

NORAKER

INNOVATIVE BIOMATERIALS

ActiviOSSTM

Bioactive bone substitute

Osteostimulative bone regeneration granules

Dossier clinique et scientifique

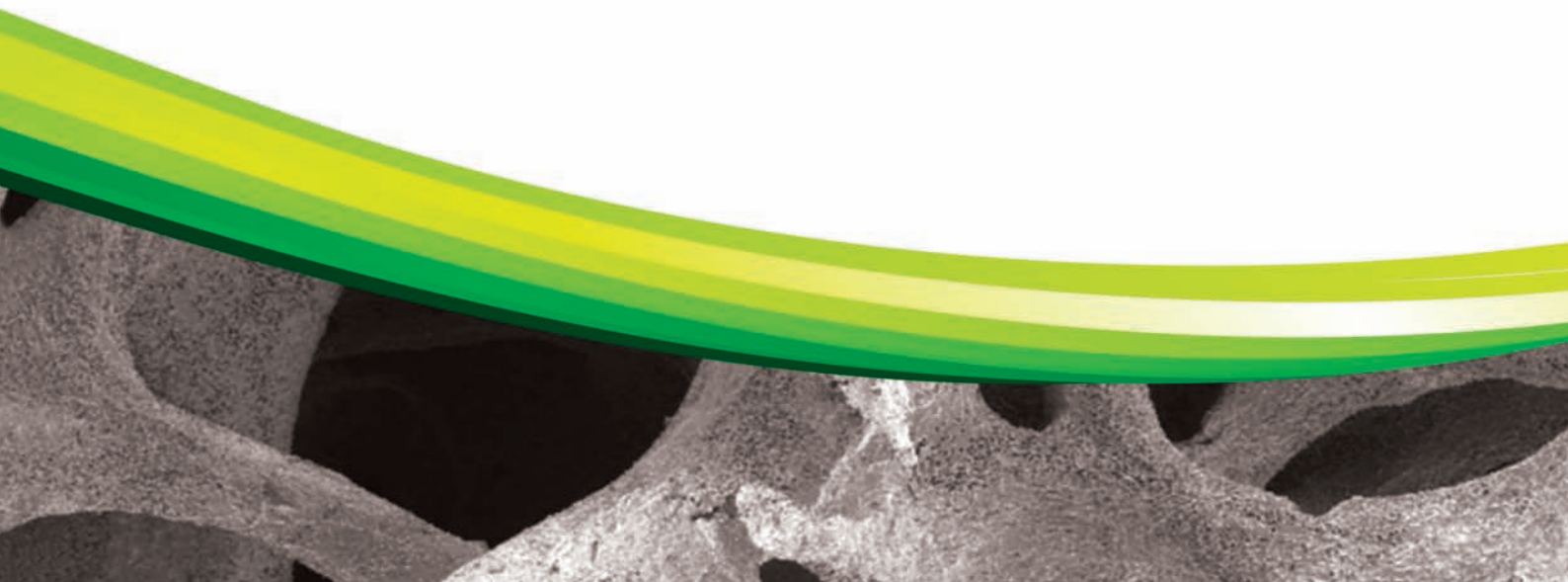


Table des matières

<i>Préface</i>	P.7
1. Glossaire	P.8
2. Introduction	P.10
3. Conditions requises pour une chirurgie réussie	P.10
3.1. Ingénierie tissulaire	P.10
3.1.1. Structure osseuse	P.10
3.1.2. Médecine régénérative	P.11
3.1.3. Régénération osseuse naturelle	P.11
3.2. Propriétés attendues d'un biomatériau idéal	P.12
3.3. Problèmes – Solutions	P.14
4. Données techniques sur le Bioactive G45S5	P.15
4.1. Technologie innovante	P.15
4.2. Composé synthétique	P.15
4.3. Biocompatibilité	P.16
4.4. Bioactivité	P.17
4.5. Ostéostimulation	P.18
4.6. Biorésorbable	P.19
4.7. Antibactérien	P.19
4.8. Anti-inflammatoire	P.20
4.9. Cicatrisant	P.21
4.10. Hydrophilie, cohésivité et Facilité d'utilisation	P.21
4.11. Mécanisme d'action	P.22
5. Activioss™	P.24
5.1. Avantages	P.24
5.2. Indications	P.26
5.3. Pose du matériau	P.27
6. Etudes in-vitro	P.28
6.1. Généralités	P.28
6.2. Mode d'action	P.29
6.3. Etudes comparatives	P.32
6.4. Effet antibactérien	P.35
7. Etudes in-vivo	P.37
7.1. Comblement des défauts osseux parodontaux	P.37
7.2. Soulèvement du plancher sinusal	P.40
7.3. Etude histologique	P.41
8. Suivi clinique	P.43
9. Foire aux questions	P.52
10. Take Home Message	P.55
Bibliographie	P.57

Table des figures

Figure 1 : Schéma de la structure et de la composition d'un os.	P.10
Figure 2 : Biomatériau idéal.	P.13
Figure 3 : Schématisation du risque de contamination.	P.15
Figure 4 : Comparaison de la rapidité de la croissance osseuse lors de l'utilisation d'os autologue seul ou d'os autologue et de Bioactive G45S5.	P.17
Figure 5 : Classification des substituts osseux en fonction de leur bioactivité.	P.17
Figure 6 : Diagramme de composition pour la liaison osseuse. La région S correspond à une région de bioactivité optimale.	P.18
Figure 7 : Comparaison quantitative du pourcentage de synthèse osseuse dans les défauts osseux entre 1 et 24 semaines lors de l'utilisation d'Activioss™ et de l'hydroxyapatite synthétique.	P.18
Figure 8 : Biorésorption proportionnelle au remodelage osseux naturel.	P.19
Figure 9 : L'effet d'Activioss™ sur 29 pathogènes. (3= bonne croissance, 2= croissance modérée, 1= croissance faible et 0= pas de croissance).	P.20
Figure 10 : Dépôt de gouttes de sang sur 0,5cc de trois substituts osseux.	P.21
Figure 11 : Cohésion du sang et des différents biomatériaux.	P.21
Figure 12 : Coupe histologique à 26 semaines d'un comblement de plancher sinusien chez l'humain.	P.23
Figure 13 : Mécanisme d'action du Bioactive G45S5.	P.23
Figure 14 : Préparation et pose du biomatériau Activioss™.	P.27
Figure 15 : Comparaison quantitative du pourcentage de synthèse osseuse dans les défauts osseux entre 1 et 24 semaines lors de l'utilisation du Bioactive G45S5 et de l'hydroxyapatite.	P.32
Figure 16 : Comparaison du pourcentage de pénétration osseuse entre l'hydroxyapatite et le Bioactive G45S5.	P.33
Figure 17 : Comparaison de la résistance à la compression de trois substituts osseux. La résistance du Bioactive G45S5 diminue au cours du temps car il est remplacé par de l'os néoformé. La résistance de Bio-Oss n'est pas modifiée car il ne se résorbe pas et n'induit pas encore d'ostéogénèse.	P.34
Figure 18 : Efficacité du Bioactive G45S5 dans le débridement ouvert.	P.38
Figure 19 : Coupe histologique dans la zone d'implantation d'Activioss™ à 4 semaines.	P.41
Figure 20 : Coupe Histologique dans la zone d'implantation d'Activioss™ à 12 semaines.	P. 41
Figure 21 : Coupe Histologique dans la zone d'implantation d'Activioss™ à 24 semaines.	P.42

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Réponse biologique induite par les différents ions relargués</i>	<i>P.16</i>
<i>Tableau 2 : Pourcentage de bactéries tuées lors de l'implantation d'Activioss™.</i>	<i>P.19</i>
<i>Tableau 3 : Principaux avantages et inconvénients des différentes stratégies de traitement d'un défaut osseux.</i>	<i>P.25</i>
<i>Tableau 4 : Guide d'indications.</i>	<i>P.26</i>
<i>Tableau 5 : Comparaison du Bioactive G45S5 et de l'allogreffe.</i>	<i>P.37</i>
<i>Tableau 6 : Efficacité du Bioactive G45S5 dans le traitement de défauts osseux.</i>	<i>P.39</i>
<i>Tableau 7 : Pourcentage d'os trabéculaire formé.</i>	<i>P.40</i>
<i>Tableau 8 : Efficacité du Bioactive G45S5 dans l'épaississement du plancher sinusien.</i>	<i>P.40</i>
<i>Tableau 9 : Matrice comparative.</i>	<i>P.56</i>



*NORAKER est un fabricant français spécialisé
dans la recherche, le développement et l'innovation
du Bioactive G45S5 en vue d'applications médicales.
www.noraker.com*

Chirurgies orthopédiques, cranio-maxillo-faciales et implantaires ; le Bioactive G45S5 stimule la régénération osseuse et est remplacé progressivement par l'os naturel du patient.

La médecine régénérative et l'ingénierie tissulaire apparaissent aujourd'hui comme des alternatives valides pour le traitement des déficiences osseuses. Durant ces dernières années, de nombreux projets de recherches sur les biomatériaux ont vu le jour pour répondre au besoin de comblement osseux et à la stimulation de la régénération osseuse. Parmi ces soi-disant biomatériaux de régénération osseuse ostéostimulateurs, le Bioactive G45S5 a prouvé cliniquement ses performances à réparer les défauts osseux en orthopédie et en chirurgie implantaire sur plus de 1 millions de patients. NORAKER est convaincu du fort potentiel du Bioactive G45S5 pour devenir le gold standard parmi les substituts osseux ostéostimulateurs dans le domaine de la médecine régénérative.

Le Bioactive G45S5 possède une bioactivité plus importante dans le corps humain que les biomatériaux de régénération osseuse conventionnels. Suite aux réactions avec les fluides biologiques, Bioactive G45S5 forme rapidement des liaisons directes avec l'os, proportionnellement à la dégradation du biomatériau. Au fil du temps, Bioactive G45S5 se dégrade complètement, et de manière biocompatible, pour activer le mécanisme de régénération osseuse et être totalement remplacé par de l'os nouveau. Bioactive G45S5 est ainsi un biomatériau de comblement optimal, puisqu'il comble le défaut osseux, se dégrade et est remplacé par l'os naturel du patient.

La société NORAKER est située en France au cœur de la région pharmaceutique et médicale. Nous nous engageons chaque jour dans l'innovation du domaine orthopédique et dentaire avec pour principes d'améliorer le confort du patient.

En tant que fabricant spécialisé dans la fabrication du Bioactive G45S5, nous pensons que chaque patient dans le monde devrait pouvoir profiter des meilleures technologies en médecine régénérative pour le comblement de défaut osseux.

A partir des découvertes scientifiques et des études cliniques des produits fabriqués, nous réalisons des programmes de recherche, qui peuvent être à l'origine de technologie innovante voire faire l'objet d'une réelle différence en matière de santé humaine.

Nous sommes fiers de partager nos connaissances avec les spécialistes de la santé dentaire, qui s'engagent envers les patients à leur proposer le meilleur traitement.

Nous savons qu'un meilleur sourire, une meilleure expression, une meilleure santé bucco-dentaire - tout simplement la capacité de manger normalement – permet d'améliorer considérablement la vie d'une personne. Offrir un niveau élevé de soins améliore la qualité de vie du patient et la réputation professionnelle du médecin. Pour NORAKER, le soin du patient représente un engagement à long terme à la fois aux professionnels de la santé et de leurs patients.

Sincèrement,

Michel Domenget
Directeur général

Yann Fredholm, Ph.D.
Responsable R&D

1. Glossaire (1) (2)

Allogreffe :

Greffe osseuse d'origine humaine, obtenue de donneur vivant ou cadavérique. La greffe osseuse subit différents traitements de lyophilisation et/ou de déminéralisation pour rendre les greffons sûrs lors de leurs implantations. Il existe cependant des risques d'incompatibilité et de transmission d'agent pathogène (Clostridium cadaveris par exemple) qui peuvent provoquer des réactions inflammatoires, infections locales ou encore des douleurs au niveau du site implanté.

Angiogenèse :

Prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants.

Antibactérien :

Propriété permettant de lutter contre les bactéries. L'activité antibactérienne peut être bactéricide c'est-à-dire à l'origine de la mort des bactéries ou bactériostatique, qui stoppe la prolifération des bactéries.

Anti-inflammatoire :

Propriété qui permet de lutter contre le risque d'inflammation. L'inflammation d'un site opératoire est un ensemble de réactions générées par l'organisme en réponse à une agression.

Autogreffe :

Prélèvement d'une greffe osseuse dans une partie saine du corps du patient, le plus souvent au niveau de la crête iliaque, des ramus, du menton ou du crâne pour l'implanter dans un site implantaire.

Bioactive G45S5 = Verre Bioactif 45S5 = Bioactive Glass 45S5 :

Biomatériau composé de sels minéraux naturellement présents dans le corps et capable de stimuler la régénération osseuse naturelle avec la formation d'une liaison biologique avec l'os et la stimulation de la différenciation et de la prolifération des ostéoblastes. Ce type de réaction entre les deux surfaces requiert un matériau qui a une activité biologique contrôlée et dont la dissolution est maîtrisée (dissolution proportionnelle à la formation du nouvel os afin d'attendre un équilibre dynamique). Le produit Activioss™ est composé à 100% de Bioactive G45S5.

Bioactivité :

Propriété d'un biomatériau à induire la formation d'un lien direct à son interface avec les tissus et à stimuler la différenciation et la prolifération des ostéoblastes, principaux acteurs de la régénération osseuse. Elle dépend directement des propriétés biologiques du matériau, et s'oppose au biomatériau inerte.

Biocompatibilité :

Propriété d'un matériau à être toléré par l'organisme. Plus un matériau est biocompatible, moins son implantation suscite de réaction cellulaire, en particulier inflammatoire, néfaste à son ostéointégration.

Biomatériau :

Tout matériau destiné à être en contact avec les tissus vivants et/ou les fluides biologiques et ayant pour fonction d'évaluer, traiter ou remplacer tout tissu, organe ou fonction du corps.

Cellule souche :

En biologie, une cellule souche est une cellule indifférenciée se caractérisant par la capacité à engendrer des cellules spécialisées par différenciation cellulaire et à se maintenir par prolifération dans l'organisme (auto-renouvellement).

Cicatrisant :

La cicatrisation est définie comme une succession d'étapes de revascularisation, de colonisation cellulaire et de minéralisation osseuse pour retrouver la structure initiale de la zone lésée et favoriser la régénération tissulaire périphérique.

Demineralized Bone Matrix (DBM) :

Greffe osseuse d'origine humaine dont le traitement consiste à retirer la partie minérale pour laisser uniquement la matrice organique.

Hydrophilie :

Un composé est hydrophile de par sa capacité à créer des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau et donc avec tous les liquides aqueux. Il s'oppose aux composés hydrophobes qui sont insolubles dans l'eau.

Hydroxyapatite :

Céramique inerte peu résorbable composée de phosphate de calcium et d'hydroxyde de calcium. Sa formule chimique est $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Inerte :

Propriété d'un biomatériau biocompatible à ne stimuler aucune activité cellulaire et minérale. Il provoque fréquemment une encapsulation par la formation d'un tissu fibreux (par exemple l'hydroxyapatite ou le β -TCP).

Ions / ions minéraux :

Les ions sont une espèce chimique (atome ou molécule) électriquement chargée et sont appelés ions minéraux lorsque ceux-ci proviennent des éléments minéraux. Ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme car ils interviennent dans un grand nombre de réactions métaboliques.

Ostéoblastes :

Cellules souches différenciées en cellules osseuses, présentent dans le tissu conjonctif ou dans le tissu cartilagineux en voie d'ossification. Ils sont à l'origine de la formation du tissu osseux.

Ostéoclastes :

Cellules souches différenciées en cellules osseuses ayant une action sur la résorption osseuse, c'est-à-dire le processus naturel de l'ostéogénèse. Elles interviennent avec les ostéoblastes dans le remodelage osseux : le remplacement continu du tissu osseux.

Ostéoconduction :

Propriété inerte d'un matériau à recevoir la repousse osseuse à travers sa structure poreuse ou intergranulaire, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu osseux receveur, au contact de ce matériau.

Ostéogénèse ou ostéoformation :

Phénomène continu du corps humain qui consiste en la reconstruction de la matrice osseuse par des cellules ostéoformatrices (ostéoblastes) afin d'équilibrer la destruction naturelle osseuse causée par les ostéoclastes.

Ostéointégration :

Contact direct entre l'os mature et les granules du biomatériau sans formation de tissu fibreux.

Ostéostimulation :

Capacité d'un biomatériau à stimuler la différenciation de cellules indifférenciées et pluripotentes en ostéoblastes afin de synthétiser de l'os au sein d'un défaut osseux. L'ostéostimulation fait partie de l'une des deux étapes de la bioactivité.

Phosphate tricalcique β (β -TCP) :

Céramique inerte composée de phosphate de calcium. Sa formule chimique est $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Résorption/ Dissolution :

Un biomatériau est dit résorbable lorsqu'il est susceptible, une fois implanté dans l'organisme, d'être totalement dégradé en produits simples et non nocifs. La résorption désigne la perte de morphologie et la perte de masse du matériau. Dans le cas des substituts osseux, il faut que la résorption du substitut soit équilibré avec la formation d'os nouveau afin de maintenir le volume osseux et de conserver des propriétés mécaniques de l'os naturel.

