulation sanguine, elle limite les saignements au site d'implantation, favorisant ainsi la stabilisation du substitut osseux (75) et réduisant sa dispersion dans le défaut osseux.
- Amélioration de la stabilité et de la minéralisation : En renforçant l'adhésion entre les particules minérales, comme l'hydroxyapatite, la fibrine assure une meilleure cohésion du biomatériau. De plus, elle retient efficacement les ions calcium et phosphate, facilitant ainsi la minéralisation secondaire et optimisant l'ostéo-intégration du substitut.
- Dégradation contrôlée et biodégradabilité adaptative : Son processus de résorption est synchronisé avec la formation osseuse, garantissant un soutien temporaire sans altérer la régénération en raison d'une résorption prématurée.
- Propriétés angiogéniques (76) : En stimulant la néo-vascularisation, la fibrine améliore l'apport en oxygène et en nutriments au site de régénération, favorisant ainsi la survie et l'activité des cellules osseuses.
- Facilité d'application et adaptabilité clinique : En améliorant la cohésion du substitut, la fibrine optimise sa maniabilité peropératoire (75) et permet la mise en œuvre de formulations injectables, adaptées aux défauts osseux complexes et aux techniques de chirurgie mini-invasive.

L'ajout de fibrine aux substituts osseux exclusivement minéraux leur confère des caractéristiques biologiques et mécaniques essentielles, améliorant leur fonctionnalité et leur adaptation aux exigences cliniques.

Pour démontrer l'efficacité des matériaux composites contenant une phase minérale associée à de la fibrine, une étude récente (2024) (77) a évalué l'efficacité d'un échafaudage de fibrine dérivé de plasma autologue, combiné à du tériparatide synthétique (TP), dans une optique de régénération osseuse. Le TP, connu pour ses effets ostéoformateurs, présente des limites cliniques en raison de ses effets secondaires. L'association avec la fibrine permet une libération localisée, prolongée et contrôlée de la molécule.

L'échafaudage obtenu présente une structure tridimensionnelle poreuse, une bonne stabilité mécanique (module élastique supérieur au module visqueux), et s'est formé rapidement (environ 4 secondes). Les tests in vitro ont montré une excellente biocompatibilité, une absence de cytotoxicité, et une stimulation de la prolifération cellulaire.

Ces résultats suggèrent que les composites à base de fibrine et de phase minérale bioactive, comme ici avec le TP, pourraient constituer une solution prometteuse pour renforcer la régénération osseuse, tout en assurant une délivrance thérapeutique ciblée et efficace (77).

Cependant, la fibrine, pendant la polymérisation, peut subir une rétraction, entraînant ainsi une réduction du volume du substitut et donc modifier son intégration dans le site de greffe.

3- Avantages et inconvénients de ces substituts

Tableau 2 – Avantages et inconvénients des substituts osseux minéraux

Type de substitut osseux	Avantages	Inconvénients
Hydroxyapatite pure	<ul style="list-style-type: none"> - Résorption lente, idéale pour un maintien du volume tissulaire et un support stable - Composant de la matrice osseuse, minimisant les risques de réponse inflammatoire, excellente biocompatibilité - Ostéoconducteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Résorption parfois trop lente pouvant limiter l'intégration et la formation d'un nouveau tissu osseux - Fragilité en cas de porosité élevée
β-TCP	<ul style="list-style-type: none"> - Résorption rapide, favorisant le remodelage osseux - Composition chimique qui se rapproche étroitement de celle de la phase minérale du tissu osseux - Meilleure solubilité en milieu physiologique - Ostéoconducteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Résorption parfois trop rapide par rapport à la formation osseuse - Pas très adapté dans les environnements où les contraintes mécaniques sont importantes - Résistance mécanique plus faible que l'HA
BCP	<ul style="list-style-type: none"> - Réunit les avantages de l'HA et β-TCP - Principe de bioactivité contrôlée, meilleur contrôle de la cinétique de résorption - Ostéoconducteur 	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés mécaniques restent tout de même insuffisantes pour certaines situations cliniques - Nécessite un équilibre optimal pour éviter une résorption trop rapide ou trop lente
Sulfates de calcium	<ul style="list-style-type: none"> - Résorption rapide et contrôlée - Ostéoconducteur - Propriétés d'angiogenèse - La dissolution de sulfate de calcium rend le pH plus acide, limitant ainsi l'activité bactérienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance mécanique faible - Nécessite souvent un support structurel complémentaire
Bioverres	<ul style="list-style-type: none"> - Importante bioactivité - Ostéoconducteur - Libération d'ions favorisant la régénération osseuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Fragilité mécanique élevée, mais fragilité qui reste inférieure à celle des phosphates de calcium (34)

On comprend suite à ce récapitulatif que l'inconvénient majeur des substituts minéraux purs est l'absence d'importantes propriétés mécaniques, cette faiblesse mécanique et de manipulabilité a été améliorée grâce à l'ajout de polymères et l'introduction des substituts osseux composites.

Tableau 3 – Avantages et inconvénients des polymères organiques

Polymères organiques	Avantages	Inconvénients
Collagène	<ul style="list-style-type: none"> - Importante biocompatibilité (composant naturel de la matrice extracellulaire osseuse) - Favorise adhésion et migration cellulaire - Bioactivité (interagit avec les cellules osseuses et favorise adhésion, migration ...) - Créer un échafaudage biomimétique - Propriété angiogéniques - Hydrophilie qui facilité l'absorption de sang dans le biomatériau - Souplesse et maniabilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Le collagène est vite résorbé dans l'organisme - Si le collagène est d'origine animale il peut induire une réponse immunitaire - Faible rigidité, donc ne convient pas aux zones de forte charge
Chitosane	<ul style="list-style-type: none"> - Structure poreuse qui facilite la migration et l'adhésion des cellules osseuses - Favorise l'angiogénèse - Stimule l'activité des fibroblastes et des macrophages 	<ul style="list-style-type: none"> - Dégradation rapide si non modifié - Nécessite des modifications chimiques pour améliorer ses propriétés mécaniques
Alginate	<ul style="list-style-type: none"> - Améliore les propriétés mécaniques de biomatériaux en termes de contrainte, de déformation et d'élasticité - Adapté aux défauts osseux complexes - Favorise l'homogénéité des composites - Excellente capacité d'absorption d'eau 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible résistance mécanique - Adhésion cellulaire insuffisante - Hydrophilie qui peut entraîner une dégradation rapide in vivo
Fibrine	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés angiogéniques - Facilité d'application et adaptabilité clinique - Dégradation contrôlée et biodégradabilité adaptative - Amélioration de la stabilité et de la minéralisation - Hémostase et maintien du substitut - Support cellulaire efficace - Mimétisme biomécanique et biofonctionnalité - Régénération osseuse optimisée 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité aux conditions enzymatiques du site d'implantation - Faible résistance mécaniques intrinsèque de la fibrine - Dégradation rapide in vivo - Risque de contraction du réseau fibrineux

Les phases organiques ajoutées aux substituts osseux minéraux visent à optimiser leurs propriétés mécaniques et biologiques. Par exemple, des matériaux bioactifs comme le collagène ou le chitosane sont souvent incorporés à l'alginate pour pallier sa faible résistance mécanique et stabilité. Cependant, une incorporation excessive d'éléments organiques peut entraîner des déséquilibres entre résorption et régénération, une altération de l'homogénéité du matériau, ainsi que des risques inflammatoires ou immunitaires. Malgré les progrès réalisés pour améliorer la biocompatibilité, l'ostéoconduction et la résorption des substituts minéraux-organiques, des défis subsistent, notamment en matière de contrôle de la dégradation et d'intégration tissulaire. L'exploration de nouvelles stratégies, comme l'ajout d'agents antibactériens ou la personnalisation des matériaux, pourrait permettre de développer des substituts osseux plus performants et adaptés aux besoins cliniques (78).