Sels minéraux :

Oxydes composés d'éléments chimiques simples et naturellement présents dans le corps humain et environnement proches (terre, végétaux, aliments, etc.). Les sels minéraux sont connus pour jouer divers rôles importants au sein du corps humain.

Substitut osseux :

Biomatériau d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique, destiné à l'implantation chez l'homme et visant à remodeler la matrice osseuse en renforçant une structure osseuse ou en comblant une perte de substance.

Xénogreffe :

Grefe osseuse où le donneur et le receveur font partie de deux espèces biologiques différentes (par exemple un homme et un animal). Elle s'expose tout comme l'allogreffe à des risques de rejet et de transmission d'agent pathogène qui peuvent provoquer des réactions inflammatoires, infections locales ou encore des douleurs au niveau du site implanté. Les xénogreffes peuvent être d'origine animale comme l'hydroxyapatite bovine ou porcine et les coraux, ou encore d'origine végétale comme les algues marines.

2. Introduction

ActivioSS™ est un substitut osseux synthétique bioactif destiné à la régénération osseuse en chirurgie orale. Depuis la première utilisation de greffe osseuse il y a 150 ans, des biomatériaux ont été développés pour proposer aux chirurgiens dentistes et aux patients des alternatives sûres.

Les différentes générations de biomatériaux ont permis de développer des substituts osseux inertes, et aujourd'hui la technologie médicale évolue vers des biomatériaux bioactifs, qui promeuvent la régénération osseuse naturelle.

ActivioSS™ est le nouveau standard de la dernière génération des substituts osseux de régénération osseuse. Il a été conçu pour offrir des propriétés et performances supérieures et pour un processus de guérison plus rapide et plus sûr.

3. Conditions requises pour une chirurgie réussie

3.1. Ingénierie tissulaire

3.1.1. Structure osseuse

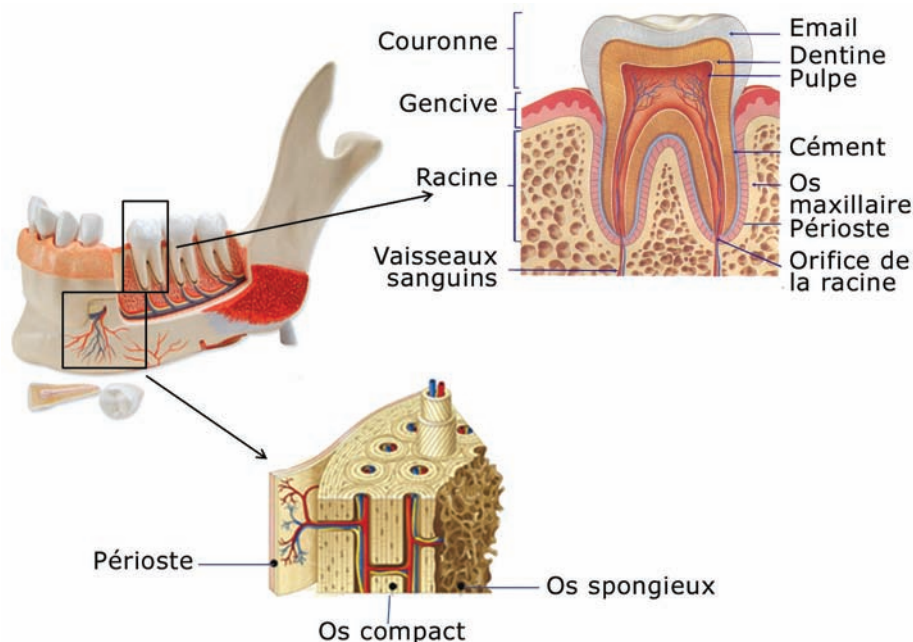


Figure 1 : Schéma de la structure et de la composition d'un os¹.

¹ Les secrets du corps humain, une structure en constante évolution. Les dents, Description

Le périoste est une membrane fibreuse qui recouvre les os et qui est destiné à fixer celle-ci dans son alvéole (emplacement de la dent).

L'os compact ou os cortical (80-85% os) constitue une enveloppe résistante composée par la juxtaposition d'ostéons cylindriques de 200 à 300 µm de diamètre.

L'os spongieux est la partie interne poreuse de l'os. Il offre une très grande résistance à l'écrasement grâce à sa structure en éponge, faite de travées osseuses.

Email : matière qui recouvre les dents pour les protéger.

Dentine : substance majoritaire constituant la dent.

Pulpe : partie la plus interne de la dent.

Cément : Tissu dur recouvrant la racine des dents.

Os maxillaire : os pair (supérieur et inférieur) sur les bords duquel sont implantées les dents.

3.1.2. Médecine régénérative

Le vieillissement de la population, l'augmentation de pose d'implants dentaires, le besoin croissant d'esthétique dentaire ainsi que le début de la prise en charge des produits de régénération osseuse augmentent le nombre de chirurgies de régénération osseuse. Le domaine de la substitution osseuse voit ainsi chaque année de nouveaux biomatériaux toujours plus innovants en termes de forme, de composition et donc de performances en vue d'une régénération osseuse complète. Le but est d'améliorer la qualité de vie des personnes affectées par des défauts osseux. Un axe majeur de la recherche dans ce domaine est la médecine régénérative et l'ingénierie tissulaire. (3) (4)

On peut définir l'ingénierie tissulaire comme « la science permettant de convaincre le corps de se guérir par ses mécanismes de réparation intrinsèque. » (5)

La médecine régénérative est un mécanisme de réparation qui permet de maintenir l'architecture originelle du tissu et est opposée à la fibrose qui est la réparation du tissu avec des cicatrices. Elle peut être définie comme « la repousse induite d'un tissu sur son site anatomique lorsque sa fonction a été perdue soit accidentellement soit à la suite d'un traumatisme, d'une opération chirurgicale ou d'une maladie chronique ». (6)

3.1.3. Régénération osseuse naturelle

L'os est un tissu vivant qui suit un cycle permanent de formation et de destruction. Ce phénomène s'appelle le « remodelage osseux ». Il permet de remplacer de l'os « ancien » aux propriétés mécaniques dégradées par un nouveau tissu osseux.

Le processus de remodelage osseux se déroule en six grandes étapes : activation, résorption, inversion, formation, minéralisation et latence.

Lors de la phase d'activation, les cellules osseuses endommagées envoient des signaux qui activent la différenciation de cellules souches en ostéoclastes. Les ostéoclastes se fixent ensuite sur la matrice osseuse et sécrètent des substances à pH basique pour résorber l'os ancien : c'est la phase de résorption. Les ostéoclastes laissent ensuite place aux ostéoblastes lors de la phase de réversion. Ils déposent de la matière collagénique

et des facteurs de croissance sur l'os lors de la phase d'apposition. La phase de minéralisation de l'os s'étale ensuite sur plusieurs mois.

La dernière phase correspond à une phase de repos ou de latence pendant laquelle la structure osseuse est totalement formée jusqu'à ce qu'un nouveau processus de remodelage vienne la remplacer. (7)

3.2. Propriétés attendues d'un biomatériau idéal

La première greffe osseuse a été réalisée il y a plus de 150 ans maintenant. Depuis, un nombre grandissant de chirurgiens réalisent des comblements osseux.

Depuis plusieurs dizaines d'années, de nombreux biomatériaux ont été développés pour proposer aux chirurgiens dentistes et aux patients des alternatives sûres aux premiers substituts osseux qui présentaient des risques d'intolérance ou d'infection. Les biomatériaux sont en constantes améliorations afin d'associer le plus grand nombre de propriétés du matériau idéal.

Un biomatériau idéal doit posséder plusieurs caractéristiques :

Biocompatible :

Il doit être toléré par les tissus et les fluides biologiques afin de ne pas induire des réactions inflammatoires ou des réactions de rejets. Les matériaux d'origine humaine, animale ou végétale peuvent induire des réactions inflammatoires à cause des antigènes qu'ils contiennent.

Ostéointégré :

Les granules doivent être capables de créer un lien biologique avec l'os afin de permettre la régénération osseuse complète et sans formation de tissus fibreux autour du substitut osseux.

Bioactif :

C'est-à-dire être capable d'induire deux principales étapes : une accroche biologique au sein du défaut osseux et l'ostéostimulation en vue de stimuler l'ostéogénèse naturelle. La première étape est la formation d'une couche minérale enrichie en phosphate de calcium qui va permettre une accroche entre le biomatériau et l'os. La seconde et la plus importante, est la libération d'un taux optimal de silicium qui va permettre de stimuler génétiquement la différenciation et la prolifération des ostéoblastes : principaux acteurs du remodelage osseux. Seuls les biomatériaux bioactifs peuvent garantir cette propriété. Le Bioactive G45S5 est un biomatériau bioactif.

Biorésorbable :

Il doit être dégradé naturellement et si possible proportionnellement à la synthèse osseuse qu'il induit.

Ostéoconducteur :

Il doit être capable de supporter la colonisation vasculaire et cellulaire grâce à ses pores ou à ses espaces inter-granulaires qui permettra la régénération osseuse.

Ne doit pas être à l'origine de transmission d'agent pathogène :

Un composé synthétique possède l'avantage de ne pas transmettre d'infections bactériennes ou virales. Il assure par conséquent la sécurité du patient.

Facile d'utilisation dans les conditions de la salle opératoire :

Cela peut se traduire par une bonne cohésion et bonne malléabilité lors de l'implantation. Pour cela, l'hydrophilie joue un rôle important, permettant une bonne interaction avec le sang et les autres fluides biologiques pour obtenir une masse facilement manipulable et qui empêchera les micromouvements des granules dans le site implantaire.

Antibactérien :

Il pourra ainsi empêcher la prolifération bactérienne au niveau du site implantaire et donc limiter les risques de complications infectieuses.

Produit de manière fiable et reproductible :

Pour garantir un résultat fiable et optimal.

Les principaux biomatériaux existants en médecine régénérative ont été comparés par rapport aux critères d'un biomatériau idéal.

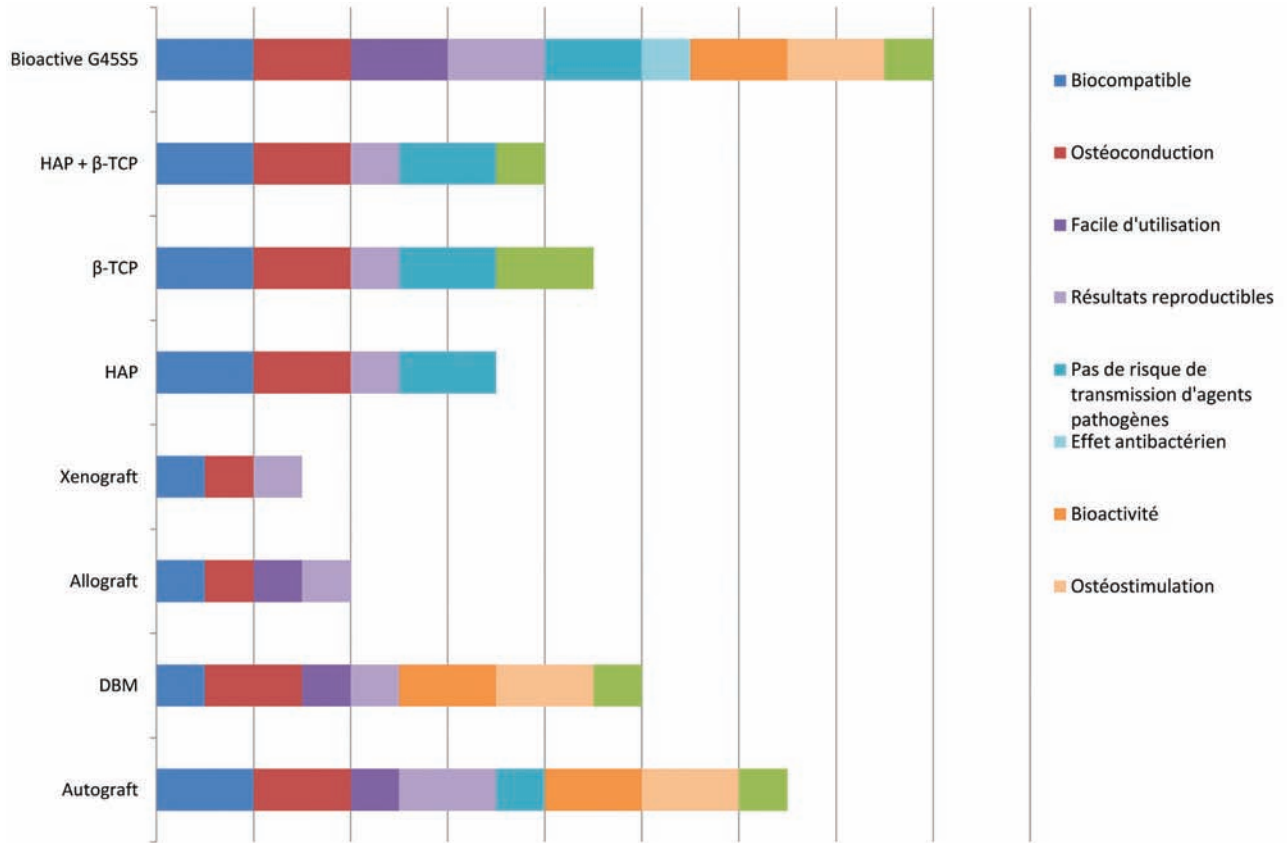


Figure 2 : Principaux biomatériaux existants en médecine régénérative

Ce diagramme met en évidence les propriétés de chacun des biomatériaux de régénération osseuse. Le Bioactive G45S5 avec l'autogreffe font partis des biomatériaux qui possèdent le plus de propriétés idéales attendues par les chirurgiens.

3.3. Problèmes – Solutions

Le Bioactive G45S5 possède des caractéristiques qui permettent de s'affranchir des problèmes que soulèvent les autres produits disponibles sur le marché.

Risque de contamination :

Même si le risque de transmission d'infection bactérienne ou virale est faible lors de l'implantation d'allogreffes et de xéno-greffes, il n'est pas négligeable. En effet, il existe des cas de contamination à *Clostridium cadaveris*, bactérie retrouvée sur les cadavres. ActivioSS™ est un biomatériau totalement synthétique, qui s'affranchit de ce risque de transmission d'infections, d'inflammations et de douleurs au sein du site opératoire.

ActivioSS™ est synthétisé de manière fiable et reproductible à la différence des allogreffes et des xéno-greffes dont la provenance est diverse, et pour lequel le traitement ne peut pas garantir l'absence totale d'agents pathogènes (par exemple les prions).

ActivioSS™ possède de plus une propriété antibactérienne locale lors de son implantation dans le défaut osseux, ce qui permet de diminuer les risques de contamination bactérienne.

Risque inflammatoire suite à l'opération :

Les complications sont principalement de deux types. Dans le cadre d'une greffe d'os autologue, les patients ressentent généralement des douleurs qui peuvent persister plus de 6 mois après l'opération au niveau du site de prélèvement d'os sain. Le deuxième est le risque d'inflammation notamment lorsque le substitut osseux est mal toléré par l'organisme. En effet, il existe des risques d'allergies ou d'intolérances aux protéines animales ou végétales.

ActivioSS™ possède une excellente tolérance du fait de sa composition qui associe des sels minéraux naturellement présents dans le corps. Lors de sa résorption, la libération des ions provoque la fabrication de médiateurs anti-inflammatoires. Il ne provoquera aucunes réactions inflammatoires contrairement aux produits d'origines animales ou humaines.

Biorésorption :

Une résorption trop rapide (par exemple avec le β -TCP) ne va pas permettre une régénération osseuse suffisante. Le nouvel os n'aura pas de matrice de support pour coloniser le défaut osseux. Il y aura alors une perte de volume dans le défaut osseux.

Une résorption trop lente (dans le cas de l'utilisation d'hydroxyapatite) ne permettra pas à l'os de se régénérer

correctement. A terme, le défaut sera un amalgame du matériau et d'une matrice fibreuse qui ne procurera pas la même sensation lors du forage de la pose de l'implant. ActivioSS™ permet quant à lui, grâce à sa composition, une dissolution du biomatériau dans les fluides biologiques et ainsi une résorption proportionnelle à la synthèse osseuse afin de garantir le meilleur comblement du défaut osseux.

Biomatériau inerte :

Pendant de nombreuses années, les substituts osseux étaient développés pour être inertes car on ne maîtrisait pas leurs interactions avec le corps humain. Les matériaux étaient alors simplement des structures poreuses à travers desquelles l'os pouvait se régénérer. Ils ne stimulaient pas la régénération osseuse et par conséquent le comblement du défaut osseux n'était pas idéal. Aujourd'hui, les chirurgiens recherchent des biomatériaux bioactifs qui sont à la fois un support pour le nouvel os et surtout ostéostimulateurs afin de favoriser l'ostéogénèse naturelle.

Risques liés au sous-comblement :

Il est essentiel que le défaut osseux soit comblé de manière optimale par le biomatériau. Dans le cas d'un sous-comblement, il y a un risque de résorption rapide qui ne permettra pas une régénération osseuse suffisante. Le maintien du volume osseux ne sera pas garanti.

La notice d'utilisation du produit ActivioSS™ préconise un comblement en léger excès, sans tasser le biomatériau.

Difficulté de pose :

Afin de permettre un comblement du défaut osseux optimal, il est important de pouvoir déposer le biomatériau facilement. Pour cela, la cohésion du biomatériau avec le sang ou le sérum physiologique joue un rôle important. Plus le biomatériau est hydrophile, plus sa cohésion est élevée. L'hydrophilie d'ActivioSS™ étant très élevée, elle permet une bonne cohésion et donc un dépôt dans le défaut osseux facilité.

4. Données techniques sur le Bioactive G45S5

4.1. Technologie innovante

Les propriétés innovantes du Bioactive G45S5 sont issues d'un procédé de fabrication qui requiert un savoir-faire important du fait des nombreux paramètres à maîtriser. Le premier consiste à sélectionner des oxydes et autres précurseurs de haute qualité en termes de pureté et de stabilité chimique. Un cycle thermique bien précis vient ensuite assurer l'homogénéité parfaite de leur mélange ; l'exactitude de la température et la durée des paliers de température sont primordiales.

S'ensuit une étape de solidification par refroidissement contrôlé par laquelle le Bioactive G45S5 est obtenue sous la forme de granules d'une très grande pureté, qui seront alors séparées précisément en fonction des indications/applications visées. La maîtrise de tous ces paramètres permet d'assurer un cycle de production d'une excellente reproductibilité afin de garantir un produit de qualité optimale.

4.2. Composé synthétique

Le biomatériau Bioactive G45S5 est un substitut osseux synthétique innovant. Il combine les avantages des greffes osseuses et des substituts synthétiques :

- Aucune douleurs postopératoires liées au site d'extraction (contrairement à une autogreffe),
- Quantité importante disponible,
- Aucun risque de transmission d'agent pathogène,
- Résultats fiables et reproductibles.

La biocéramique Bioactive G45S5 est fabriquée en France par une technologie médicale innovante. Il appartient à la famille des céramiques bioactives composées d'éléments minéraux tels que le silicium, calcium, le sodium et le phosphore dans les proportions suivantes :

- 45% d'oxyde de silicium,
- 24,5% d'oxyde de calcium,
- 24,5% d'oxyde de sodium,
- 6% d'oxyde de phosphore.

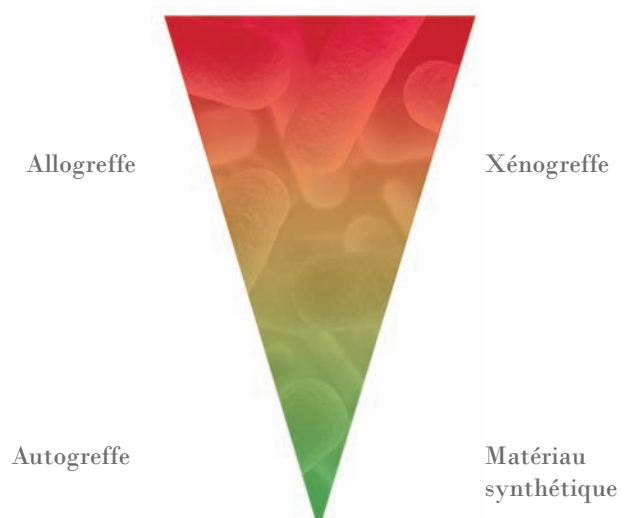


Figure 3 : Schématisation du risque de contamination.

Cette biocéramique est obtenue après traitement thermique de manière à obtenir des granules capables de relarguer, à taux contrôlé, des ions pour stimuler le mécanisme naturel de régénération osseuse. Ce sont des biomatériaux performants pour le comblement de pertes osseuses, utilisés depuis plusieurs années dans les domaines orthopédiques, crânio-maxillo-faciaux, du rachis et dans le cadre de chirurgies dentaires.

L'ensemble des ions minéraux qui composent le Bioactive G45S5 sont naturellement présents dans le corps humain et connus pour jouer des rôles physiologiques dans le processus de formation et minéralisation de l'os :

Ion	Réponse biologique in-vivo / in-vitro	Références
Silicium	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stimule la formation de collagène I et la différenciation ostéoblastique, ■ Le silicium aqueux induit la précipitation d'une couche minérale, ■ Essentiel pour les processus métaboliques, la formation et la calcification du tissu osseux, ■ Augmente la densité minérale osseuse, 	(9) (10) (11) (12) (13)
Calcium	<ul style="list-style-type: none"> ■ Favorise la prolifération et la différenciation ostéoblastique et la minéralisation de la matrice extracellulaire (ECM), ■ Active les récepteurs Calcium-dépendent dans les ostéoblastes et augmente l'expression des facteurs de croissance (IGF-I ou IGF-II), 	(14) (15) (16)
Phosphore	<ul style="list-style-type: none"> ■ Stimule l'expression de la matrice protéique : un régulateur de la formation osseuse. 	(17)

Tableau 1: Réponse biologique induite par les différents ions relargués. (8)

4.3. Biocompatibilité

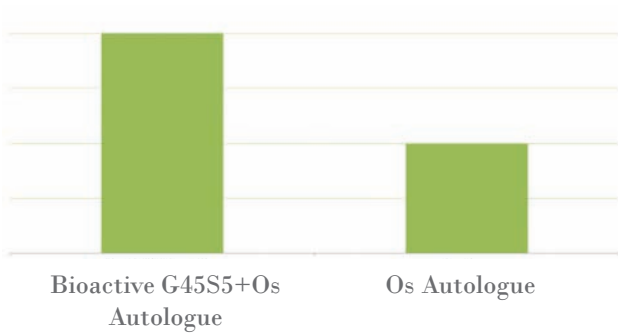
Du fait de sa composition d'ions minéraux présents naturellement dans le corps humain, le biomatériau Bioactive G45S5 est totalement assimilé et possède une excellente biocompatibilité. De plus, les modifications de pH dues à la libération d'ions vont minimiser les dommages cellulaires qui pourraient être créés lors de l'acte chirurgical (18).

La société NORAKER a testé la biocompatibilité du produit suivant la série de norme européenne NF EN ISO 10993 pour évaluer la toxicité des résidus issus de la dégradation. L'ensemble des tests de biocompatibilité montrent que le produit de régénération osseuse Activioss™ :

- n'est pas cytotoxique,
- n'induit pas d'irritation,
- n'induit pas d'hypersensibilité retardée,
- n'induit pas de toxicité systémique aigüe,
- n'est ni toxique, ni mutagène,
- n'est pas pyrogène.

Cette excellente biocompatibilité se justifie par la composition du Bioactive G45S5 et la présence d'ions minéraux, et explique la bonne tolérance du produit lorsqu'il est implanté, ce qui diminue le risque de réaction inflammatoire postopératoire.

Croissance osseuse



Wilson et al. ont démontré d'une part que l'utilisation de Bioactive G45S5 est au moins aussi efficace que l'os autologue et d'autre part que l'utilisation de Bioactive G45S5 en association avec l'os autologue induit une croissance osseuse 2 fois plus rapide que l'os autologue seul. (19).

Figure 4 : Comparaison de la rapidité de la croissance osseuse lors de l'utilisation d'os autologue seul ou d'os autologue et de Bioactive G45S5.

4.4. Bioactivité

La bioactivité est obtenue grâce à deux étapes essentielles. La première est la formation d'une couche minérale de phosphate de calcium qui va permettre une accroche biologique entre les granules du biomatériau et l'os. Cette accroche va empêcher tous micromouvements des granules qui résulteraient en une encapsulation empêchant alors l'ostéointégration. (20)(22)(37)(39)

La seconde, la plus importante, est la libération d'un taux optimal de silicium qui va permettre de stimuler génétiquement le recrutement et prolifération des cellules souches, et la différenciation et la prolifération des ostéoblastes : principaux acteurs de l'ostéogénèse. C'est l'ostéostimulation. (18)(33)(38)

Les propriétés intrinsèques du Bioactive G45S5 lui confèrent la capacité de promouvoir le processus naturel de régénération osseuse grâce au relargage d'ions minéraux. Cette technologie innovante offre la solution la plus sûre et efficace pour les chirurgiens dentistes et pour leurs patients. (36)

Les autres biomatériaux, comme l'hydroxyapatite (figure 5) sont considérés comme pratiquement inertes car ils se contentent de propriétés ostéoconductrices. (21)

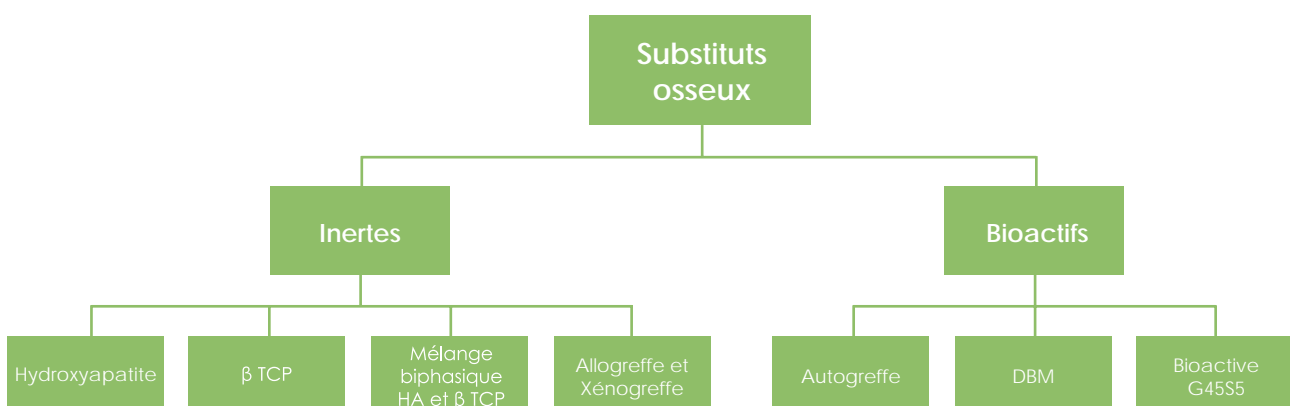
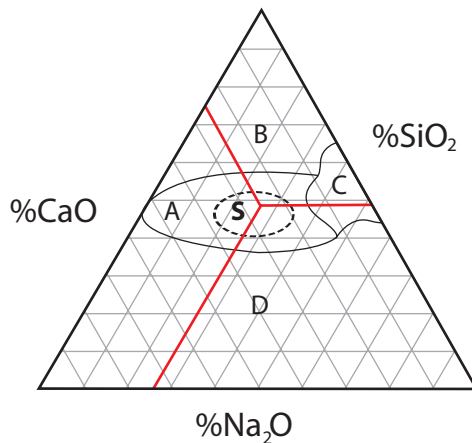


Figure 5 : Classification des substituts osseux en fonction de leur bioactivité.

4.5. Ostéostimulation

Après l'implantation du produit dans le défaut osseux, la libre circulation des fluides biologiques, des protéines, des nutriments et facteurs de croissance s'effectue grâce aux espaces inter-granulaires. Ainsi, l'ensemble des acteurs du métabolisme naturel de régénération osseuse sont présents dans le défaut osseux, et le processus d'ostéostimulation débute. (18)(33)(37)



La libération d'un taux optimal de silicium permet de stimuler génétiquement la différenciation et la prolifération des ostéoblastes : principaux acteurs de l'ostéogénèse. (36)

Le taux optimal de silicium est compris entre 40 à 60% en masse dans la composition du biomatériau (20). Des taux inférieurs ne permettent pas de stimulation génétique et des taux supérieurs ne permettent pas une liaison optimale à l'os (figure 6). Seuls les biomatériaux bioactifs comme le produit de régénération osseuse ActivioSS™ peuvent garantir cette propriété.

- 6% P_2O_5
- Y = Bioactive G45S5
- S = Perfect Bioactivity:
Osteostimulative + Osteoconductive
- A = Osteoconductive
- B = Bioactivity too low
- C = Bioactivity too high
- D = No glass forming
- S = Soft tissue bonding

Figure 6 : Diagramme de bioactivité en fonction de la composition des céramiques. (20)

Les granules de Bioactive G45S5 offrent un environnement favorable à la colonisation des cellules osseuses et à la revascularisation du défaut osseux. Rapidement, le nouvel os et les capillaires se forment entre les granules pour retrouver les propriétés biologiques et mécaniques de l'os naturel 4 à 6 mois après l'implantation. (38)(40)

La croissance osseuse est environ deux fois plus rapide comparée à la croissance osseuse observée lors de l'utilisation d'autres substituts osseux comme l'hydroxyapatite (figure 7). Les particules résiduelles sont progressivement dégradées par le processus naturel de remodelage osseux.

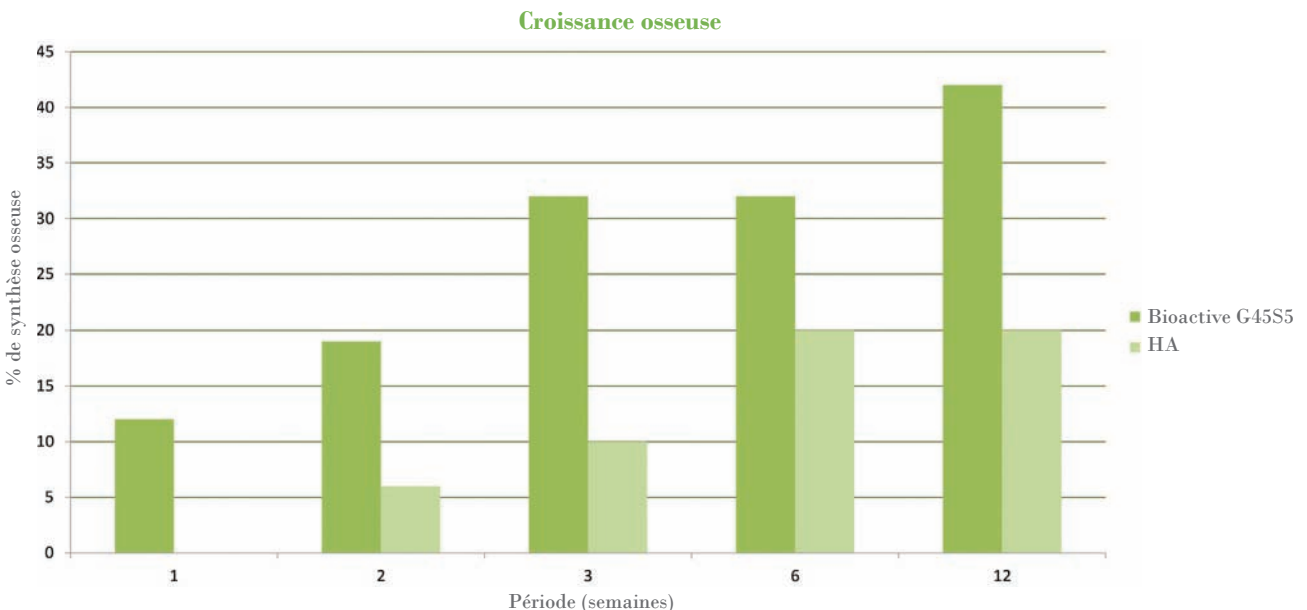


Figure 7 : Comparaison quantitative du pourcentage de synthèse osseuse dans les défauts osseux entre 1 et 12 semaines lors de l'utilisation d'ActivioSS™ et de l'hydroxyapatite synthétique. (21)

4.6. Biorésorbable

L'une des propriétés importantes du Bioactif G45S5 est sa résorption naturelle. Certains biomatériaux possèdent également cette propriété mais ils se dissolvent soit trop rapidement soit trop lentement. Un matériau qui se dissout trop rapidement ne va pas permettre une colonisation des ostéoblastes donc une régénération osseuse suffisante; alors qu'un matériau qui se dissout trop lentement ne permettra pas la régénération complète des tissus. (22)

Le Bioactif G45S5 se résorbe par dissolution dans les fluides biologiques en libérant des ions qui vont stimuler le remodelage osseux. Sa résorption est par conséquent proportionnelle à la régénération osseuse qu'elle induit. (21)

Cela est la garantie d'un maintien du volume comblé.

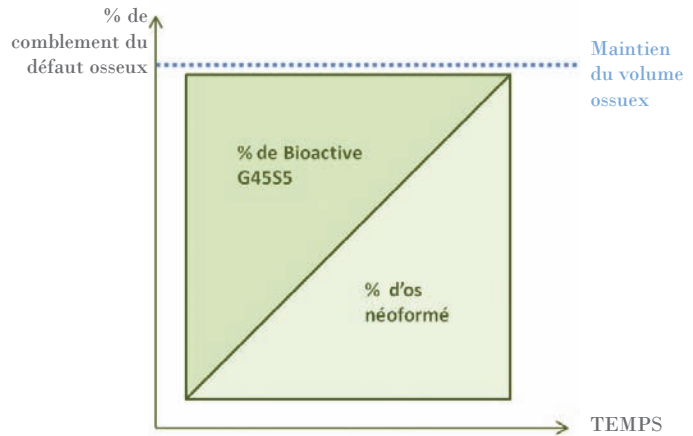


Figure 8 : Biorésorption proportionnelle au remodelage osseux naturel.