Partie 2 : Amélioration des substituts osseux minéraux-organiques

I- Optimisation des propriétés biologiques et de la bioactivité

1- Intégration de cellules souches

La régénération osseuse repose sur des cellules souches capables de se différencier en ostéoblastes, chondroblastes ou chondrocytes, principalement situées dans la moelle osseuse et le périoste (79). Ces cellules se distinguent par leur capacité d'auto-renouvellement et de différenciation, assurant un renouvellement cellulaire ciblé (80), ce qui en fait des candidates prometteuses en thérapie régénérative, notamment grâce à leur expansion possible en culture (81).

1.1- Les cellules souches mésenchymateuses (CSMs)

Multipotentes, les CSMs se trouvent dans divers tissus adultes et peuvent se différencier en ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes (82). Cette polyvalence en fait un atout majeur pour la régénération osseuse. Associées à des matrices tridimensionnelles biodégradables, elles favorisent la formation d'un tissu osseux fonctionnel (28). Leur différenciation est fortement influencée par la composition du biomatériau : par exemple, les particules d'hydroxyapatite favorisent une orientation ostéogénique, tandis que l'alginate ou l'acide hyaluronique orientent vers une différenciation chondrogénique (83). En outre, les CSMs permettent de pallier l'absence d'ostéoinduction de nombreux biomatériaux en stimulant la libération de facteurs de croissance et présentent des propriétés immunosuppressives (28).

Néanmoins, leur viabilité post-implantation reste limitée, et leur différenciation parfois difficile à maîtriser. Le succès clinique dépend donc de conditions d'implantation optimisées et de protocoles standardisés.

Une revue systématique (84) basée sur 14 études cliniques portant sur 138 patients, a mis en évidence une régénération osseuse systématique avec des résultats souvent supérieurs aux approches conventionnelles, sans complications majeures. Cette analyse confirme le potentiel des CSMs dans les substituts osseux, tout en soulignant la nécessité de recherches complémentaires pour valider leur efficacité à grande échelle (84).

1.2- Les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs)

Les iPSCs sont issues de la reprogrammation de cellules somatiques adultes vers un état pluripotent, grâce à la technologie développée par Yamanaka en 2006 (85). Elles présentent un fort potentiel en médecine régénérative, notamment pour générer des lignées ostéogéniques, tout en contournant les problématiques éthiques liées aux cellules embryonnaires.

Plusieurs études ont confirmé leur capacité à se différencier en ostéoblastes *in vitro* et à favoriser la formation osseuse *in vivo* (28,86), bien que l'efficacité varie selon les protocoles utilisés (87). Leur usage clinique est freiné par les risques tumoraux et les effets liés à la reprogrammation (80). Pour limiter ces risques, des approches plus sûres, comme l'utilisation de vecteurs non viraux et la différenciation préalable en cellules matures, sont à l'étude (28).

Une étude expérimentale (88) a illustré le potentiel des iPSCs dans la régénération osseuse : des ostéoblastes dérivés d'iPSCs générées à partir de cellules sanguines humaines ont été implantés chez le rat dans des défauts critiques du calvaria, via une matrice en éponge de collagène. Après quatre semaines, les analyses radiographiques et histologiques ont révélé une néoformation osseuse significative, sans apparition tumorale, confirmant leur biocompatibilité et leur efficacité (Figure 1 et 2) (88).

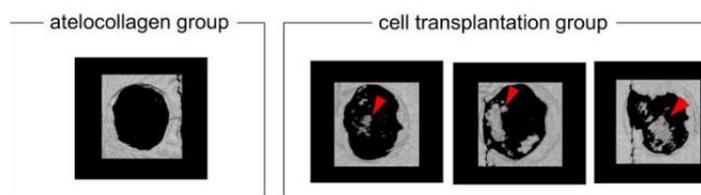


Figure 1 - Images de micro-CT de la calvaria 4 semaines après la transplantation dans les groupes de transplantation cellulaire et de contrôle (n=3)

Les flèches rouges indiquent les nouvelles formations osseuses.

Source : “Bone regeneration of induced pluripotent stem cells derived from peripheral blood cells in collagen sponge scaffolds”, Kato H. et al., 2022.

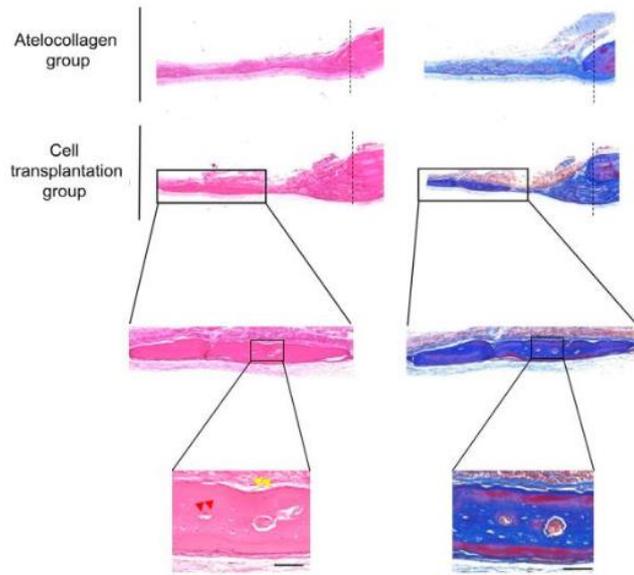


Figure 2 - Images de coloration 4 semaines après la transplantation cellulaire (Barre d'échelle = 100µm)

La ligne de pointillée indique la coupe. Les carrés noirs indiquent les parties représentatives des os nouvelles formés. Les flèches rouges montrent les ostéocytes et les flèches jaunes montrent la couche cellulaire.

Source : “Bone regeneration of induced pluripotent stem cells derived from peripheral blood cells in collagen sponge scaffolds”, Kato H. et al., 2022.

1.3- Les cellules progénitrices ostéogéniques

Également appelées préostéoblastes, les cellules progénitrices ostéogéniques sont des dérivés spécialisés des cellules souches mésenchymateuses (CSMs). Présentes dans la moelle osseuse, le périoste ou encore l'endoste, elles jouent un rôle déterminant dans la croissance osseuse, la cicatrisation et le remodelage osseux (89). Leur différenciation en ostéoblastes est régulée par divers facteurs, notamment les protéines morphogénétiques osseuses (BMPs), qui stimulent l'expression de gènes ostéogéniques (90).

En recherche préclinique, leur potentiel a été exploré pour remplacer ou compléter les greffes autologues. Leur principal avantage réside dans leur orientation directe vers la lignée ostéoblastique, facilitant une formation osseuse ciblée et une meilleure intégration du substitut.

Dans une étude *in vivo* (91), des cellules ostéoprogénitrices issues de la moelle osseuse de brebis ont été cultivées en milieu ostéogénique puis associées à un échafaudage en hydroxyapatite (TEHB). Ce substitut a été implanté dans un défaut osseux tibial de 3 cm.

Les résultats ont montré une formation osseuse comparable à celle obtenue avec une greffe autologue, sans complication majeure, et une bonne résistance mécanique, démontrant ainsi la capacité régénérative et structurale de ce type de combinaison.

Parmi les trois types de cellules souches étudiés, seules les CSMs sont actuellement utilisées en clinique, notamment en odontologie. Les iPSCs et cellules ostéoprogénitrices, encore expérimentales, présentent néanmoins un fort potentiel en régénération osseuse. Leur intégration dans des biomatériaux composites pourrait améliorer la biointégration et la formation osseuse fonctionnelle. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour surmonter les limites techniques et valider leur usage à plus grande échelle.

2- Intégration de facteurs de croissance

L'intégration des facteurs de croissance dans les substituts osseux en odontologie représente une approche novatrice visant à renforcer la régénération osseuse (en modulant la différenciation des cellules souches en ostéoblastes et en stimulant la production de la matrice extracellulaire osseuse) et à améliorer les résultats cliniques. Ces protéines naturelles jouent un rôle clé en stimulant la prolifération cellulaire, en favorisant la différenciation et en facilitant la réparation des tissus. Parmi les facteurs de croissance les plus couramment utilisés pour optimiser les substituts osseux on retrouve : les BMPs (Bone Morphogenetic Proteins) qui favorisent l'ostéogénèse, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui stimule la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) qui joue un rôle clé dans le recrutement des cellules mésenchymateuses et endothéliales (92). Cependant, en raison de leur dégradation rapide par l'organisme, ces protéines nécessitent un système de libération permettant d'optimiser leur activité biologique de manière ciblée, contrôlée et prolongée.