4.7. Antibactérien

Il est maintenant prouvé par de nombreuses publications (23) (24) (25) (26) (27) (28) que le biomatériau Bioactif G45S5 possède une activité antibactérienne, avantage important pour les patients et les chirurgiens. L'implantation de cette céramique bioactive augmentera le succès des chirurgies.

Cet effet antibactérien local est à la fois bactériostatique et bactéricide, et a été mis en évidence à la fois sur les bactéries libres dans un fluide biologique (planctoniques) et sur les bactéries regroupées sous forme de pellicule (biofilms). Il va toucher la plupart des bactéries supragingivales et subgingivales avec une efficacité qui va être dépendante de l'espèce bactérienne (tableau 2 et figure 9).

	Bactéries	Bactéries tuées (%)
Anaérobies	P. gingivalis	91.2
	E. nucleatum	95.0
	P. intermedia	100
	A. actinomycetemcomitans	98.6
Aérobies	S. sanguis	71.1
	S. mutans	83.1
	A. viscosus	72.7

Tableau 2 : Pourcentage de bactéries tuées lors d'essais in-vitro du Bioactif G45S5. (23)

Cette activité antibactérienne est principalement due à deux effets. Le premier est l'élévation du pH du milieu grâce à la libération d'ions. Le second est l'élévation de la pression osmotique (force exercée par les ions et permettant de retenir l'eau dans un milieu) de l'environnement causée par le relargage des ions.

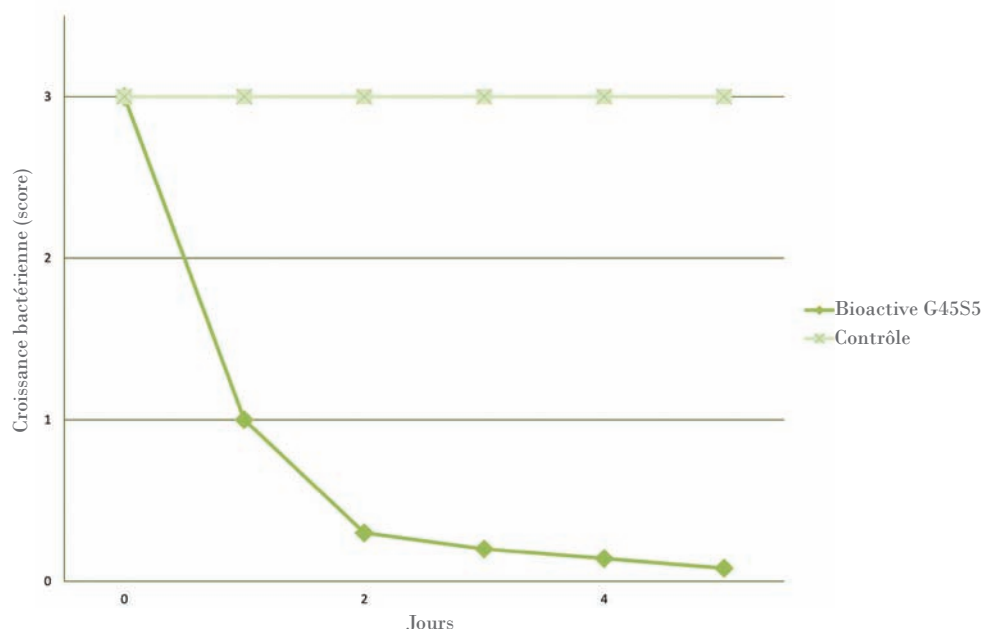


Figure 9 : L'effet d'Activioss™ sur 29 pathogènes. (3= bonne croissance, 2= croissance modérée, 1= croissance faible et 0= pas de croissance). (25)

L'effet antibactérien sera dépendant de la quantité et de la taille des granules. L'utilisation de granules de petites tailles permet d'augmenter la surface de contact du Bioactive G45S5 et par conséquent d'augmenter la libération d'ions. (27)

Le produit Activioss™ ne peut cependant pas se substituer à un traitement antibiotique pré et/ou post opératoire. Activioss™ apporte un surplus de sécurité pour le chirurgien.

4.8. Anti-inflammatoire

La céramique Bioactive G45S5, par l'intermédiaire des ions qu'il libère, permet de diminuer les signes d'inflammation grâce à l'induction génétique de la synthèse de médiateurs anti-inflammatoires. (24)(29)(30)(33)

Ainsi, il va supprimer transitoirement la réponse anti-inflammatoire notamment grâce à la diminution de synthèse des interleukines : médiatrices de l'inflammation. Cette propriété favorise la biocompatibilité du Bioactive G45S5.

4.9. Cicatrisant

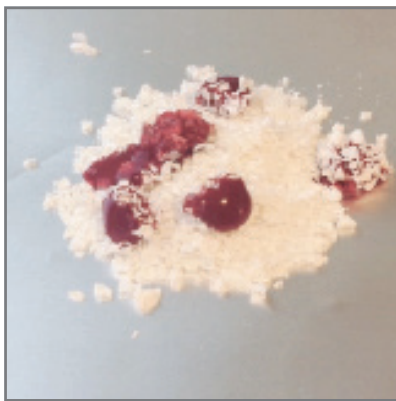
Le biomatériau possède une activité cicatrisante locale. En effet, il a la capacité de promouvoir la prolifération et l'activité des fibroblastes qui vont stimuler la synthèse de facteurs de croissance de l'endothélium (fine couche cellulaire à la surface intérieure des vaisseaux sanguins). Cela va accélérer la vascularisation (angiogénèse) et favoriser la régénération tissulaire. (31)(32)

Cela entraîne une réduction du délai de cicatrisation ainsi qu'une amélioration importante de l'esthétique du site opératoire.

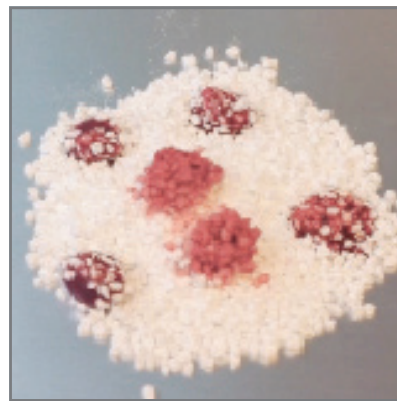
4.10. Hydrophilie, cohésivité et facilité d'utilisation

Le Bioactive G45S5 est très hydrophile ce qui implique qu'il présente une forte affinité pour les fluides biologiques. Lorsqu'il est mélangé avec le sang du patient ou du sérum physiologique, il forme une masse cohésive qui le rend facile à manipuler et implanter dans la bouche du patient.

Le test comparatif présenté ci-dessous met en évidence l'hydrophilie et cohésivité du substitut osseux Activioss™ par rapport aux autres biomatériaux comme les xéno greffes (hydroxyapatite d'origine bovine) ou des céramiques inertes comme le triphosphate de calcium (β -TCP).



**Hydroxyapatite
(Origine Bovine) - 0,5cc**



Tricalcium phosphate - 0,5cc



Activioss™ - 0,5cc

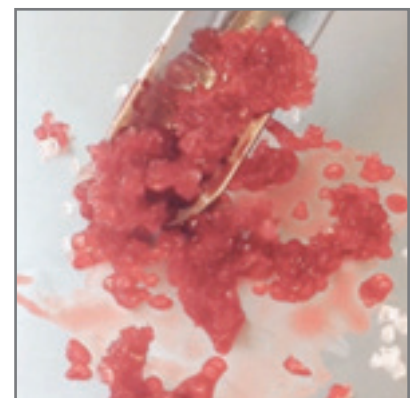
Figure 10 : Hydrophilie. Test comparatif : Dépôt de 6 gouttes de sang sur trois substituts osseux.



**Hydroxyapatite
(Origine Bovine) - 0,5cc**



Tricalcium phosphate - 0,5cc



Activioss™ - 0,5cc

Figure 11 : Cohésivité. Test comparatif : Cohésion avec le sang (6 gouttes) de trois substituts osseux.

4.11. Mécanisme d'action

De nombreuses études in vitro et in vivo ont été réalisées afin de déterminer avec précision le mécanisme d'action du Bioactive G45S5 qui est composé des 5 grandes étapes suivantes (33) (34) (35) (36) (37) :

1. Grâce à la propriété d'hydrophilie et la vascularisation du défaut osseux : le biomatériau va se dissoudre progressivement entraînant des échanges ioniques avec les fluides biologiques. Dès les premiers instants après l'implantation, la libre circulation des ions minéraux, des protéines, des nutriments et des facteurs de croissance dans les espaces inter-granulaires est favorisée. Les ions minéraux relargués, naturellement présents dans le corps humain, facilitent la biocompatibilité du biomatériau.

2. La seconde étape est marquée par la formation d'une couche minérale de phosphate de calcium, réelle accroche biologique entre le Bioactive G45S5 et les tissus osseux receveurs et dont la composition et la structure sont sensiblement identiques à celle de la phase minérale de l'os humain forme un lien direct entre les granules et l'os. L'ostéointégration est favorisée par cette accroche biologique empêchant les micromouvements des granules qui sont à l'origine de la formation d'un tissu fibreux.

3. L'augmentation de la concentration en ions silicium et phosphore dans la couche minérale provoque l'activation génétique de la régénération osseuse. Ils vont stimuler le recrutement des cellules souches, leur différenciation en ostéoblastes et leur prolifération au sein du défaut. Cette étape est l'ostéostimulation et s'accompagne du recrutement des facteurs de croissance osseux et des composants de la matrice extracellulaire (38) (39).

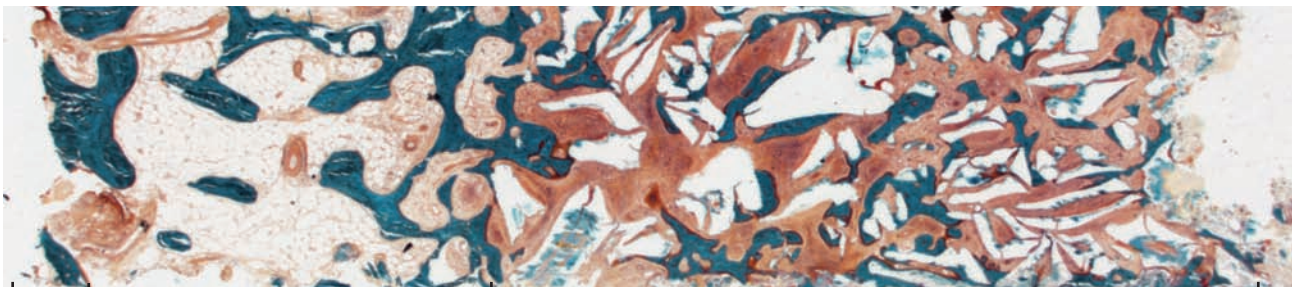
La propriété bioactive d'un biomatériau est caractérisée par les étapes d'accroche biologique et d'ostéostimulation.

4. De manière simultanée, la forte concentration des ions provoque une augmentation locale du pH et de la pression osmotique, favorisant une action antibactérienne du biomatériau. Elle active également l'angiogenèse et la production de médiateurs anti-inflammatoire et cicatrisant, réelles sécurités pour le chirurgien et le patient lors de l'intervention.

5. Après l'implantation du Bioactive G45S5, les ostéoblastes vont induire le remodelage osseux naturel jusqu'à la formation de la matrice collagénique et la minéralisation de l'os néoformé.

La dissolution du Bioactive G45S5 accélère le recrutement des cellules ostéoblastiques, permettant le maintien du volume osseux jusqu'à l'obtention d'un os mature. Oonishi, H et al. ont mis en évidence que le Bioactive G45S5 s'est résorbé et a synthétisé de l'os nouveau plus rapidement que l'hydroxyapatite. (21)

Objectif 1,25



500 µm

Zone constituée d'os ancien de texture lamellaire, sans biomatériau, avec une moelle riche en adipocytes et bien vascularisée.

Zone avec une moelle osseuse riche en fibroblastes et en particules de biomatériau arrachées, contenant des zones de tissu osseux calcifié nouvellement formé, de texture fibreuse. Le tissu calcifié entoure parfois complètement les particules.

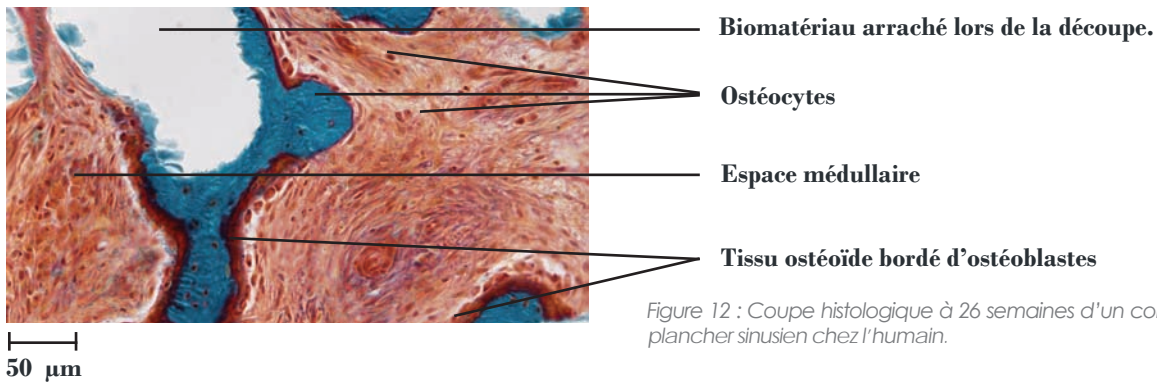


Figure 12 : Coupe histologique à 26 semaines d'un comblement de plancher sinusien chez l'humain.

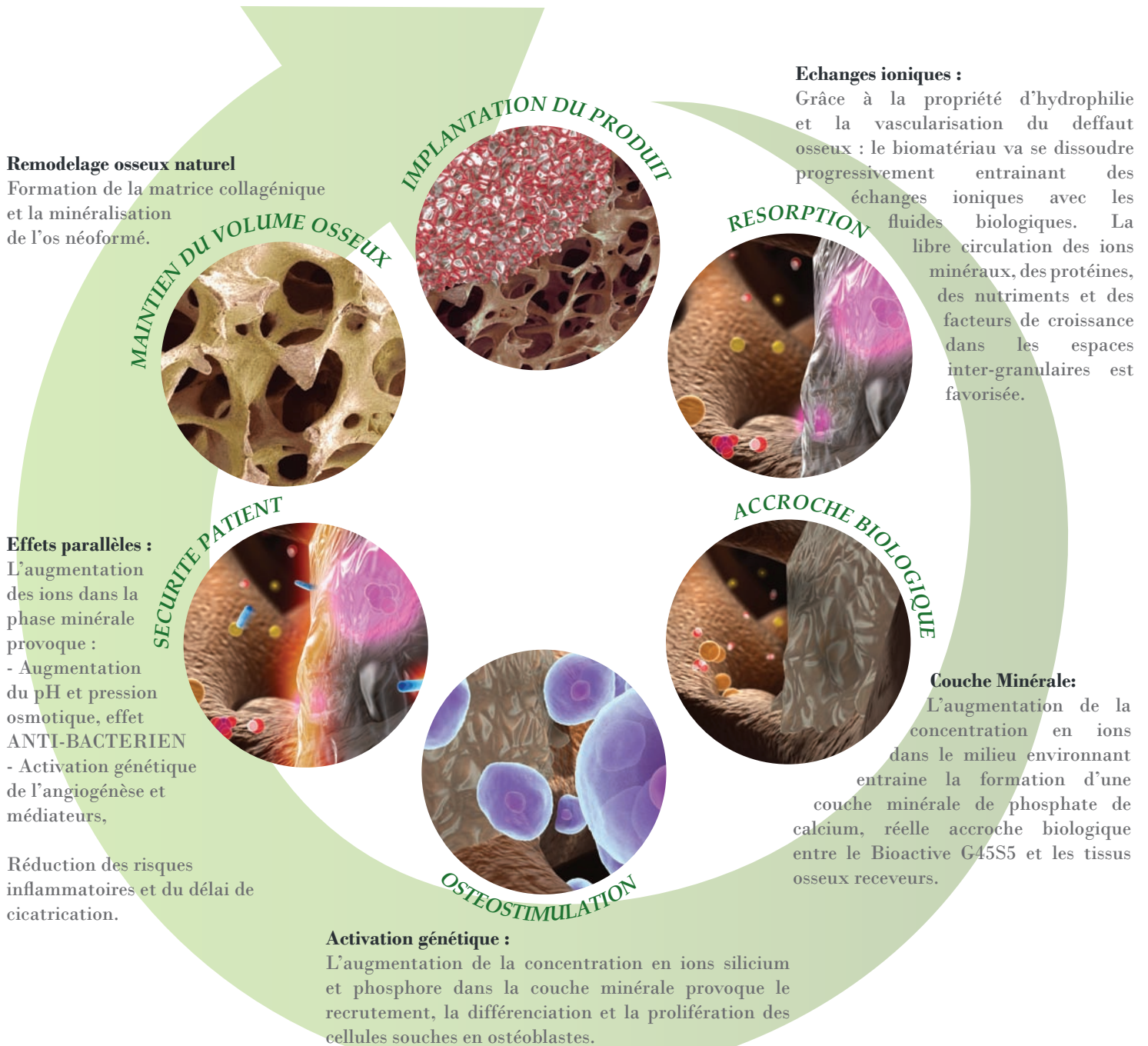


Figure 13 : Mécanisme d'action du Bioactive G45S5.

5. Activioss™

5.1. Avantages

Activioss™, substitut osseux innovant, synthétique et bioactif présente de nombreux avantages (Tableau 9 et Tableau 3).

- Antibactérien de par la libération des ions qu'il induit,
- Anti-inflammatoire grâce à la stimulation de synthèse de médiateurs anti-inflammatoire,
- Cicatrisant de par sa propriété angiogénique,
- Ostéostimulateur grâce à ses ions qui vont stimuler la différenciation et la prolifération des ostéoblastes : principaux acteurs de la régénération osseuse,
- Ostéoconducteur grâce à ses espaces inter-granulaires de façon à être un support à la régénération osseuse,
- Excellente bioactivité qui se rapproche de la bioactivité de l'os humain autologue,
- Naturellement résorbable et proportionnellement à l'os néoformé,
- Synthétique afin de garantir une fiabilité, une quantité non limitée et une sécurité d'emploi,
- Excellente biocompatibilité : ses produits de dégradation sont des minéraux naturellement présents dans le corps humain et très bien tolérés,
- Facile d'utilisation grâce à son hydrophilie qui permet une excellente cohésion avec les fluides hydrophiles et donc une implantation facilitée,
- Disponible en 3 granulométries et conditionnés sous forme de cupule prête à l'emploi pour faciliter sa mise en œuvre.

Le substitut osseux Activioss™ est composé à 100% de Bioactive G45S5.



Biomatériau	Avantages	Inconvénients
Autogreffe	<ul style="list-style-type: none"> ■ Excellente biocompatibilité ■ Très bonne ostéointégration ■ Pouvoir ostéostimulateur ■ Greffe osseuse bioactive (présence naturelle de facteurs de croissance) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 interventions simultanées ■ 2 sites possibles d'infection ■ Allongement du temps opératoire ■ Anesthésie générale ■ Douleurs postopératoires sur site sain de prélèvement ■ Quantité de greffon limitée ■ Techniques accessibles à des praticiens spécialisés
Allogreffe	<ul style="list-style-type: none"> ■ Greffon d'origine humain qui facilite la biocompatibilité ■ Bonne ostéoconduction 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Transmission possible de pathologies bactériennes ou virales (Clostridium cadaveris) ■ Réactions immunitaires, inflammatoires et douleurs possibles ■ Coût des greffons ■ Non résorbable ■ Quantité de greffon limitée
Demineralized Bone Matrix (DBM)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Greffon disponible en quantité non limitée ■ Bonne ostéoconduction ■ Bioactif ■ Bonne ostéointégration 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Transmission possible de pathologies bactériennes ou virales (Clostridium cadaveris) ■ Réactions immunitaires, inflammatoires et douleurs possibles ■ Coût des greffons ■ Non résorbable
Xéno greffe	<ul style="list-style-type: none"> ■ Greffon disponible en quantité non limitée, ■ Structure poreuse facilitant l'ostéoconduction 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Risques immunologiques majeurs ■ Réactions immunitaires, inflammatoires et douleurs possibles ■ Résorption très limitée ■ Inerte, bioactivité inexistante ■ Non résorbable ■ Hydrophilie très limitée ■ Cohésivité très limitée
Hydroxyapatite	<ul style="list-style-type: none"> ■ Structure poreuse facilitant l'ostéoconduction 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Inerte, bioactivité inexistante
Hydroxyapatite Synthétique : $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	<ul style="list-style-type: none"> ■ l'ostéoconduction ■ Greffon disponible en quantité non limité 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas d'ostéostimulation, ■ Pas de résorption ■ Propriétés notamment mécanique de l'os ne sont pas retrouvées ■ Hydrophilie très limitée
Phosphate tricalcique : $Ca_3(PO_4)_2$	<ul style="list-style-type: none"> ■ Structure poreuse facilitant l'ostéoconduction ■ Greffon disponible en quantité non limitée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pas d'ostéostimulation ■ Résorption trop rapide ■ Inerte, bioactivité inexistante ■ Risque de non maintien du volume osseux ■ Hydrophilie très limitée
Bioactive G45S5	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bioactif : Ostéostimulateur et ostéoconducteur, ■ Ostéointégré en 4 mois ■ Très bonne biocompatibilité ■ Proportionnellement résorbable à l'os néoformé ■ Aucune transmission d'agent pathogène ■ Antibactérien, Anti-inflammatoire, ■ Cicatrisant ■ Facilité d'utilisation grâce à l'hydrophilie qui entraîne une cohésivité optimale ■ Greffon disponible en quantité non limitée 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Forme galénique limitée aux granules ■ Processus de fabrication complexe et très spécialisé : innovation technologique

Tableau 3 : Principaux avantages et inconvénients des biomatériaux de régénération osseuse.

5.2. Indications

Le substitut osseux synthétique et bioactif Activioss™ est indiqué dans le comblement temporaire d'un défaut d'origine traumatique, pathologique ou chirurgical dans l'attente de la régénération de l'os :

- Augmentation de la crête osseuse (chirurgie pré- et péri-implantaire),
- Epaissement du plancher sinusien (sinus Lift ou Sinus Summer),
- Lésions parodontales infra-osseuses,
- Comblement de lésions osseuses types kystes ou granulomes dentaires,
- Maintien du volume dans les sites d'extraction.

INDICATIONS								
	Prévention à la rétraction de la crête osseuse en zone esthétique	Prévention à la rétraction de la crête osseuse en zone postérieure	Chirurgie péri-implantaire	Élévation du plancher sinusien	Augmentation verticale	Augmentation horizontale	Comblement de lésions kystiques	Lésions parodontales
ACT-GS0.5 Taille des granules : 0,04 - 0,5mm Volume : 0,5cc								✓
ACT-GS1.0 Taille des granules : 0,04 - 0,5mm Volume : 1,0cc								✓
ACT-GM0.5 Taille des granules : 0,5 - 1,0mm Volume : 0,5cc	✓	✓	✓				✓	
ACT-GM1.0 Taille des granules : 0,5 - 1,0mm Volume : 1,0cc		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
ACT-GL1.0 Taille des granules : 1,0 - 3,0mm Volume : 1,0cc		✓		✓	✓	✓		

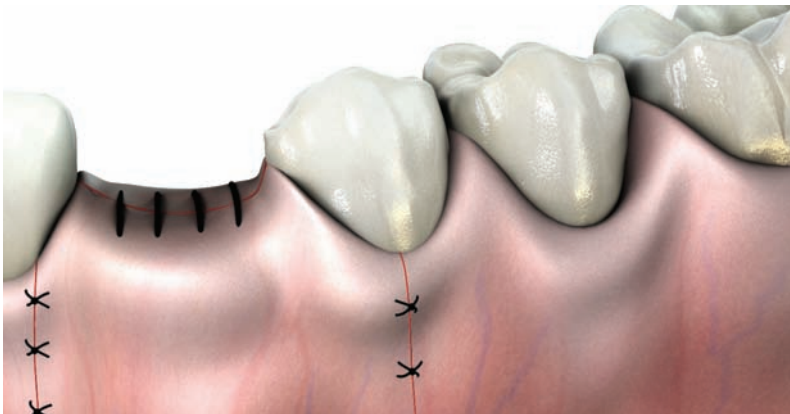
Tableau 4 : Guide d'indications.

Attention : Activioss™ ne doit pas être utilisé dans les applications avec mise en charge immédiate. Il est préférable d'attendre 5 à 6 mois post-opératoire avant toute mise en charge mécanique. La mise en charge immédiate d'un implant lors de la pose du substitut Activioss™ est de la responsabilité du chirurgien.

Activioss™ est conditionné sous double blister stérile, prêt à l'emploi. La date de péremption est de 5 ans après stérilisation du produit.

5.3. Pose du matériau

Après avoir préparé le site du défaut osseux à combler selon les procédures usuelles de chirurgie :



1. Activioss™ doit être humidifié : il peut être mélangé avec du sérum physiologique, du sang, du PRF (Plasma Riche en Fibrine) et/ou de l'os autologue.

2. Afin de permettre une meilleure vascularisation du site, aviver les parois osseuses corticales receveuses.

3. Introduire le substitut à l'aide d'une spatule dans le défaut osseux, il doit être comblé à l'excès et légèrement tassé.

Le chirurgien suivra par la suite les procédures post-opératoires usuelles de traitement et de réhabilitation associées aux greffes osseuses.

Pour toute information complémentaire, se reporter à la notice d'utilisation.

Figure 14 : Préparation et pose du biomatériau Activioss™.

6. Etudes in-vitro

6.1. Généralités

The Story of Bioglass.

Auteur: Hench L. - Publication : J Mater Sci : Mater Med (2006) ; 15 : 967-978

Historiquement, la fonction des biomatériaux étaient de remplacer les tissus malades ou endommagés. La première génération des biomatériaux était la plus inerte possible pour ainsi minimiser la formation de tissu cicatriciel à l'interface avec le tissu hôte. Les verres bioactifs ont été découverts en 1969 et apportèrent pour la première fois une alternative : des liens à l'interface implant/tissu hôte, seconde génération de biomatériaux. La régénération et la réparation tissulaire sont basées sur les propriétés d'activation génétique, principe de la troisième génération de biomatériaux. Le Bioactive G45S5 forme une accroche biologique avec l'os, interface mécaniquement forte qui apporte une utilité clinique. Les verres bioactifs qui sont utilisés pour le remplacement ou la régénération tissulaire ont la capacité de créer une libération ionique contrôlée

qui est proportionnelle aux modifications cellulaires qui ont lieu dans le défaut osseux. Si le taux de dissolution est trop important, la concentration ionique est trop importante pour avoir un effet réel sur la régénération osseuse; si le taux est trop faible, les concentrations sont trop basses pour stimuler la prolifération et la différenciation.

Pour que le nouvel os se forme, il est essentiel que les cellules osseuses entrent en mitose. Quelques heures après l'exposition des ostéoblastes aux ions du Bioactive G45S5, plusieurs familles de gènes sont activés comme les gènes codants pour des facteurs de transcription nucléaires, les facteurs de croissance (particulièrement IGF-II qui est le facteur de croissance le plus abondant dans l'os).

Bioceramics.

Auteur: Hench L. - Publication: J Am Ceram Soc (1998); 81: 1705-172

Les céramiques utilisées pour la reconstruction de parties malades ou endommagés du système musculo-squelettique peuvent être inertes (alumine et zirconium), résorbables (phosphate tricalcique), bioactives (Bioactive G45S5) ou poreuses (hydroxyapatite). La densité osseuse diminue car les ostéoclastes deviennent progressivement moins productifs dans la réparation des micro-fractures. Une faible densité osseuse détériore la résistance des os poreux appelés os trabéculaire. La survie d'une biocéramique nécessite la formation d'une interface stable avec le tissu vivant. Pour les biomatériaux presque inertes, l'interface n'est pas chimiquement ou biologiquement liée donc il existe des micromouvements et la formation

progressive de capsules fibreuses dans les tissus durs et mous. Les verres bioactifs s'attachent directement sur l'os par une fixation biologique (fixation bioactive). La liaison implique 12 étapes réactionnelles. Les 5 premières étapes ont lieu rapidement à la surface du verre bioactif grâce aux échanges ioniques avec les fluides biologiques et la formation d'une couche minérale riche en silice. La réaction de surface conduit à l'adsorption biochimique des facteurs de croissance et à des réactions cellulaires synchronisées qui conduisent rapidement à la formation d'un nouvel os.

6.2. Mode d'action

Historic and current strategies in bone tissue engineering : Do we have a hope in Hench ?

Auteurs: Gentleman E, Polak J. - Publication: J Mater Sci: Mater Med (2006) 17: 1029-1035

La Tissue Engineering and Regenerative Medicine Centre (TERM) a découvert que la dissolution du Bioactive G45S5 a des propriétés de stimulation ostéoblastiques. Il est dit que ces verres bioactifs ostéostimulateurs seraient des substituts osseux idéaux pour la réparation osseuse et la

différenciation cellulaire grâce à la libération de ses ions solubles. Les ions eux-mêmes stimulent la prolifération et la régulation positive d'un nombre de gènes et par conséquent les facteurs de croissance osseux.

Differentiation of fetal osteoblasts and formation of mineralized bone nodules by 45S5 Bioglass conditioned medium in the absence of osteogenic supplements.

Auteurs: Tsigkou O, Jones J, Polak J, Stevens M. - Publication : Biomaterials 30 (2009) 3542-3550

Cette étude démontre que les produits de dissolution du Bioactive G45S5 créent un environnement extracellulaire capable de stimuler l'expression phénotypique des ostéoblastes et de créer une matrice extracellulaire de dépôt et de minéralisation. Le profil d'expression

génétique des protéines extracellulaires indique que BGCM/15 et BGCM/20 (deux solutions de différentes concentrations en silicium) induisent la différenciation ostéoblastique et la matrice extracellulaire.

Gene activation by bioactive glasses.

Auteurs: Jell G, Stevens M. - Publication : J Mater Sci : Mater Med (2006) 17 : 997-1002

Il a été démontré que les verres bioactifs activent un grand nombre de gènes impliqués dans la synthèse osseuse, la formation cartilagineuse et la réparation d'un défaut osseux. L'expression génétique est déterminée par 4 mécanismes principaux : les réactions de surfaces,

la topographie, le taux et le type d'ions libérés. Il a été suggéré précédemment que la présence d'ions phosphate est vital pour les ostéoblastes pour former une matrice extracellulaire

Genetic design of bioactive glass.

Auteurs: Hench L. - Publication: J Europ Ceram Soc 29 (2009) 1257-1265

Les mécanismes biologiques et moléculaires impliqués dans le mécanisme d'action du verre bioactif est maintenant compris avec suffisamment de recul que les résultats peuvent être utilisés dans le développement d'une nouvelle génération de biomatériaux utilisés dans la régénération tissulaire et l'ingénierie des tissus. La réponse bioactive est sous contrôle génétique. Les verres bioactifs qui sont ostéostimulateurs augmentent l'ostéogénèse grâce à un contrôle direct des gènes qui régulent l'induction et la différenciation d'une cellule

souche en ostéoblaste. C'est l'ostéostimulation. Les cellules qui ne sont pas capables de former un nouvel os sont éliminées de la population cellulaire. La conséquence biologique du contrôle génétique du cycle cellulaire des progéniteurs ostéoblastiques est une rapide prolifération et différenciation des ostéoblastes. La conséquence clinique est un comblement rapide du défaut osseux avec un os régénéré qui est structurellement et mécaniquement identique à un os normal.

Ionic Products of Bioactive Glass Dissolution Increase Proliferation of Human Osteoblasts and Induce Insulin-like Growth factor II mRNA Expression and Protein Synthesis.

Auteurs: Xynos I, Edgar A, Buttery L, Hench L, Polak J. - Publication: Biochemical and Biophysical Research Communications (2000) Vol. 276, No.2

Le Bioactive G45S5 est un biomatériau ostéostimulateur qui se résorbe en relargant ses ions constitutifs en solution. Un traitement de 4 jours avec les ions constitutifs du Bioactive G45S5 en solution augmente la prolifération ostéoblastique à 155% du contrôle. Deux jours après le traitement, l'expression du facteur de croissance ostéoblastique (IGF-II : insulin-like growth factor II) était augmenté de 290%. De plus, la concentration en IGF-II était augmentée de 168% dans le

milieu environnant. Les niveaux d'expression d'IGFBP-3 (un transporteur de l'IGF-II), de la metalloproteinase-2 et de la cathepsine-D étaient augmentés de 200, 340 et 310% respectivement. La metalloprotéinase-2 et la cathepsine-D sont des protéases qui clivent IGF-II de son transporteur protéique. Il en résulte la libération de l'IGF-II sous forme active. L'effet stimulant des ions issus de la dissolution du Bioactive G45S5 sur la prolifération ostéoblastique pourrait être réalisé par l'IGF-II.

Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation in vitro: implications and applications for bone tissue engineering.

Auteurs: Xynos I, Hukkanen M, Batten J, Buttery L, Hench L, Polak J. Publication: Calcif Tissue Int (2006) 67: 321-329

Un nombre d'études précédentes ont montré que les verres bioactifs peuvent promouvoir la prolifération et préviennent la de-différenciation des ostoblastes in vitro. De plus, il est suggéré que le verre bioactif augmente la synthèse osseuse au niveau des sites d'implantation in vivo. Cette étude

confirme la réactivité de surface du Bioactive G45S5 qui est à l'origine du caractère ostéostimulateur du biomatériau in vivo. En outre, les variations de pH causées par la libération d'ions basiques minimisent les dommages cellulaires pH dépendant.

Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone graft in augmentation of bone defect healing.

Auteurs: Virolainen P, Heikkila J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro H.
Publication : J Biomed Mater Res (1997) 35 : 9-17

Cette étude confirme que la surface du verre bioactif n'est pas seulement ostéoconductive mais également ostéostimulatrice dans la promotion de la migration, réplication et différenciation de cellules ostéogéniques et dans la formation de la matrice osseuse. Les résultats montrent que la rapidité de comblement était plus importante lors de l'utilisation de verre bioactif. Les défauts comblés avec de l'os autologue ont démontrés les plus forts taux de TGF- β 1 et de collagène de type I pendant les deux premières semaines alors que les défauts comblés avec du verre bioactif avaient

une expression biphasique des mêmes gènes. La formation spontanée de nouvel os dans les défauts non comblés était également caractérisée par une expression biphasique du collagène de type I. A 8 semaines, environ 70% de la surface du verre bioactif présentait un contact direct avec le nouvel os. La surface ostéoconductive du verre bioactif était liée de manière significative à l'os en synthèse mais n'atteignait pas les mêmes capacités que l'os autologue dans la promotion de l'ostéogénèse.