Parmi ces protéines, les BMPs constituent les seuls facteurs de croissance reconnus pour induire l'ostéoinduction (93). Dans cette section, nous nous concentrerons sur l'exemple des BMPs, tandis que le rôle du VEGF sera abordé plus en détail dans la sous-partie dédiée à l'amélioration de la vascularisation des substituts osseux.

2.1- Exemple des Bone Morphogenetics Proteins (BMPs)

Les BMPs (Bone Morphogenetic Proteins), notamment BMP-2 et BMP-7, sont reconnues pour leur capacité à induire l'ostéogénèse endochondrale, même en dehors des sites squelettiques (94). Depuis les années 2000, elles sont approuvées par la FDA pour favoriser la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes et stimuler la formation

osseuse, notamment en dentisterie (95). Leur adjonction aux substituts osseux optimise le recrutement et la différenciation des cellules souches du site hôte. Cependant, leur efficacité dépend d'un système de libération adapté. Sans cela, leur rétention est limitée, empêchant d'atteindre une concentration suffisante pour une réponse cellulaire optimale. Les systèmes de libération incluent des biomatériaux comme le collagène, l'acide hyaluronique ou les phosphates de calcium, parfois combinés pour maximiser leur efficacité (96,97). De plus, il est essentiel d'ajuster les doses de BMP, car des concentrations élevées peuvent entraîner des effets indésirables.

Pour optimiser l'administration des BMPs et renforcer la régénération osseuse, une approche combinée a été explorée dans une étude (96). Cette stratégie repose sur deux axes : d'une part, l'augmentation de l'activité biologique des BMPs grâce à l'utilisation d'hétérodimères BMP-2-BMP-7, et d'autre part, la prolongation de l'effet des facteurs de croissance en les fixant à un support de libération à base de fibrine. Cette étude menée in vivo, vient appuyer les résultats d'autres recherches effectuées in vitro (98), démontrant que l'hétérodimère présente une activité plus élevée que l'homodimère BMP-2, tout en conservant un profil de libération lente à partir des hydrogels de fibrine. L'adoption de ce système de diffusion prolongée pourrait permettre de diminuer la quantité totale de BMP utilisée en clinique, améliorant ainsi la sécurité et l'efficacité du traitement (96).

Une étude récente (2024) (99) a porté sur le développement d'un substitut osseux innovant associant microsphères de BMP-2 à un échafaudage imprimé en 3D. Ce composite a été conçu dans le but de répondre aux défis posés par la réparation des défauts osseux complexes et irréguliers, qui restent difficiles à traiter par les techniques conventionnelles, souvent lourdes et nécessitant plusieurs interventions.

Les matériaux choisis présentent l'avantage d'être biodégradables, biocompatibles, facilement disponibles et osteoinducteurs. Grâce à l'impression 3D, il a été possible de produire des structures poreuses biomimétiques personnalisées, capables de favoriser la libération contrôlée de protéines telles que le BMP-2 (99).

Les résultats in vitro ont montré que ce scaffold composite imprimé présente une bonne biocompatibilité et stimule significativement la différenciation ostéogénique. Il apparaît ainsi comme un candidat prometteur pour accélérer la régénération osseuse dans les lésions complexes, en associant support mécanique, dégradation contrôlée et activité biologique ciblée (99).

2.2- Utilisation du PRP/PRF dans les substituts osseux

Les facteurs de croissance peuvent être administrés de différentes manières ; nous nous concentrerons ici sur deux concentrés biologiques riches en facteurs de croissance : le PRP (Plasma Riche en Plaquettes) et le PRF (Fibrine Riche en Plaquettes).

Ces techniques permettent d'exploiter une partie des facteurs de croissance naturellement présent dans le sang du patient (PDGF, TGF- β , VEGF, IGF) pour stimuler la régénération osseuse et tissulaire. Ce qui nous intéresse le plus est le PRF, une version améliorée du PRP. Il est obtenu par une centrifugation plus lente et sans ajout d'anticoagulant, il forme ainsi un gel de fibrine riche en plaquettes, leucocytes et facteurs de croissance, il aura une libération plus prolongée des facteurs de croissance et une meilleure structure pour soutenir la régénération tissulaire (76). Grâce à sa richesse en facteurs de croissance, le PRF stimule la régénération osseuse en activant les cellules ostéoprogénitrices et ostéoblastes. De plus, la présence de VEGF favorise l'angiogenèse et donc la vascularisation, un processus clé pour assurer la survie des cellules et une bonne intégration des substituts osseux. En parallèle, il joue un rôle dans la régulation de l'inflammation en libérant des cytokines pro-réparatrices et accélère la cicatrisation grâce aux plaquettes et en favorisant la production de collagène et d'autres composants essentiels de la matrice osseuse (100). D'un point de vue mécanique, le PRF agit comme un agent liant naturel entre les particules du substitut osseux, ce qui améliore leur cohésion et facilite leur manipulation lors de l'intervention chirurgicale. Il favorise également une meilleure adhérence du greffon au site receveur, simplifiant ainsi l'application du biomatériau. Il peut être employé sous diverses formes, telles que des membranes, des gels, ou plus particulièrement dans notre cas, en association avec des biomatériaux.

Une étude avait pour objectif de déterminer le ratio optimal entre un substitut osseux synthétique (SBG = Synthetic Bone Graft) et du PRF lorsqu'ils sont combinés dans un implant métallique imprimé en 3D, afin de maximiser la régénération osseuse (101). Les implants ont été répartis en trois groupes chacun rempli avec une combinaison différente de substituts osseux, dans des fémurs d'animaux (lapins et cochons) : SBG seul, un mélange de PRF et SBG dans un ratio de 1 : 1, et un mélange de PRF et SBG dans un ratio de 2 : 1. Les résultats de cette étude démontrent qu'un mélange de PRF et SBG dans un ratio de 1 : 1, intégré à un implant en titane imprimé en 3D, favorisait de manière optimale la croissance osseuse (101).

De plus une thèse propose le PRF comme une alternative aux biomatériaux de comblement osseux, qui laisse suggérer le potentiel du PRF dans la régénération osseuse (102).

Le PRF peut être vu comme un biomatériau naturel à base de fibrine qui soutient la création de nouveaux vaisseaux sanguins et dirige la migration des cellules épithéliales vers sa surface. Ce type de membrane présente un grand avantage en offrant une protection aux plaies ouvertes et en facilitant la guérison. De plus, grâce à la présence de leucocytes, elle favorise leur déplacement, ce qui en fait une option particulièrement bénéfique dans le traitement vers des zones à risque infectieux (103).

II- Apporter des propriétés antibactériennes

En ce qui concerne l'optimisation des substituts osseux synthétiques, l'intégration de propriétés antibactériennes constitue un axe d'amélioration particulièrement pertinent et prometteur.

En effet, malgré le respect rigoureux des protocoles d'asepsie, le risque infectieux demeure une complication redoutée, en particulier lors des interventions réalisées au niveau de la sphère orale, région anatomique caractérisée par un microbiote extrêmement diversifié. La cavité buccale héberge en effet plus de 500 espèces bactériennes, incluant à la fois des bactéries aérobies et anaérobies, ces dernières étant notamment impliquées dans les infections parodontales (104).

L'ajout des propriétés antibactériennes aux substituts osseux permet de proposer des solutions préventives, plutôt que curatives, en luttant contre les bactéries directement à la source de l'infection, tout en évitant cette prescription massive d'antibiotiques qui est une menace pour la lutte contre les pathogènes actuels et émergents et qui représente un réel enjeu économique mondial (105).

Plusieurs études ont exploré des stratégies pour améliorer l'activité antibactérienne des substituts osseux. Nous allons en voir quelques exemples.

1- Utilisation de substituts osseux chargés en antibiotiques

Deux recherches récentes confirment l'intérêt croissant pour l'utilisation de substituts osseux chargés en antibiotiques dans le traitement des infections osseuses complexes.

La première, publiée en 2022 (106), a évalué l'efficacité d'un substitut céramique imprégné d'antibiotiques dans la prise en charge des pseudarthroses infectées. Les résultats ont montré une réduction significative des signes d'infection, ainsi qu'une accélération de la

cicatrisation osseuse, suggérant que la délivrance locale d'antibiotiques via un biomatériau peut améliorer le pronostic tout en limitant le recours à l'antibiothérapie systémique.

La seconde, une revue systématique parue en 2023 (107), a analysé 34 études animales sur les biomatériaux céramiques combinés à des antibiotiques pour le traitement des infections osseuses. Les auteurs concluent que cette stratégie permet une concentration élevée d'antibiotiques directement au site infecté, tout en maintenant une bonne biocompatibilité et un effet local prolongé. Ces biomatériaux apparaissent ainsi comme une alternative thérapeutique prometteuse, notamment dans les contextes de reconstruction osseuse post-infectieuse. Néanmoins, une grande variabilité des modèles, des matériaux et des protocoles expérimentaux complique encore l'identification d'une stratégie standardisée et transposable en pratique clinique.

Ces travaux soutiennent l'idée que l'intégration d'antibiotiques dans les substituts osseux représente une piste efficace pour concilier régénération osseuse et action antimicrobienne ciblée, tout en contribuant à la réduction de l'antibiorésistance.

Cette stratégie thérapeutique ouvre des perspectives particulièrement prometteuses, notamment pour les interventions en chirurgie orale et maxillo-faciale, où la densité et la diversité du microbiote augmentent le risque infectieux. Cependant, malgré son potentiel, son application dans la sphère orale reste encore insuffisamment documentée dans la littérature, soulignant la nécessité de mener davantage d'études cliniques pour valider son efficacité, sa sécurité d'emploi et son intérêt en pratique courante.

2- Utilisation de substituts osseux chargés en ions

Dans le cadre de l'amélioration des substituts osseux, l'incorporation ciblée d'ions bioactifs constitue une approche innovante et prometteuse. En effet, certains éléments métalliques, lorsqu'ils sont intégrés à la structure du substitut, peuvent moduler les réponses biologiques de l'environnement osseux, en stimulant la régénération tout en conférant des propriétés antimicrobiennes ou pro-angiogéniques. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux effets et aux applications de l'argent, du zinc et du cuivre, qui font l'objet de nombreuses recherches pour leurs rôles complémentaires dans l'ostéogénèse, la vascularisation et la prévention des infections.

2.1- Argent

L'intégration d'ions argent dans les substituts osseux constitue une approche innovante pour renforcer leur potentiel antimicrobien, notamment contre des souches résistantes telles que *Staphylococcus aureus* ou *Escherichia coli* (108). Utilisé dans divers biomatériaux à base de phosphate de calcium, ce dopage montre une bonne compatibilité cellulaire et une efficacité prouvée. Une étude parue dans le *Journal of Biomedical Materials Research* a démontré une altération significative des membranes bactériennes exposées à l'argent, conduisant à leur mort (108).

Cianflone et al. (109) ont conçu des échafaudages biomimétiques à base d'apatite, sous forme de particules « noyau-coquille » : la coquille externe est enrichie en ions Ag^+ pour l'effet antibactérien, tandis que le noyau contient des ions Cu^{2+} à visée ostéo-angiogénique. Les tests in vitro ont confirmé leur cytocompatibilité et leur efficacité antimicrobienne (109).

Une autre étude (110) a mis au point des échafaudages en verre-céramique poreux, dopés à l'argent en surface : ils ont montré une libération prolongée d'ions Ag^+ , une activité antibactérienne contre *Staphylococcus epidermidis* et une bonne bioactivité.

Enfin, des greffons bovins imprégnés de nanoparticules d'argent (50 nm) ont prouvé leur efficacité antibiofilm contre *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* et *Candida albicans*, avec une bonne biocompatibilité in vivo et une résorption modérée (111).

Ces résultats suggèrent que l'ajout d'argent, sous forme ionique ou nanoparticulaire, constitue une approche efficace et compatible avec les exigences biologiques des substituts osseux. Cependant, malgré ces résultats encourageants, l'argent reste peu utilisé en dentisterie. En effet, il peut entraîner une pigmentation permanente des tissus mous, un effet secondaire connu sous le nom de tatouage gingival, ce qui constitue un frein important à son usage dans le domaine oral, où les enjeux esthétiques sont majeurs.

2.2- Zinc

Le zinc est un oligo-élément essentiel impliqué dans de nombreux processus biologiques, notamment le métabolisme osseux. Son incorporation dans les substituts osseux a été explorée pour améliorer simultanément leurs propriétés antimicrobiennes et ostéogéniques, offrant ainsi des biomatériaux plus performants pour la régénération osseuse.

Une étude publiée dans le *Journal of Functional Biomaterials* (112) souligne l'importance du zinc dans le développement et le maintien de l'homéostasie du tissu osseux. Non

seulement le zinc est un composant structurel de l'os, mais il participe également à la synthèse de la matrice collagénique, à la minéralisation et au remodelage osseux. Il a été démontré que le zinc active le facteur de transcription *Runx2*, un régulateur clé de la différenciation des ostéoblastes, ce qui en fait un élément prometteur pour les biomatériaux ostéoinductifs (112). Elle confirme également que les ions zinc désorganisent la membrane bactérienne, inhibent les enzymes essentielles à la réplication microbienne et créent un environnement défavorable à la prolifération bactérienne, ce qui en fait un agent de choix pour prévenir l'infection des sites de greffe (112).

Dans une étude illustrative, Zhang et al. (2020) (113) ont développé un ciment de silicate dicalcique enrichi en zinc démontrant une activité antibactérienne significative contre *Staphylococcus aureus* et *Escheria coli*, tout en préservent ses excellentes propriétés de biocompatibilité.

Dans une autre étude, González et al. (2021) (114) ont utilisé un échafaudage en verre bioactif dopé au zinc pour lutter contre les biofilms bactériens. Le matériau a permis une inhibition significative de la croissance bactérienne, avec un effet particulièrement prononcé.

En conclusion, l'intégration d'ions zinc dans les substituts osseux constitue une avancée majeure pour le développement de biomatériaux à double fonction : antimicrobienne et ostéogénique. Cependant, son succès dépend d'un contrôle précis de la concentration et de la cinétique de libération du zinc, afin d'optimiser son efficacité tout en garantissant une bonne biocompatibilité.

2.3- Cuivre

L'efficacité du cuivre en tant qu'agent antibactérien dans le domaine biomédical est largement documentée. Plusieurs travaux ont démontré son intérêt pour la conception de substituts osseux multifonctionnels. Par exemple, dans une thèse récente (16), des biomatériaux à base d'apatites phospho-calciques dopées avec divers ions, dont le cuivre, ont été développés afin d'améliorer simultanément leurs propriétés biologiques et mécaniques. Les résultats ont mis en évidence que l'incorporation de Cu^{2+} confère une activité antimicrobienne tout en préservant une bonne biocompatibilité et en stimulant la régénération osseuse, suggérant ainsi l'intérêt du cuivre pour la fabrication de substituts osseux à visée thérapeutique.

D'autres études confirment cette activité antimicrobienne dans un contexte spécifique à la sphère orale. En effet, il a été démontré que les ions cuivre inhibent la croissance de bactéries

impliquées dans les pathologies parodontales telles que *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* et *Fusobacterium nucleatum* (115–117). Par ailleurs, le cuivre joue également un rôle essentiel sur le plan biologique, notamment dans la stabilisation du collagène, la formation osseuse et les processus d'angiogenèse (118).

Dans le domaine des biomatériaux, l'impression 3D a également été explorée pour la mise en forme de céramiques phosphocalciques dopées en ions cuivre. Une étude (119) Dans le domaine des biomatériaux, l'impression 3D a également été explorée pour la mise en forme de céramiques phosphocalciques dopées en ions cuivre. Une étude (120) a montré que cette approche permettait de produire des substituts osseux dotés de propriétés antibactériennes tout en maintenant une porosité adaptée à la colonisation cellulaire et à la néoformation osseuse. De même, une autre recherche (120) a démontré que l'ajout de faibles concentrations de cuivre améliorait la ténacité à la fracture des céramiques et inhibait la croissance de *E. coli*. Toutefois, une cytotoxicité a été observée à des concentrations élevées, soulignant l'importance d'un ajustement précis des teneurs en cuivre pour garantir un équilibre entre sécurité et efficacité.