6.3. Etudes comparatives

Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of Bioglass, A-W glass-ceramic, and hydroxyapatite.

Auteurs: Oonishi H, Hench L, Wilson J, Sugihara F, Tsuji E, Matsuura M, Kin S, Yamamoto T, Mizokawa S.
Publication: J Biomed Mater Res (2000) 51: 37-46

L'hypothèse que le verre bioactif augmente d'avantage le taux de prolifération osseuse par rapport à l'hydroxyapatite synthétique et les céramiques a été testée dans cette étude. Du Bioactive G45S5, de l'hydroxyapatite synthétique et de la céramique A-W ont été implanté dans des défauts de 6mm de diamètres des condyles fémoraux de lapins adultes. La vitesse de croissance osseuse a été mesurée par imagerie. Le Bioactive G45S5 a régénéré de l'os plus rapidement que les deux autres

substituts testés. Plus tard, le Bioactive G45S5 a été résorbé plus rapidement que la céramique A-W. L'hydroxyapatite synthétique n'était pas résorbé du tout. Le processus de résorption est lié à la dissolution des particules dans la solution. Il a été conclu que la vitesse de synthèse osseuse est corrélée à la vitesse de dissolution du silicium quand les particules se résorbent.

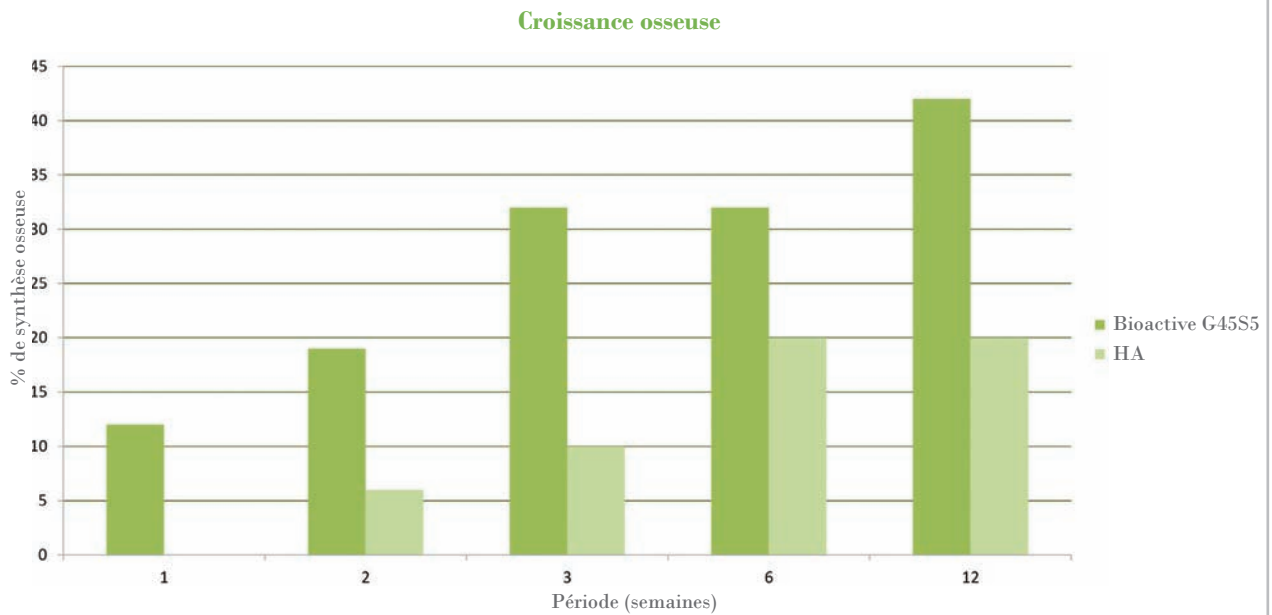


Figure 15 : Comparaison quantitative du pourcentage de synthèse osseuse dans les défauts osseux entre 1 et 12 semaines lors de l'utilisation du Bioactive G45S5 et de l'hydroxyapatite.

Particulate Bioglass Compared With Hydroxyapatite as a Bone Graft Substitute.

Auteurs : Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, Iwaki H, Hench L, Wilson J. - Publication: Clin Ortho (1997)

Les céramiques comme l'hydroxyapatite sont utilisées en clinique dans diverses situations dans lesquelles l'augmentation et la restauration osseuse sont requises. Dans cette étude, le verre bioactif est comparé à l'hydroxyapatite dans des modèles animaux afin de découvrir si les deux désavantages majeurs de l'hydroxyapatite peuvent être éliminés, qui sont la difficulté de placer et de retenir les particules dans le défaut et la durée nécessaire avant que la restauration complète soit atteinte.

Le bioactif G45S est facile à manipuler et hémostatique. Il permet la restauration de l'os en 2 semaines au lieu des 12 semaines nécessaires avec l'hydroxyapatite pour arriver au même résultat. Le bioactif G45S se résorbe pour activer la synthèse de l'os donc tous les problèmes associés à la production d'un composite os et biomatériau sont évités car l'os est restauré en totalité. Dans toutes les procédures qui demandent une augmentation osseuse, la réponse rapide du bioactif G45S est un important avantage clinique.

Pourcentage de pénétration du nouvel os dans le défaut osseux

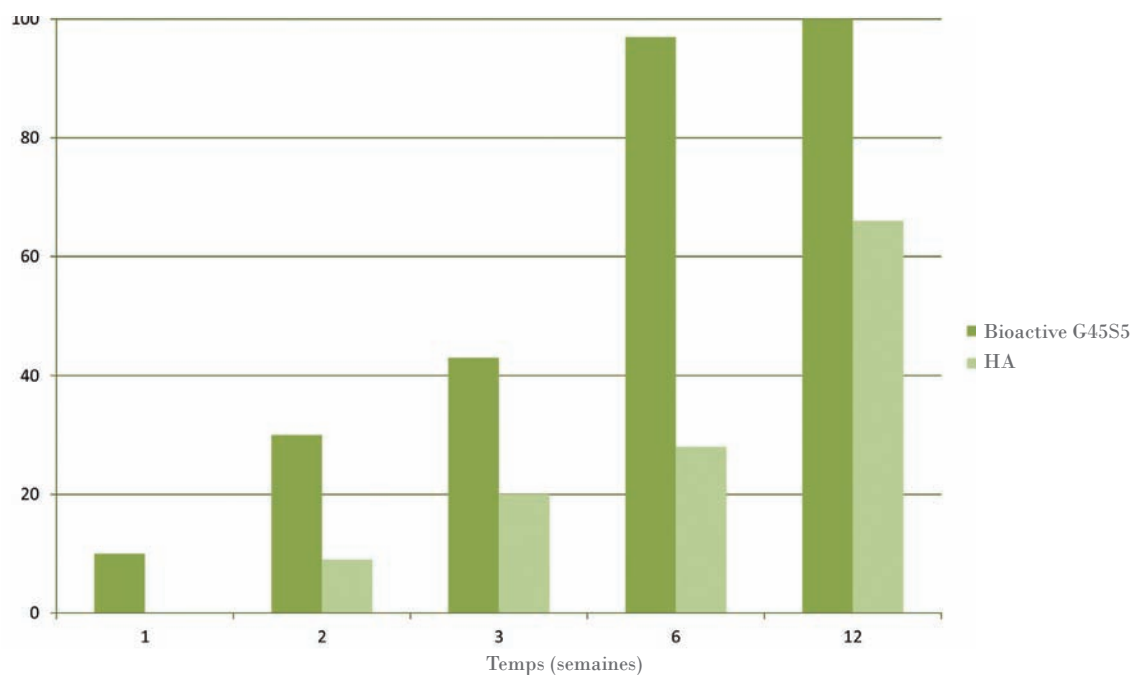


Figure 16 : Comparaison du pourcentage de pénétration osseuse entre l'hydroxyapatite et le Bioactif G45S5

Comparison of Bioactive Glasses with Bio-Oss.

Auteurs : Eschbach EJ, Montford MJ, Wheeler DL

Publication : 45th Annual Meeting of the Orthopedic Research Society 1999

Cette étude a pour but de comparer les verres bioactifs et le produit Bio-Oss. Les résultats montrent qu'à 4 semaines, les sites comblés sont plus denses que l'os normal, reflétant la présence du biomatériau. Tandis qu'à 12 semaines, le verre bioactif était presque totalement résorbé et remplacé par un os normal (propriétés mécaniques

similaires à l'os), le produit Bio-Oss ne s'était pas résorbé dans le défaut. De plus, les études histologiques ont montré que la formation du nouvel os était clairement visible autour de chaque particule de verre bioactif.

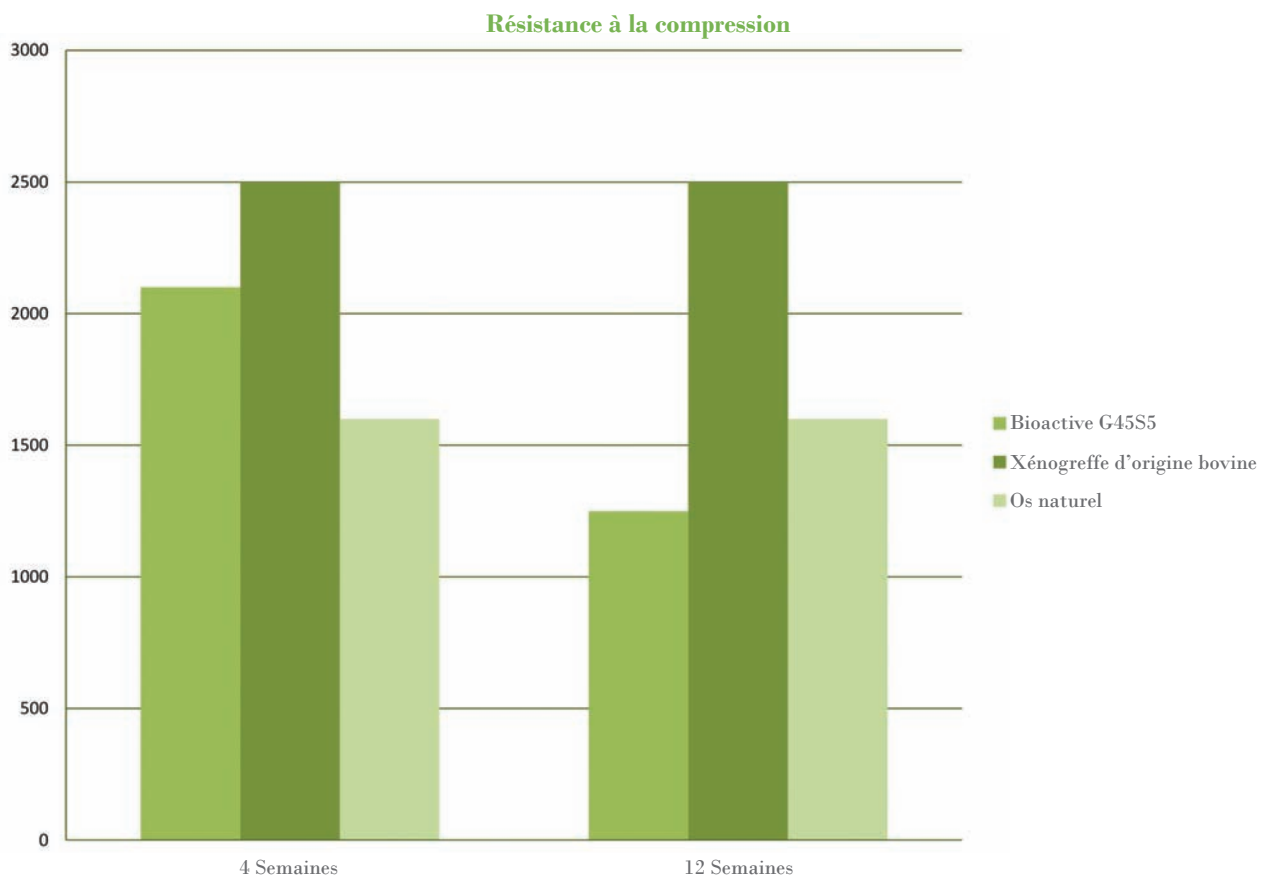


Figure 17 : Comparaison de la résistance à la compression de trois substituts osseux. La résistance du Bioactive G45S5 diminue au cours du temps car il est remplacé par de l'os néoformé. La résistance de Bio-Oss n'est pas modifiée car il ne se résorbe pas et n'induit pas encore d'ostéogénèse.

6.4. Effet antibactérien

Antibacterial activity of particulate Bioglass against supra- and subgingival bacteria.

Auteurs: Allan I, Newman H, Wilson M. - Publication : Biomaterials 22 (2001) 1683-1687

Le but de cette étude était de déterminer quel est le mécanisme d'action de l'effet antibactérien exercé sur plusieurs bactéries de la flore buccale. La viabilité de toutes les bactéries a été réduite après exposition au Bioactive G45S5 dans tous les milieux après 1h. L'effet antibactérien était

augmenté après 3h. Le Bioactive G45S5 exerce son effet antibactérien sur certaines bactéries orales probablement par l'intermédiaire des réactions alcalines à sa surface. Par conséquent, la colonisation bactérienne de sa surface pourrait être réduite in vivo.

Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria.

Auteurs: Munnukka E, Lepparanta O, Korkeamaki M, Vaahtio M, Peltola T, Zhang D, Hupa L, Ylanen H, Salonen J, Viljanen M, Eerola E. - Publication: J Mater Sci: Mater Med (2008) 19(1):27-32

Cette étude montre que les verres bioactifs ont un effet bactéricide sur un large panel de bactéries aérobies cliniquement importantes. Les verres bioactifs affectent à la fois les bactéries gram positif et négatif et les résultats sont dépendants des espèces bactériennes. La concentration du verre

bioactif et la durée d'exposition ont un effet sur l'effet antibactérien. Cet effet est également très dépendant de la quantité et de l'état de viabilité des bactéries inoculées.

Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro.

Auteurs: Lepparanta O, Vaahtio M, Peltola T, Zhang Di, Hupa L, Ylanen H, Salonen J, Viljanen M, Eerola E. Publication : J Mater Sci : Mater Med (2008) 19(2):547-51

L'effet antibactérien des verres bioactifs varie selon les espèces bactériennes mais aucune différence n'est observée entre les bactéries gram positif et négatif. En général, l'effet antibactérien était plus faible dans des conditions anaérobies que dans des conditions aérobies. Le mécanisme de

l'action antibactérienne est probablement basé sur une combinaison de différents facteurs comme l'augmentation du pH et la pression osmotique causées par la dissolution du verre bioactif qui libère des ions.

Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses.

Auteurs: Zhang D, Lepparanta O, Munukka E, Ylanen H, Viljanen M, Eerola E, Hupa M, Hupa L.
Publication: J Biomed Mater Res A. (2010) 93(2):475-83

Les verres bioactifs (à concentration minimale de 50mg/mL) ont montré un fort effet antibactérien sur une large sélection de bactéries aérobies. L'effet antibactérien dépend de la composition du verre bioactif et des espèces bactériennes. L'effet antibactérien est principalement corrélé à l'augmentation du pH dans la solution et à la

concentration en ions alcalins. Les modifications des concentrations en Si, Ca, Mg, P et B n'ont pas montré de différence significative sur la propriété antibactérienne. Plus le verre bioactif se résorbe, plus l'augmentation locale du pH sera importante et plus la concentration en ions alcalins va augmenter ce qui induira un meilleur effet antibactérien.

Factors Controlling Antibacterial Properties of Bioactive Glasses.

Auteurs: Zhang D, Munukka E, Hupa L, Ylanen H, Viljanen M, Hupa M.
Publication: Key Engineering Materials Vols. 330-332 (2007) 173-176

L'activité antibactérienne des verres bioactifs a montré une bonne corrélation avec les modifications du pH de la solution. Une corrélation entre la concentration ionique et l'effet antibactérien n'a pas

été démontrée. Les résultats ont suggéré que l'effet antibactérien contre les microorganismes testés est principalement dépendant de l'augmentation du pH de la solution.

7. Etudes in-vivo

7.1. Comblement des défauts osseux parodontaux

Clinical Evaluation of Bioactive Glass in the Treatment of Peridental Osseous Defects in Humans.