En résumé, ces travaux convergent vers l'idée que l'incorporation contrôlée d'ions cuivre dans les substituts osseux peut conférer des propriétés antibactériennes significatives, tout en favorisant la régénération osseuse. Cette stratégie offre une voie prometteuse pour le développement de biomatériaux multifonctionnels destinés à la réparation et à la régénération du tissu osseux, en particulier dans des contextes cliniques où le risque d'infection est élevé. Cependant, il est crucial de maîtriser la concentration de cuivre pour éviter des effets cytotoxiques et garantir la biocompatibilité du matériau.

Dans cette dynamique, un projet de recherche en cours s'est fixé pour objectif de développer un substitut osseux composite, constitué d'un composant organique (alginate) et d'un composant minéral (hydroxyapatite), enrichi en ions cuivre pour exploiter leurs propriétés antibactériennes.

Ce biomatériau devra, en plus de ses propriétés antibactériennes, favoriser la cicatrisation, stimuler l'ostéogenèse et favoriser la néo-angiogenèse.

L'objectif principal de cette étude sera de développer le substitut osseux et de le caractériser. Le deuxième objectif consistera à évaluer son effet antibactérien *in vitro*, en le comparant à l'amoxicilline et le métronidazole.

Au vu des résultats préliminaires, l'efficacité antibactérienne du biomatériau à partir de concentrations supérieures ou équivalentes à 1% de cuivre a été démontrée par des tests antibactériens réalisés avec des pastilles obtenues par compression de la poudre des échantillons.

Lors de ces tests préliminaires plusieurs points ont été soulevés : le biomatériau semble être inactif contre *Streptococcus mutans*, responsable de la maladie carieuse, ce qui suggère qu'il est sélectif envers les bactéries anaérobies d'intérêt testées (*Porphyromonas gingivalis* et *Fusobacter nucleatum*). Toutefois, il faudra effectuer d'autres tests antibactériens pour vérifier les propriétés antibactériennes sur les nombreuses autres bactéries présentes dans la cavité buccale. Afin d'envisager une future application clinique, il sera toutefois nécessaire de compléter ces tests antibactériens par une évaluation rigoureuse de la cytocompatibilité du biomatériau, conformément aux normes en vigueur. Ce type d'analyse permet de vérifier l'absence de cytotoxicité, mais aussi d'évaluer la capacité du matériau à soutenir l'adhésion, la prolifération et la différenciation cellulaire, éléments essentiels pour garantir une bonne intégration tissulaire.

CONCLUSION

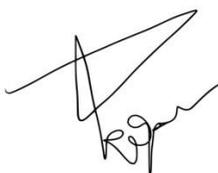
Les substituts osseux sont désormais incontournables en odontologie, offrant une alternative efficace aux greffes autologues. Si les phosphates de calcium restent des références pour leur biocompatibilité et leur ostéoconductivité, leurs limites ont conduit au développement de matériaux composites et bioactifs, intégrant notamment des cellules souches et des facteurs de croissance.

L'avenir des substituts osseux repose sur des biomatériaux intelligents, capables d'interagir activement avec l'environnement cellulaire, d'adapter leur résorption à la néoformation osseuse et de répondre aux besoins spécifiques de chaque patient. Par ailleurs, l'ingénierie tissulaire, les peptides bioactifs et l'impression 3D ouvrent de nouvelles perspectives pour concevoir des greffes sur mesure, plus performantes et personnalisées.

Si ces innovations sont prometteuses, leur intégration clinique nécessite encore des validations rigoureuses. La recherche continue à croiser science des matériaux, biologie et technologie pour transformer durablement la régénération osseuse en odontologie.

La directrice de thèse :

Dr Alison Prosper



Le président du jury :

Pr Paul Monsarrat



BIBLIOGRAPHIE

1. Daculsi G, Malard O, Goyenvallée E. Efficacité et performance des substituts osseux pour remplacer les allogreffes et autogreffes. *ITBM-RBM*. 1 juin 2005;26(3):218-22.
2. Canceill T, Kichenbrand C, Joniot S, Moby V. Les substituts osseux en odontologie : Partie 1 - Structure du tissu osseux, définition des substituts osseux, cahier des charges. mars 2018;3(1).
3. Jordana F, Visage CL, Weiss P. Substituts osseux. *médecine/sciences*. 1 janv 2017;33(1):60-5.
4. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. févr 2005;32(2):212-8.
5. Lambert JB. Apport des nouveaux biomatériaux en dentisterie régénérative.
6. PAGANO JN, CARRE E. Revue des biomatériaux de régénération osseuse utilisés en implantologie dentaire et parodontologie. 2024;Volume 6(N°1).
7. de Gabory L, Catherine JH, Molinier-Blossier S, Lacan A, Castillo L, Russe P, et al. Recommandations de bonnes pratiques de la SFORL lors des chirurgies implantaires en rapport avec le sinus maxillaire. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 1 févr 2020;137(1):51-7.
8. Nour L. Étude pilote randomisée de comparaison entre sinus lift par voie conventionnelle et sinus lift par voie tunnelisée.
9. Monje A, Pons R, Nart J, Miron RJ, Schwarz F, Sculean A. Selecting biomaterials in the reconstructive therapy of peri-implantitis. *Periodontol 2000*. févr 2024;94(1):192-212.
10. Borghetti A, Monnet-Corti V. « Greffe gingivale épithélio-conjonctive ». In *Chirurgie plastique parodontale et péri-implantaire*. 3ème édition.
11. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev*. 1 janv 2017;39(1):49-58.
12. Robert F. *Prise en charge des kystes maxillo-mandibulaires*. [Nantes]: Université de Nantes; 2013.
13. Baudequin T. Caractérisation biologique et mécanique d'un substitut osseux biohybride et développement de scaffolds par électrospinning : vers un pansement vivant pour la reconstruction maxillo-faciale [Internet] [phdthesis]. Université de Technologie de Compiègne; 2015 [cité 22 janv 2025]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01298797>
14. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*. 1 juill 2008;29(20):2941-53.
15. The Williams Dictionary of Biomaterials [Internet]. Liverpool University Press; 1999 [cité 26 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/williams-dictionary-of-biomaterials/FFBBD9AB24857D1325171AB9E3F4827E>
16. Vandecandelaere N. Élaboration et caractérisation de biomatériaux osseux innovants à base d'apatites phospho-calciques dopées [Internet] [phdthesis]. Institut National Polytechnique de Toulouse - INPT; 2012 [cité 9 nov 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-04279480>