Auteurs: Lovelace TB, Melloning JT, Meffert RM, Jones AA, Nummikoski PV, Cochran DL.
Publication: J Periodontol (1998) 69 (9): 1027-35

Le but de cette étude est de comparer l'utilisation du verre bioactif au DFDBA (demineralized freeze-dried bone allograft) dans le traitement des défauts parodontaux humains. Les résultats indiquent que les profondeurs de sondage ont été réduites de 3.07 ± 0.80 mm avec le verre bioactif et de 2.60 ± 1.40 mm avec le DFDBA. Les sites comblés avec le verre bioactif ont un gain d'attachement de 2.27 ± 0.88 mm alors que les sites comblés avec le DFDBA ont un gain de 1.93 ± 1.33 mm. Les sites

comblés avec du verre bioactif ont montré sur résorption crestale de 0.53 ± 0.64 mm et un comblement osseux de 2.73 mm. Le DFDBA a montré des résultats de 0.80 ± 0.56 mm dans le premier cas et de 2.80 mm dans le deuxième cas. L'utilisation de verre bioactif a résulté en un comblement osseux de 61.8% et une résolution du défaut de 73.33% et le DFDBA a montré des résultats similaires avec 62.5% et 80.87%. Les deux traitements apportent des améliorations dans les tissus

durs et mous en comparaison au contrôle ($P \leq 0.0001$). Aucune différence statistique n'a été observée mais des études avec des plus grands groupes d'individus testés révèlent des différences.

Cette étude suggère que le verre bioactif est capable de produire des résultats dans une courte période (6 mois) de même type que les DFDBA lors de l'utilisation dans les défauts intra-osseux parodontaux modérés.

Mesures (6 mois)	Bioactive G45S5	Allograft
Pourcentage de défaut osseux comblé	61,8	62,5
Profondeur de sondage (mm)	$3,07 \pm 0,80$	$2,60 \pm 1,40$
Gain du niveau d'attachement (mm)	$2,27 \pm 0,88$	$1,93 \pm 1,33$

Tableau 5 : Comparaison du Bioactive G45S5 et de l'allogreffe.

Comparison of Bioactive Glass Synthetic Bone graft particles and Open Debridement in the Treatment of Human periodontal defects.

Auteurs : Froum SJ, Weinberg MA, Tarnow D. - Publication : J Periodontol (1998) 96 (6) : 698-709

Le but de cette étude est de comparer la réponse restauratrice du verre bioactif et le débridement ouvert dans le traitement des défauts osseux parodontaux. A l'évaluation de 12 mois, une amélioration significative de la réduction de la profondeur de sondage a été noté dans le groupe du verre bioactif comparé au contrôle (4.26mm contre 3.44mm, P=0.028). Le

gain d'attachement clinique a été significativement augmenté (P=0.0004) dans le groupe du verre bioactif (2.96mm) en comparaison aux sites de contrôles (1.54mm). Il existe significativement moins de récession gingivale dans le site du verre bioactif (1.29mm) comparé aux sites de contrôles (1.87mm). Le comblement du défaut osseux était significativement meilleur

pour le verre bioactif (3.28mm) en comparaison du site de contrôle (1.45mm). La réduction de la profondeur du défaut était meilleure pour le verre bioactif (4.36mm) que pour le contrôle (3.15mm). En conclusion, le verre bioactif montre une amélioration significative des paramètres cliniques par rapport au débridement ouvert.

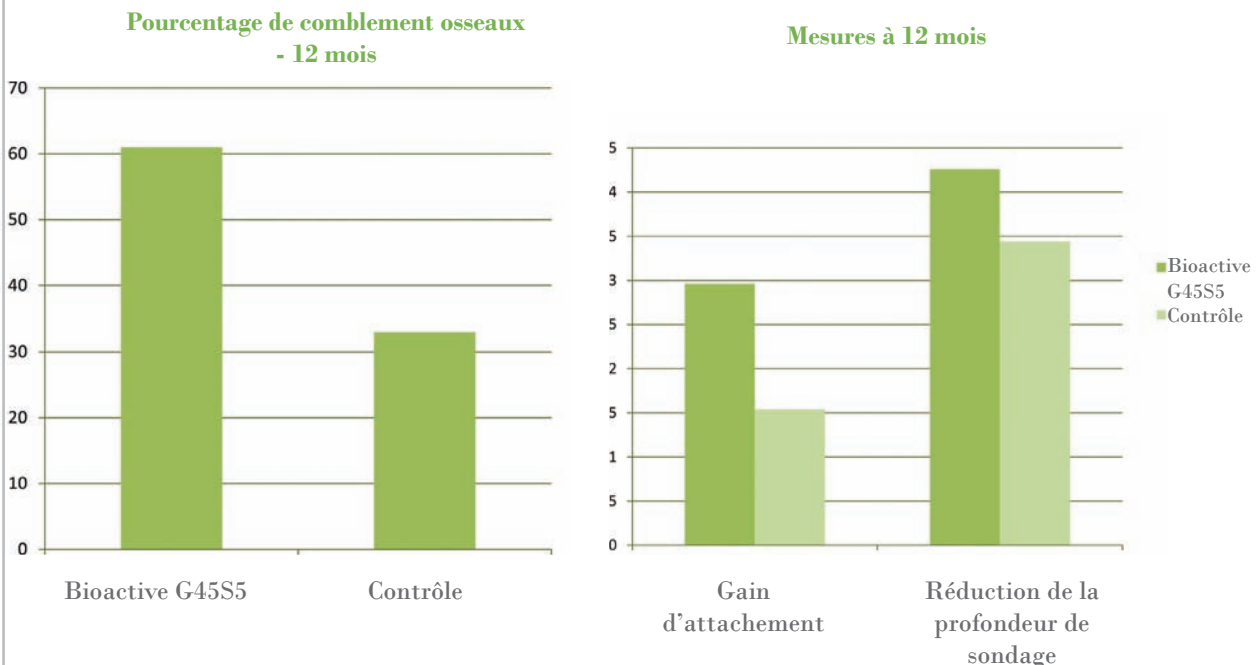


Figure 18 : Efficacité du Bioactive G45S5 dans le débridement ouvert.

Bioabsorbable Membrane and Bioactive glass in the Treatment of Intrabony Defects in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis: Results of a 5-year Clinical and Radiological Study.

Auteurs: Mengel R, Schreiber D, Flores-de-Jacoby L. - Publication : J Periodontol (2006) 77 (10) : 1781-7

Une amélioration significative des paramètres préopératoires de la profondeur de sondage (PS) et du niveau clinique d'attachement (NCA) ont été mesurés après 5 ans avec des biomatériaux de

régénération (membrane résorbable et un verre bioactif). Radiologiquement, les défauts étaient significativement plus comblés dans le groupe des verres bioactifs.

	<i>Bioactive G45S5 + Membrane</i>	<i>Bioactive G45S5</i>
Profondeur de sondage (mm)	4 ± 2,1	3,8 ± 1,9
Niveau clinique d'attachement (mm)	3,4 ± 2,3	2,8 ± 1,9
Récession gingivale (mm)	0,6 ± 1,5	1 ± 1,4
Comblement osseux (%)	57,2 ± 33,5	50,5 ± 22,8

Tableau 6 : Efficacité du Bioactive G45S5 dans le traitement de défauts osseux.

Bioactive glass and Bioabsorbable membrane with Doxycycline for Periodontal Defects.

Auteurs: Al-Ghamdi A, Andreana S, Ciancio S, Shilby O. - Publication: IADR Conference (2004)

Le but de cette étude est de comparer cliniquement les granules de verre bioactif avec une membrane résorbable imprégné de doxycycline (ATRISORB-D®), le verre bioactif seul et le débridement ouvert dans les défauts osseux parodontaux. Toutes les modalités de traitement résultent en une augmentation significative du niveau d'attachement clinique (NAC) et de la profondeur de sondage (PS). Une augmentation significative du NAC et une réduction du PS ont été démontré dans le groupe (VR/MB) en comparaison au groupe VB (P=0.023, P=0.011) et dans le groupe VB en comparaison au groupe DO (P=0.034, P=0.03) dans les examinations de 3 et 6 mois. Les modifications par rapport au contrôle en PS et

NAC pour l'DO, VB et VB/MB sont respectivement (2.88±0.41, 1.88±0.98), (3.88±0.98, 3±0.86), and (5.25±0.79, 4.25±1.1).

La membrane résorbable avec la doxycycline appliquée sur le verre bioactif a montré une amélioration significative des paramètres cliniques en comparaison au verre bioactif seul dans le traitement des défauts parodontaux. Les deux procédures ont montré une amélioration clinique significative en comparaison au débridement ouvert.

Le verre bioactif avec ou sans membrane montre une réduction significative de la profondeur de sondage et du niveau d'attachement clinique.

7.2. Soulèvement du plancher sinusal

Histological observations on biopsies harvested following sinus floor elevation using a bioactive glass material of narrow size range.

Auteurs: Tadjoedin ES, de Lange GL, Holzmann PJ, Kulper L, Burger EH.
Publication : Clin Oral Implants Res (2000) 11(4):334-44

Les études histomorphométriques montrent que dans les comblements des sites de contrôles, l'os trabéculaire était présent après 4 mois comprenant environ 41% du volume tissulaire. Cet os contenait des osteocytes viables, était de structure lamellaire mature et montrait une apparence histologique mature. Le volume osseux continuait à augmenter lentement (42% à 5 mois, 44% à 6 mois et 45% à 16 mois). Le volume du comblement aux sites expérimentaux consistait à 4 mois à 28% d'os compact et d'os lamellaire ; et 35% à 5 mois, 38% à 6 mois quand principalement de l'os lamellaire était trouvé. A 16 mois, un os lamellaire de volume de 45% était trouvé. Les particules de verre bioactif se transformaient et à 4 mois étaient petit à petit remplies par du tissu osseux. Toutes les particules de verre bioactifs avaient disparues par résorption à 16 mois et étaient remplacées par du tissu osseux. Les paramètres de synthèse osseuse (% de surface

ostéoïde, % de résorption à la surface) indiquaient que le remodelage osseux était très actif pendant plus de 6 mois malgré l'apparence histologique mature du tissu osseux. A partir de ces observations histologiques, ils concluent qu'une mixture d'os autologue et de verre bioactif (1 :1) semble est une alternative d'avenir à l'os autologue seule quand de faible quantité d'os autologue sont disponibles pour une augmentation du sinus.

	Sites de Contrôle	Bioactive G45S5
5 mois	35 %	42 %
6 mois	38 %	44 %
16 mois	45 %	45 %

Tableau 7 : Pourcentage d'os trabéculaire formé.

Evaluation of Bioactive Glass as a Bone Graft Extender in Sinus Elevation Surgeries.

Auteurs: Shapoff C, Katta S.
Publication: International Journal of Oral Implant and Clinical Res (2010) 1 (3):155-162

Cette étude a évalué histologiquement et radiographiquement les opérations d'élévation du sinus en utilisant un verre bioactif en combinaison à l'os autologue ou au FDB (freeze dried bone). Tous les implants étaient ostéointégrés et restaurés avec succès. Le gain d'os moyen à 6 mois était de 5.6 mm pour le verre bioactif et l'os autologue et

de 7.4 mm avec le verre bioactif et le FDB sans aucune autre différence. Le verre bioactif en addition de ses propriétés régénératives, démontre d'excellente propriété de maniabilité, des propriétés ostéostimulatrices et peut être utilisé en tant que substitut osseux pour les opérations d'élévation du plancher du sinus.

6 mois	Taille Moyenne Osseuse		
	Pré-opératoire	Post-opératoire	Gain
Os autologue + Bioactive G45S5 (mm)	6,5	12,1	5,6
Freeze Dried Bone + Bioactive G45S5 (mm)	4,5	12,0	7,5

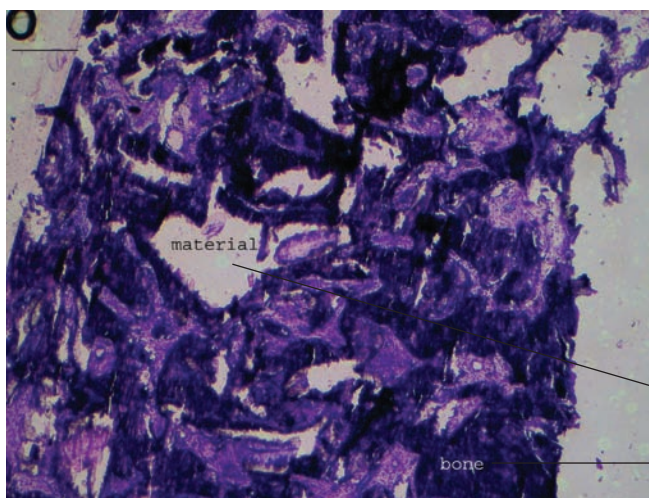
Tableau 8 : Efficacité du Bioactive G45S5 dans l'épaississement du plancher sinusal.

7.3. Etude histologique

Implantation de différents matériaux de comblement osseux chez le lapin.

Auteur : Laboratoire du LEMI, Technopole Bordeaux-Montesquieu - 12 juin 2009

Cette étude a été réalisée sur des lapins et a permis de mettre en évidence l'implantation et l'efficacité d'Activioss™ grâce à des coupes histologiques.

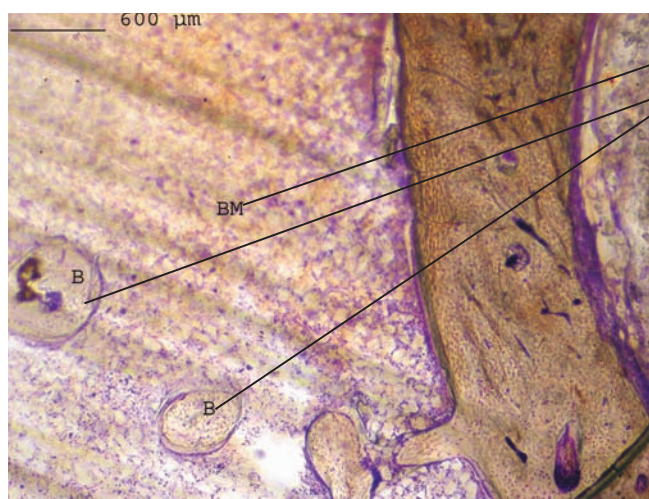


Les granules d'Activioss™ sont sous forme particulaire. On observe la présence de nombreuses cellules monocytaires dans le tissu conjonctif lâche existant entre les zones ossifiées exclusivement à la surface des particules (bleu sombre). 4 semaines après l'implantation, Activioss™ est présent sous forme de microparticules, avec la présence de cellules souches dans le tissu conjonctif et de zones ossifiées à la surface des granules.

Matériau résiduel

Os

Figure 19 : Coupe histologique dans la zone d'implantation d'Activioss™ à 4 semaines.



Os néoformé

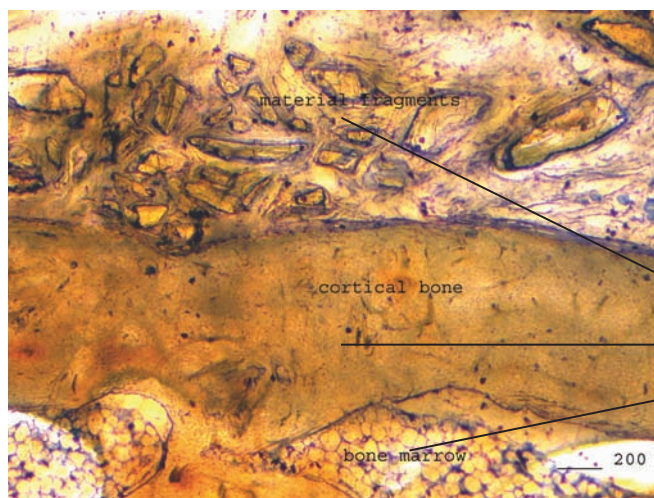
Particules de biomatériau

Du point de vue histologique, on observe un aspect bioactif c'est-à-dire que l'environnement du défaut osseux passe par des stades successifs :

1. D'invasion par des cellules monocytaires,
2. Par un tissu conjonctif lâche,
3. Différenciation et prolifération d'ostéoblastes à la surface du matériau,
4. Ces stades sont suivis par une dégradation du matériau plus ou moins longue et son remplacement par de l'os mature.

Figure 20 : Coupe Histologique dans la zone d'implantation d'Activioss™ à 12 semaines.

A 12 semaines, les granules d'Activioss™ se sont dégradés rapidement et conservent leur action sur la néoformation osseuse dans la cavité médullaire. La moelle est d'aspect normal sans ossification résiduelle. Il existe quelques résidus d'implant Activioss™ sous forme granulaire dans des zones très isolées. Il faut noter que la recherche de particules de petite taille dans le tissu osseux est très difficile car elles migrent.



A l'extérieur de la corticale, des particules d'Activioss™ sont encore présentes. Elles sont incluses dans un tissu conjonctif lâche qui se densifie au contact des particules. Il y a encore quelques trabécules dans la zone d'implantation médullaire qui semblent résulter de la présence des particules.

Particules résiduelles

Os cortical

Moelle osseuse

Figure 21 : Coupe Histologique dans la zone d'implantation d'Activioss™ à 24 semaines.

A 24 semaines, Activioss™ présente les caractéristiques biologiques suivantes :

- Présent sous forme particulière et très dégradé,
- Aucune réaction contre un corps étranger à ce stade,
- Totalement intégré dans l'os pour ce qui en persiste en zone corticale.