17. Rezwan K, Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR. Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. juin 2006;27(18):3413-31.
18. Bohner M. Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. *Mater Today*. 1 janv 2010;13(1):24-30.
19. Pape HC, Evans A, Kobbe P. Autologous bone graft: properties and techniques. *J Orthop Trauma*. mars 2010;24 Suppl 1:S36-40.
20. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. oct 2001;10 Suppl 2(Suppl 2):S96-101.
21. Karageorgiou V, Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*. sept 2005;26(27):5474-91.
22. LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev*. nov 2008;108(11):4742-53.
23. Dorozhkin SV. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*. mars 2010;31(7):1465-85.
24. Arros C d'. Développement d'un substitut osseux hautement malléable et cohésif, un nouveau concept de matrice pour la régénération osseuse [Internet] [These de doctorat]. Nantes; 2020 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://theses.fr/2020NANT1046>
25. Abla AB. Développement de biomatériaux bio- activés et fonctionnalisés par des domaines de la Fibronectine humaine [Internet] [phdthesis]. Université Paris-Nord - Paris XIII; 2021 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03904037>
26. Somers N. Dopages de phosphate tricalcique beta et mise en forme de macroporeux par robocasting [Internet] [phdthesis]. Université Polytechnique Hauts-de-France; 2021 [cité 21 janv 2025]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-03550098>
27. Guarino V, Ambrosio L. Temperature-driven processing techniques for manufacturing fully interconnected porous scaffolds in bone tissue engineering. *Proc Inst Mech Eng [H]*. déc 2010;224(12):1389-400.
28. Guerrero J. Devenir des cellules souches mésenchymateuses humaines dans un environnement tridimensionnel : application à l'ingénierie du tissu osseux [Internet] [phdthesis]. Université de Bordeaux; 2014 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01247887>
29. Mainard D, Netter P. Place des substituts de l'os dans les pertes de substances osseuses. *Bull Académie Natl Médecine*. mai 2018;202(5-6):1179-200.
30. Mastrogiacomo M, Scaglione S, Martinetti R, Dolcini L, Beltrame F, Cancedda R, et al. Role of scaffold internal structure on in vivo bone formation in macroporous calcium phosphate bioceramics. *Biomaterials*. juin 2006;27(17):3230-7.
31. Klenke FM, Liu Y, Yuan H, Hunziker EB, Siebenrock KA, Hofstetter W. Impact of pore size on the vascularization and osseointegration of ceramic bone substitutes in vivo. *J Biomed Mater Res A*. 1 juin 2008;85(3):777-86.
32. Daculsi G, Malard O, Goyenvalle E. Efficacité et performance des substituts osseux pour remplacer les allogreffes et autogreffes. *ITBM-RBM*. 1 juin 2005;26(3):218-22.

33. Jeong J, Kim JH, Shim JH, Hwang NS, Heo CY. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomater Res.* 14 janv 2019;23:4.
34. Canceil T, Kichenbrand C, Joniot S, Moby V. Les substituts osseux en odontologie Partie 2 - Classification. mars 2019;4(1).
35. Merle M. Synthèse et caractérisation multi-échelle de carbonates de calcium amorphes pour la substitution osseuse : effet stabilisateur du pyrophosphate, dopage par des ions bioactifs et mise en forme par freeze-casting. [Internet] [phdthesis]. Institut National Polytechnique de Toulouse - INPT; 2022 [cité 7 déc 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-04247712>
36. Leclerc E, David B, Griscorn L, Lepioufle B, Fujii T, Layrolle P, et al. Study of osteoblastic cells in a microfluidic environment. *Biomaterials.* févr 2006;27(4):586-95.
37. Barbas A. Etude biomécanique de substituts osseux en titane poreux destinés à la chirurgie maxillo-faciale [Internet] [phdthesis]. Université Paul Verlaine - Metz; 2011 [cité 7 déc 2024]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749065>
38. Fathi MH, Hanifi A, Mortazavi V. Preparation and bioactivity evaluation of bone-like hydroxyapatite nanopowder. *J Mater Process Technol.* 20 juin 2008;202(1):536-42.
39. Chu PK, Liu X, éditeurs. *Biomaterials Fabrication and Processing Handbook*. Boca Raton: CRC Press; 2008. 720 p.
40. Garcia SD. Les Hydroxyapatites, un système basique atypique modulable par la synthèse : vers l'identification des sites actifs [Internet] [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2012 [cité 7 déc 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-00828591>
41. Gutermann, Roy, Begue. Substituts osseux synthétiques : quelles spécificités ? juin 2013;32(2).
42. El Hassouni M. Memoire Online. [cité 31 janv 2025]. Memoire Online - Biomatériaux pour la reconstruction osseuse. Disponible sur: https://www.memoireonline.com/07/15/9206/m_Biomateriaux-pour-la-reconstruction-osseuse12.html?utm_source=chatgpt.com
43. Snyder AJ, Levin MP, Cutright DE. Alloplastic Implants of Tricalcium Phosphate Ceramic in Human Periodontal Osseous Defects. *J Periodontol.* 1984;55(5):273-7.
44. Liu CC, Solderer A, Heumann C, Attin T, Schmidlin PR. Tricalcium phosphate (-containing) biomaterials in the treatment of periodontal infra-bony defects: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 1 nov 2021;114:103812.
45. Nery EB, Lynch KL. Preliminary Clinical Studies of Bioceramic in Periodontal Osseous Defects. *J Periodontol.* 1978;49(10):523-7.
46. Froum S, Stahl S s. Human Intraosseous Healing Responses to the Placement of Tricalcium Phosphate Ceramic Implants. *J Periodontol.* 1987;58(2):103-9.
47. Stahl SS, Froum S. Histological Evaluation of Human Intraosseous Healing Responses to the Placement of Tricalcium Phosphate Ceramic Implants. *J Periodontol.* 1986;57(4):211-7.
48. Müller P, Bulnheim U, Diener A, Lüthen F, Teller M, Klinkenberg ED, et al. Calcium phosphate surfaces promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Mol Med.* 2008;12(1):281-91.
49. Daculsi: L'os artificiel, une solution pour la... - Google Scholar [Internet]. [cité 21 janv 2025]. Disponible sur:

- https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=L%E2%80%99os+artificiel%2C+une+solution+pour+la+reconstruction+osseuse+et+une+alternative+aux+allogreffes+et+aux+autogreffes&author=Daculsi+G.&journal=J+Biomat+Dent&volume=16&pages=21-27&publication_year=2001
50. Galois L, Mainard D, Delagoutte JP. Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery. *Int Orthop*. 2002;26(2):109-15.
 51. Fernandez de Grado G, Keller L, Idoux-Gillet Y, Wagner Q, Musset AM, Benkirane-Jessel N, et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng*. 2018;9:2041731418776819.
 52. Giacalone M. Évolution du sulfate de calcium dans le traitement des défauts osseux. 2020.
 53. Duée C. Elaboration de nouvelles compositions de bioverres destinés à la chirurgie réparatrice [Internet] [phdthesis]. Université de Valenciennes et du Hainaut-Cambrésis; 2007 [cité 22 janv 2025]. Disponible sur: <https://hal.science/tel-03001457>
 54. Fratzl P. Collagen: Structure and Mechanics, an Introduction. In: Fratzl P, éditeur. *Collagen*. Boston, MA: Springer US; 2008. p. 1-13.
 55. Laplane T. Intérêt du collagène dans les biomatériaux de régénération osseuse. 6 avr 2018;49.
 56. David F, Levingstone TJ, Schneeweiss W, de Swarte M, Jahns H, Gleeson JP, et al. Enhanced bone healing using collagen-hydroxyapatite scaffold implantation in the treatment of a large multiloculated mandibular aneurysmal bone cyst in a thoroughbred filly. *J Tissue Eng Regen Med*. oct 2015;9(10):1193-9.
 57. Panday V, Upadhyaya V, Berwal V, Jain K, Sah N, Sarathi P, et al. Comparative Evaluation of G bone (Hydroxyapatite) and G-Graft (Hydroxyapatite with Collagen) as Bone Graft Material in Mandibular III Molar Extraction Socket. *J Clin Diagn Res JCDR*. mars 2015;9(3):ZC48-52.
 58. Singh AB, Majumdar S. 8. The Composite of Hydroxyapatite with Collagen as a Bone Grafting Material. *J Adv Med Dent Sci Res*. 2014;2(4).
 59. Glowacki J, Mizuno S. Collagen scaffolds for tissue engineering. *Biopolymers*. mai 2008;89(5):338-44.
 60. Santos ACD, Aroni MAT, Pigossi SC, Lopes MES, Cerri PS, Miguel FB, et al. A new hydroxyapatite-alginate-gelatin biocomposite favor bone regeneration in a critical-sized calvarial defect model. *Braz Dent J*. 2024;35:e245461.
 61. Hijazi N. Développement de composites nanostructurés à base de biopolyesters et de nanoparticules de chitosane générées par des procédés assistés par CO2 supercritique [Internet] [phdthesis]. Ecole des Mines d'Albi-Carmaux; 2014 [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01165171>
 62. Stępniewski M, Martynkiewicz J, Gosk J. Chitosan and its composites: Properties for use in bone substitution. *Polim Med*. 2017;47(1):49-53.
 63. Cheung RCF, Ng TB, Wong JH, Chan WY. Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications. *Mar Drugs*. 14 août 2015;13(8):5156-86.
 64. Alvarez Echazú MI, Renou SJ, Alvarez GS, Desimone MF, Olmedo DG. Synthesis and Evaluation of a Chitosan-Silica-Based Bone Substitute for Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2 nov 2022;23(21):13379.

65. Spluge J. Les biomatériaux de substitution osseuse classification et intérêt. [cité 9 oct 2024]; Disponible sur: https://www.academia.edu/8358255/Les_biomat%C3%A9riaux_de_substitution_osseuse_classification_et_int%C3%A9r%C3%AAt
66. Caballero SR. Composites made of bioceramic and chitosan physical hydrogel as potential bone substitutes [Internet] [phdthesis]. Université de Lyon; 2018 [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02061737>
67. Venkatesan J, Bhatnagar I, Manivasagan P, Kang KH, Kim SK. Alginate composites for bone tissue engineering: a review. *Int J Biol Macromol.* janv 2015;72:269-81.
68. Iglesias-Mejuto A, García-González CA. 3D-printed alginate-hydroxyapatite aerogel scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C.* 1 déc 2021;131:112525.
69. Olderøy MO, Xie M, Andreassen JP, Strand BL, Zhang Z, Sikorski P. Viscoelastic properties of mineralized alginate hydrogel beads. *J Mater Sci Mater Med.* juill 2012;23(7):1619-27.
70. Rossi AL, Barreto IC, Maciel WQ, Rosa FP, Rocha-Leão MH, Werckmann J, et al. Ultrastructure of regenerated bone mineral surrounding hydroxyapatite-alginate composite and sintered hydroxyapatite. *Bone.* janv 2012;50(1):301-10.
71. De Paula FL, Barreto IC, Rocha-Leão MH, Borojevic R, Rossi AM, Rosa FP, et al. Hydroxyapatite-alginate biocomposite promotes bone mineralization in different length scales in vivo. *Front Mater Sci China.* juin 2009;3(2):145-53.
72. Ruixin L, Cheng X, Yingjie L, Hao L, Caihong S, Weihua S, et al. Degradation behavior and compatibility of micro, nanoHA/chitosan scaffolds with interconnected spherical macropores. *Int J Biol Macromol.* 1 oct 2017;103:385-94.
73. Juhan-Vague I, Hans M. Du fibrinogène à la fibrine et sa dissolution. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 janv 2003;187(1):69-84.
74. Sahni A, Francis CW. Vascular endothelial growth factor binds to fibrinogen and fibrin and stimulates endothelial cell proliferation. *Blood.* 1 déc 2000;96(12):3772-8.
75. Le Nihouannen D, Goyenvalle E, Aguado E, Pilet P, Bilban M, Daculsi G, et al. Hybrid composites of calcium phosphate granules, fibrin glue, and bone marrow for skeletal repair. *J Biomed Mater Res A.* 1 mai 2007;81:399-408.
76. Amin NS. Le rôle du Platelet-Rich Fibrin dans la néoangiogenèse: une revue systématique de littérature. 2023.
77. Khalili MR, Molafilabi A, Mousazadeh S, Mehrabi A, Kiani J, Brouki Milan P, et al. Development of in situ forming autologous fibrin scaffold incorporating synthetic teriparatide peptide for bone tissue engineering. *Int J Artif Organs.* sept 2024;47(9):707-18.
78. Naruphontjirakul P, Panpisut P, Patntirapong S. Zinc and Strontium-Substituted Bioactive Glass Nanoparticle/Alginate Composites Scaffold for Bone Regeneration. *Int J Mol Sci.* 24 mars 2023;24(7):6150.
79. Frayssinet P, Guichet JM. Aspects cellulaires de la régénération osseuse: Rôle du périoste et de la moelle osseuse. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot.* 1 déc 2004;90(8):765-70.

80. Cohen G. Les cellules souches pour induire la régénération osseuse [Internet]. Aix Marseille Université; 2019 [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02494447>
81. Songtao S. Oral and Craniofacial Reconstruction Using Mesenchymal Stem Cells – CIRM [Internet]. 2016 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.cirm.ca.gov/our-progress/awards/oral-and-craniofacial-reconstruction-using-mesenchymal-stem-cells/>
82. Gabison É. Les cellules souches mésenchymateuses et la médecine régénérative en ophtamologie [Internet]. 2011 [cité 6 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2011273275>
83. Laydi FE. Effet de la nature des biomatériaux sur la différenciation des cellules souches mésenchymateuses. 2013.
84. Theodosaki AM, Tzemi M, Galanis N, Bakopoulou A, Kotsiomi E, Aggelidou E, et al. Bone Regeneration with Mesenchymal Stem Cells in Scaffolds: Systematic Review of Human Clinical Trials. *Stem Cell Rev Rep*. mai 2024;20(4):938-66.
85. Bousquet E. Utilisation des cellules souches pluripotentes induites en clinique. 2022.
86. Villa-Diaz LG, Brown SE, Liu Y, Ross AM, Lahann J, Parent JM, et al. Derivation of mesenchymal stem cells from human induced pluripotent stem cells cultured on synthetic substrates. *Stem Cells Dayt Ohio*. juin 2012;30(6):1174-81.
87. Osafune K, Caron L, Borowiak M, Martinez RJ, Fitz-Gerald CS, Sato Y, et al. Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nat Biotechnol*. mars 2008;26(3):313-5.
88. Kato H, Watanabe K, Saito A, Onodera S, Azuma T, Takano M. Bone regeneration of induced pluripotent stem cells derived from peripheral blood cells in collagen sponge scaffolds. *J Appl Oral Sci*. 21 févr 2022;30:e20210491.
89. Que sont les cellules ostéoprogénitrices ? - Spiegato [Internet]. 2021 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: <https://spiegato.com/fr/que-sont-les-cellules-osteoprogenitrices>
90. Khodr V. Premières étapes moléculaires de la régénération osseuse : modulation au niveau cellulaire [Internet] [thesis]. Université Grenoble Alpes; 2021 [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: https://theses.fr/2021GRALS031?utm_source=chatgpt.com
91. Bajuri MY, Selvanathan N, Dzeidee Schaff FN, Abdul Suki MH, Ng AMH. Tissue-Engineered Hydroxyapatite Bone Scaffold Impregnated with Osteoprogenitor Cells Promotes Bone Regeneration in Sheep Model. *Tissue Eng Regen Med*. juin 2021;18(3):377-85.
92. Dumas V. Réponse des ostéoblastes à des stimulations physiques basées sur des contraintes mécaniques basses amplitudes hautes fréquences. Implication en ingénierie tissulaire. 2009.
93. Degat MC, Ferreira E, Logeart-Avramoglou D. Utilisation de facteurs de croissance pour la réparation osseuse. *Pathol Biol*. 1 avr 2005;53(3):131-41.
94. Lacombe D. Les protéines de la morphogénèse osseuse (BMP). *Arch Pédiatrie*. 1 janv 1997;4:121s-4s.
95. Zhao R, Yang R, Cooper PR, Khurshid Z, Shavandi A, Ratnayake J. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules*. 18 mai 2021;26(10):3007.

96. Karfeld-Sulzer LS, Siegenthaler B, Ghayor C, Weber FE. Fibrin Hydrogel Based Bone Substitute Tethered with BMP-2 and BMP-2/7 Heterodimers. *Materials*. 6 mars 2015;8(3):977.
97. Haidar ZS, Hamdy RC, Tabrizian M. Delivery of recombinant bone morphogenetic proteins for bone regeneration and repair. Part A: Current challenges in BMP delivery. *Biotechnol Lett*. 1 déc 2009;31(12):1817-24.
98. Zhu W, Kim J, Cheng C, Rawlins BA, Boachie-Adjei O, Crystal RG, et al. Noggin regulation of bone morphogenetic protein (BMP) 2/7 heterodimer activity in vitro. *Bone*. 1 juill 2006;39(1):61-71.
99. Zhao L, Zhao X, Deng F, Ye X, Shen Z, Xia Y, et al. Integration of BMP-2/PLGA microspheres with the 3D printed PLGA/CaSO4 scaffold enhances bone regeneration. *Front Mater*. 17 mai 2024;11.
100. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. mars 2006;101(3):e56-60.
101. Wong KW, Chen YS, Lin CL. Evaluation optimum ratio of synthetic bone graft material and platelet rich fibrin mixture in a metal 3D printed implant to enhance bone regeneration. *J Orthop Surg*. 16 mai 2024;19(1):299.
102. Mathey N. Le PRF comme alternative aux biomatériaux de comblement osseux. 2018.
103. Gallego T. Utilisation du PRF en implantologie en 2018. 2019.
104. Thomas C, Minty M, Vinel A, Canceill T, Loubières P, Burcelin R, et al. Oral Microbiota: A Major Player in the Diagnosis of Systemic Diseases. *Diagn Basel Switz*. 30 juill 2021;11(8):1376.
105. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, Little P, Tarrant C, Hickman M, et al. The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2023;18(5):e0285170.
106. Efficacy of an Antibiotic Loaded Ceramic-Based Bone Graft Substitute for the Treatment of Infected Non-Unions - PubMed [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36289775/>
107. Alegrete N, Sousa SR, Peleteiro B, Monteiro FJ, Gutierrez M. Local Antibiotic Delivery Ceramic Bone Substitutes for the Treatment of Infected Bone Cavities and Bone Regeneration: A Systematic Review on What We Have Learned from Animal Models. *Mater Basel Switz*. 16 mars 2023;16(6):2387.
108. Jung WK, Koo HC, Kim KW, Shin S, Kim SH, Park YH. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Appl Environ Microbiol*. 1 févr 2008;74(7):2171.
109. Cianflone E, Brouillet F, Grossin D, Soulié J, Josse C, Vig S, et al. Toward Smart Biomimetic Apatite-Based Bone Scaffolds with Spatially Controlled Ion Substitutions. *Nanomaterials*. févr 2023;13(3):519.
110. Lallukka M, Miola M, Verné E, Baino F. Silver-doped glass-ceramic scaffolds with antibacterial and bioactive properties for bone substitution. *Ceram Int*. 1 sept 2024;50(17, Part B):30997-1005.

111. Dantas LR, Witt MA, Carneiro E, Tuon FF. Nanoarchitectonics for Advancing Bone Graft Technology: Integration of Silver Nanoparticles Against Bacteria and Fungi. *Microorganisms*. 17 déc 2024;12(12):2616.
112. Molenda M, Kolmas J. The Role of Zinc in Bone Tissue Health and Regeneration—a Review. *Biol Trace Elem Res*. 1 avr 2023;201(12):5640.
113. Zhang F, Zhou M, Gu W, Shen Z, Ma X, Lu F, et al. Zinc-/copper-substituted dicalcium silicate cement: advanced biomaterials with enhanced osteogenesis and long-term antibacterial properties. *J Mater Chem B*. 7 févr 2020;8(5):1060-70.
114. Heras C, Jiménez-Holguín J, Doadrio AL, Vallet-Regí M, Sánchez-Salcedo S, Salinas AJ. Multifunctional antibiotic- and zinc-containing mesoporous bioactive glass scaffolds to fight bone infection. *Acta Biomater*. 15 sept 2020;114:395-406.
115. Blasco-Baque V, Garidou L, Pomié C, Escoula Q, Loubieres P, Le Gall-David S, et al. Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*. mai 2017;66(5):872-85.
116. Tamura M, Hirano Y, Koruda K, Kuwata F, Hayashi K. Effects of zinc and copper on adhesion and hemagglutination of *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens*. *Oral Microbiol Immunol*. déc 2005;20(6):339-43.
117. Korowash SI, Keskin-Erdogan Z, Hemdan BA, Barrios Silva LV, Ibrahim DM, Chau DY. Selenium- and/or copper-substituted hydroxyapatite: A bioceramic substrate for biomedical applications. *J Biomater Appl*. sept 2023;38(3):351-60.
118. Urso E, Maffia M. Behind the Link between Copper and Angiogenesis: Established Mechanisms and an Overview on the Role of Vascular Copper Transport Systems. *J Vasc Res*. 2015;52(3):172-96.
119. Biotteau F. Impression 3D de céramiques phosphocalciques dopées : applications en régénération tissulaire osseuse [Internet] [These de doctorat]. Université Clermont Auvergne (2021-...); 2024 [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: <https://theses.fr/2024UCFA0044>
120. Pang S, Wu D, Kamutzki F, Kurreck J, Gurlo A, Hanaor DAH. High performing additively manufactured bone scaffolds based on copper substituted diopside. *Mater Des*. 1 mars 2022;215:110480.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1 : Images de micro-CT de la calvaria 4 semaines après la transplantation dans les groupes de transplantation cellulaire et de contrôle (n=3).....37

Figure 2 : Images de coloration 4 semaines après la transplantation cellulaire (Barre d'échelle = 100µm).....38

Tableaux :

Tableau 1 : Liste des principaux phosphates de calcium et de quelques-unes de leurs caractéristiques physicochimiques.....22

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des substituts osseux minéraux.....33

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des polymères organiques.....34

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- SOFROT : Société Française de Recherche Orthopédique
- Ca : Calcium
- P : Phosphate
- HA : Hydroxyapatite
- TCP : Tricalcium phosphate
- BCP : Phosphate de calcium biphasé
- O : Oxygène
- H : Hydrogène
- OFD : Débridement à lambeau ouvert
- PPD : Poches parodontales résiduelles (Periodontal Probing Depth)
- CAL : Niveau d'attache clinique (Clinical Attachment Loss)
- MPa : Méga Pascal
- pH : Potentiel hydrogène
- Na : Sodium
- Si : Silice
- Alg : Alginate
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- TP : Tériparatide Synthétique
- CSM : Cellule Souche Mésenchymateuse
- NK : Natural Killer
- PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- iPSC : Cellule Souche Pluripotente induite
- CMN : Cellule mononucléée
- Micro-CT : Microtomographie
- TEHB : Tissue-Engineered Hydroxyapatite Bone
- BMPs : Bone Morphogenetics Proteins
- PRP : Plasma Riche en Plaquettes
- PRF : Fibrine Riche en Plaquettes
- PDGF : Platelet-derived growth factor
- TGF : Transforming Growth Factor
- IGF : Insulin like Growth Factor
- SBG : Synthetic Bone Graft
- Ag : Argent
- Cu : Cuivre
- E.Coli : Escherichia coli
- Runx2 : Runt-related transcription factor 2

LES SUBSTITUTS OSSEUX EN ODONTOLOGIE : CLASSIFICATION ET OPTIMISATION

RESUME EN FRANÇAIS : La reconstruction des pertes osseuses en odontologie moderne, en particulier dans un environnement bucco-dentaire, représente un défi majeur. Face aux limites des autogreffes, les substituts osseux, notamment les matériaux minéraux-organiques, se sont imposés comme des solutions biomimétiques et moins invasives. Ces biomatériaux allient biocompatibilité, ostéoconduction, ostéoinduction et résorbabilité contrôlée.

Cette thèse explore les différents types de substituts osseux utilisés en odontologie, leurs propriétés biologiques, mécaniques et physico-chimiques, ainsi que leurs applications cliniques. Elle met en lumière les avantages et limites de ces matériaux, en analysant les stratégies d'optimisation, telles que l'intégration de cellules souches, de facteurs de croissance et de molécules antimicrobiennes, pour améliorer la régénération osseuse et les résultats cliniques ou expérimentaux.

Enfin, l'analyse critique des substituts minéraux-organiques montre les progrès réalisés et les défis à surmonter, tout en soulignant le potentiel des nouvelles technologies comme l'impression 3D pour concevoir des solutions plus adaptées aux besoins cliniques.

TITRE EN ANGLAIS : Bone Substitutes in Dentistry : Classification and Optimization

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : odontologie, biomatériaux, substituts osseux, régénération osseuse, biocompatibilité, composites, ostéoconduction, ostéoinduction, greffes osseuses, biomimétisme, cellules souches, facteurs de croissance, innovation biomatériaux

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

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

Directeur de thèse : Dr Alison PROSPER