L'étude conclue sur la considération d'Activioss™ comme un biomatériau bioactif, intervenant dans le processus d'ossification. Il est totalement intégré dans l'os à 24 semaines. Dans un premier temps, il est colonisé par des cellules monocytaires, puis par un conjonctif lâche. Des ostéoblastes se différencient et prolifèrent ensuite à leur surface à partir des cellules du tissu conjonctif formé auparavant et synthétisent une matrice osseuse immature à leur surface. Dans un quatrième temps, la matrice immature est remaniée, remplacée par un os mature, processus pendant lequel l'implant est dégradé, à une vitesse variable. Après 24 semaines, Activioss™ était très dégradé et totalement intégré dans l'os ; aucune réaction à corps étranger n'était visible aux sites d'implantation.

Utilisation clinique du matériau en verre bioactif pour le traitement de défauts osseux dentaires

Roman Borczyk, Krzysztof Mackowiak

Clinique d'implantologie et d'esthétique dentaire R. Borczyk, Katowice

RÉSUMÉ

Une perte osseuse affectant le maxillaire et la mandibule gêne la mise en place des implants et les traitements prothétiques et a une influence négative sur l'esthétique des restaurations dentaires. Actuellement, les chirurgiens dentaires utilisent divers matériaux pour la régénération osseuse. Ces matériaux aident à maintenir ou à rétablir la forme des crêtes alvéolaires. Les verres bioactifs constituent un groupe de matériaux synthétiques utilisés pour les greffes osseuses ; ils présentent des propriétés d'ostéoconduction et d'ostéostimulation. L'avantage principal des bioverres, qui les différencie des substituts osseux naturels, est l'élimination du risque de transmission de maladies infectieuses. Dans la présente étude, nous décrivons quatre cas d'application clinique de verre bioactif (Noraker). Ce biomatériau s'est révélé avoir une biocompatibilité élevée : aucune réaction à un corps étranger n'a été observée dans aucun des cas étudiés. La sécurité et la simplicité d'application du biomatériau permet l'utilisation de nouvelles procédures par les dentistes n'ayant pas d'expérience en chirurgie.

INTRODUCTION

La perte osseuse est un problème fréquent en dentaire. Une diminution du volume osseux peut résulter de la progression d'une parodontopathie ou de l'élimination de lésions pathologiques entourant les racines dentaires ; la perte osseuse est aussi une conséquence des extractions dentaires et elle est intensifiée par le port de prothèses dentaires amovibles. Une modification du volume osseux gêne les traitements par prothèses et implants.

L'utilisation des techniques d'augmentation osseuse aide à maintenir la forme et le volume initiaux des crêtes alvéolaires après extraction dentaire et élimination de lésions pathologiques. Elle empêche les déformations anatomiques inesthétiques. Des méthodes de greffe osseuse sont aussi utilisées pour la régénération des crêtes alvéolaires en cas de déficit du volume osseux avant mise en place d'implants, de bridges ou de prothèses.

MATÉRIAUX UTILISÉS POUR LA RÉGÉNÉRATION OSSEUSE

Les matériaux pour l'augmentation osseuse utilisés en dentaire sont peu nombreux : os autogène du patient (autogreffe), tissu osseux humain provenant d'une banque d'os (allogreffe), matériau à base d'os animal (xélogreffe) et substitut osseux synthétique (alloplastie). C'est la greffe d'os autogène qui donne les meilleurs résultats car elle élimine les obstacles immunologiques. Lorsqu'on utilise comme matériau de greffe de l'os autogène, il n'y a pas de réaction à un corps étranger ni de rejet de greffe. Toutefois, cette méthode n'est généralement pas acceptée par les patients car elle nécessite une intervention chirurgicale supplémentaire sur le site donneur. Elle présente comme autres inconvénients une intervention plus longue et un risque de morbidité au niveau du site donneur. Une autre limite importante de cette méthode de greffe osseuse est l'insuffisance du volume osseux prélevé [1].

L'os utilisé pour l'allogreffe provient de banques d'os autorisées qui recueillent l'os auprès de donneurs humains. Le matériau est soumis à divers procédés chimiques et physiques visant à éliminer les agents infectieux. Cependant, la procédure de stérilisation du

matériau ne permet pas d'éliminer totalement le risque d'infections virales et bactériennes. Malgré un risque extrêmement faible, des cas de transmission du VIH-1 par donneur d'allogreffe sont survenus [2]. Le procédé de préparation réduit la résistance du matériau et a une influence négative sur ses propriétés ostéogéniques. L'utilisation clinique des allogreffes est aussi limitée par le coût élevé du matériau.

Le groupe des matériaux à base d'os animal inclut l'os bovin déprotéiné (par exemple Bio-Oss [Biomateriale Geistlich], Osteograf/N [Densply Friadent]) et l'os équin (Bio-Gen [Bioteck]). Ces matériaux sont caractérisés par leur biocompatibilité élevée et leur structure ressemble à celle de l'os humain [3, 4]. Cependant, l'utilisation de xélogreffes à base d'os animal est controversée en raison du risque de transmission de matériau génétique.

Les greffes alloplastiques sont utilisées en dentaires en remplacement des substituts osseux naturels. L'avantage principal de ces matériaux synthétiques est leur sécurité d'emploi en termes de transmission de maladies infectieuses et du point de vue immunologique. Les matériaux synthétiques les plus populaires utilisés comme

substituts osseux sont les hydroxyapatites (par exemple Osteograft/D [Dentsply Friadent], Straumann Bone Ceramic [Straumann], NanoBone [Artoss]) et les verres bioactifs (BioGran [Biomet], Perioglass [NovaBone], ACTIVIOSS et GLASSBONE [Noraker]). Les verres bioactifs présentent généralement une résistance plus

élevée et des propriétés mécaniques supérieures à celles des hydroxyapatites. De plus, l'absorption du verre bioactif est meilleure, de sorte que ce matériau facilite la régénération osseuse [5, 6].

LE VERRE BIOACTIF COMME SUBSTITUT POUR GREFFE OSSEUSE

Les verres bioactifs sont un groupe de matériaux de greffe osseuse à base de silicium. Leur composition chimique est similaire à la composition minérale naturelle du tissu osseux. Le premier verre bioactif a été inventé en 1969 par Larry Hench. Le « BioGlass » (US Biomaterials) a été le premier matériau de ce type utilisé comme substitut osseux dans des applications cliniques. Il était composé de dioxyde de silicium (SiO₂), d'oxyde de sodium (Na₂O), d'oxyde de calcium (CaO) et de pentoxyde de phosphore (P₂O₅) en proportions adéquates. Depuis la mise au point du « BioGlass », des recherches intensives ont été menées sur la composition du verre bioactif afin de parvenir à des propriétés optimales et à la meilleure bioactivité. Le dioxyde de silicium est le principal composé responsable de l'activité du bioverre. Des éléments supplémentaires ont été incorporés au réseau de silicate des verres bioactifs de nouvelle génération, comme le potassium, le magnésium ou le bore, pour modifier les propriétés physiques et mécaniques du matériau [7].

L'avantage principal du verre bioactif est qu'il permet de former un lien direct avec le tissu osseux, sans formation de tissu fibreux. C'est cette propriété qui distingue les bioverres des autres matériaux de synthèse pour greffe osseuse comme les hydroxyapatites [9]. Selon sa composition, un verre bioactif peut aussi se lier aux tissus mous. Lorsque le verre bioactif est placé en contact avec des liquides organiques, un échange rapide d'ions se produit et une couche de silice hydratée se forme à la surface du matériau. Les ions Ca²⁺ et PO₄²⁻ des liquides extracellulaires se précipitent et des cristaux d'hydroxyapatite se forment. Ces cristaux sont équivalents, sur les plans chimique et structurel, à la composition minérale de l'os. La formation d'une couche riche en Si, qui sert de matrice pour la précipitation du phosphate de calcium, est une étape cruciale de la liaison osseuse. Une série de réactions de surface, qui mène à la formation d'une couche riche en hydroxyapatite, se produit en quelques minutes à quelques heures après l'implantation du matériau bioactif. Les facteurs de

croissance et les macrophages sont absorbés sur la surface du verre bioactif puis cette surface est colonisée par les cellules souches mésenchymateuses et par les cellules ostéoprogénitrices, qui prolifèrent et se différencient en ostéoblastes [10].

Le verre bioactif présente des propriétés d'ostéostimulation. Les ions actifs libérés à la surface du verre agissent comme mitogènes pour les ostéoblastes et renforcent la prolifération des cellules [11, 12, 13, 14]. Le verre bioactif active une famille de gènes responsables de la formation osseuse [15, 16]. Le verre bioactif est absorbé proportionnellement à la régénération du tissu osseux. Le biomatériau est résorbé dans le cadre d'un processus naturel de reconstitution osseuse contrôlé par les ostéoblastes et les ostéoclastes [10]. Les substituts en verre bioactif pour greffe osseuse sont connus pour leur biocompatibilité élevée. L'application de verre bioactif ne provoque pas d'inflammations ni de réaction à des corps étrangers, à l'inverse de ce qui se passe avec les matériaux à base d'hydroxyapatite [17] et les biomatériaux animaux comme BioOss [18, 19]. Pendant les réactions d'échange d'ions menant à la formation d'hydroxyapatite, le pH de l'environnement local, à la surface du bioverre, augmente. Cet environnement hautement alcalin a des propriétés antibactériennes [20]. Au fil des années, de nombreuses procédures cliniques ont été menées pour vérifier la pertinence de l'utilisation du verre bioactif comme substitut osseux dans des applications dentaires. Dans les essais cliniques, les verres bioactifs se sont montrés efficaces pour le traitement des défauts osseux périodontiques, pour le maintien de la forme et du volume de la crête alvéolaire après une extraction dentaire, pour la régénération de la crête osseuse avant mise en place d'implants et pour l'augmentation du plancher du sinus maxillaire [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. De nombreux cliniciens estiment que les verres bioactifs ont des propriétés de manipulation excellentes.

APPLICATIONS CLINIQUES DU MATÉRIAU EN VERRE BIOACTIF - DESCRIPTION DE QUATRE ÉTUDES DE CAS

Cette étude présente quatre exemples d'utilisation du biomatériau (Noraker) dans des procédures de régénération osseuse. Nous avons porté notre attention particulièrement sur la technique d'application du matériau ainsi que sur le degré de biocompatibilité déterminé par la présence ou l'absence de réactions inflammatoires.

Étude de cas 1

Une patiente de 36 ans nous a été adressée pour implantation sur les sites 14, 15. Un examen de tomographie à faisceau conique (CBCT, cone beam computerized tomography) a été réalisé. Les examens de CBCT ont révélé la présence d'une crête osseuse résiduelle au niveau du site 15. La largeur de l'os était de 6 mm, pour 4 mm de hauteur (figure 1). Une procédure d'élévation du sinus maxillaire avec mise en place simultanée d'implants a été planifiée. L'élévation sinusale a été réalisée avec le biomatériau Activioss (figure 2). Deux implants de 11 mm de longueur ont été mis en place. Après la procédure d'implantation, une radiographie numérique de contrôle a été faite pour les sites 14, 15 (figure 3). Bien qu'il aurait été possible d'insérer des implants plus longs, des implants de 11 mm ont été choisis car la patiente avait de grandes difficultés à ouvrir la bouche suffisamment grand. La cicatrisation a eu lieu sans douleur. Aucune réponse inflammatoire ni œdème n'a été observé.

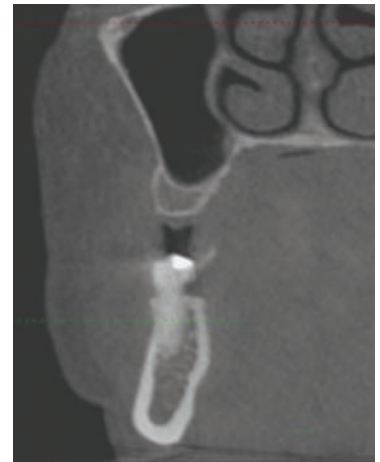


Fig. 1. CBCT (coupe frontale) au niveau du site 15. L'examen par CBCT a été pratiqué avant la procédure d'élévation du sinus maxillaire. L'examen montre la crête osseuse résiduelle de 4 mm de hauteur.

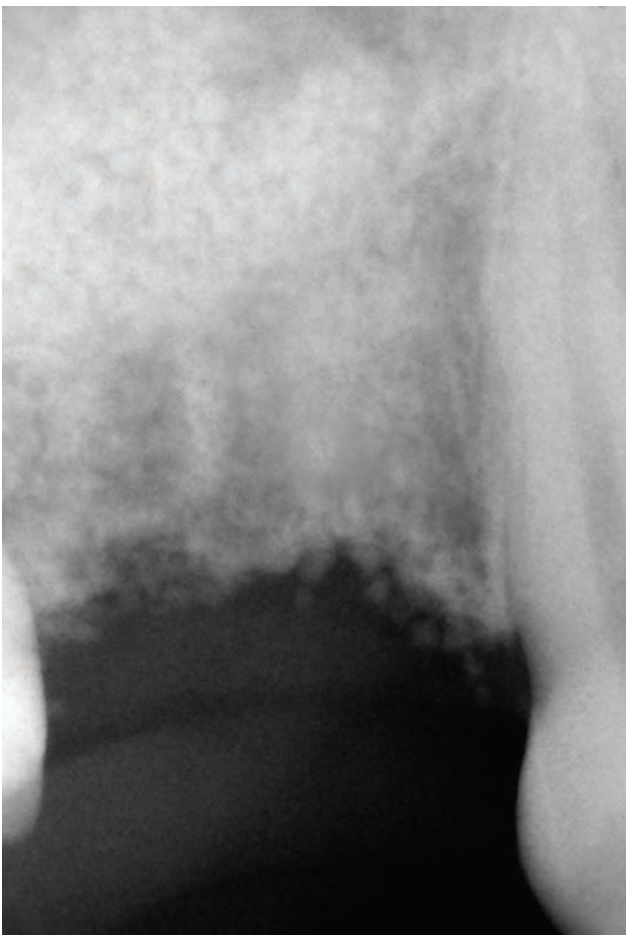


Fig. 2. Cliché de radiographie numérique de contrôle intrabuccale après élévation du plancher sinusal avec le biomatériau Activioss.

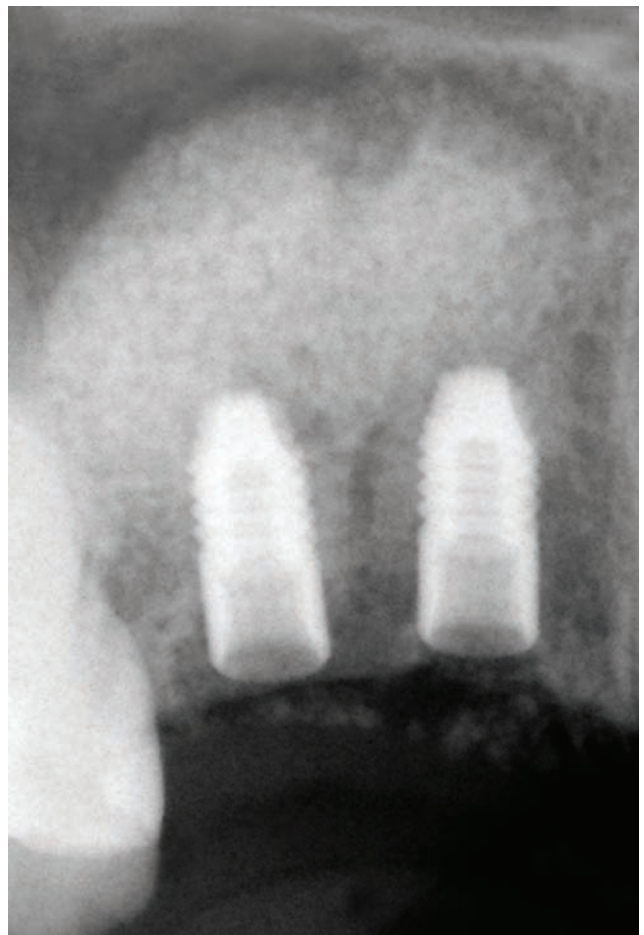


Fig. 3. Cliché de radiographie de contrôle intrabuccale après la procédure d'élévation du plancher sinusal et d'implantation simultanée en 14 et 15.

Étude de cas 2

Cette patiente de 46 ans avait perdu sa dent 41. Un examen de tomographie à faisceau conique (CBCT, cone beam computerized tomography) a été réalisé. La reconstruction en 3D a révélé une perte osseuse avancée au niveau du site 41 (figure 4). Aucune inflammation n'avait été observée après la perte de la dent. Il a été décidé de pratiquer une reconstruction osseuse avec implant simultané en 41. Le matériau Activioss a été utilisé pendant la procédure chirurgicale (fig. 5). Une bonne cicatrisation a été observée, sans réaction inflammatoire ni œdème.

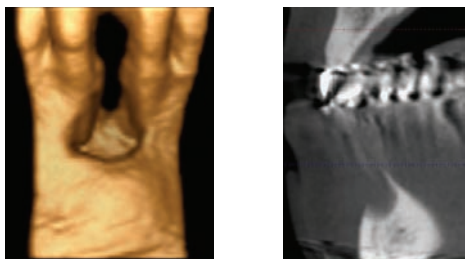


Fig. 4. À gauche : projection CBCT sagittale au niveau du site 41. À droite : projection en 3D de la perte osseuse au niveau du site 41. Une procédure de reconstruction osseuse avec le matériau Activioss avec mise en place simultanée d'un implant a été planifiée.

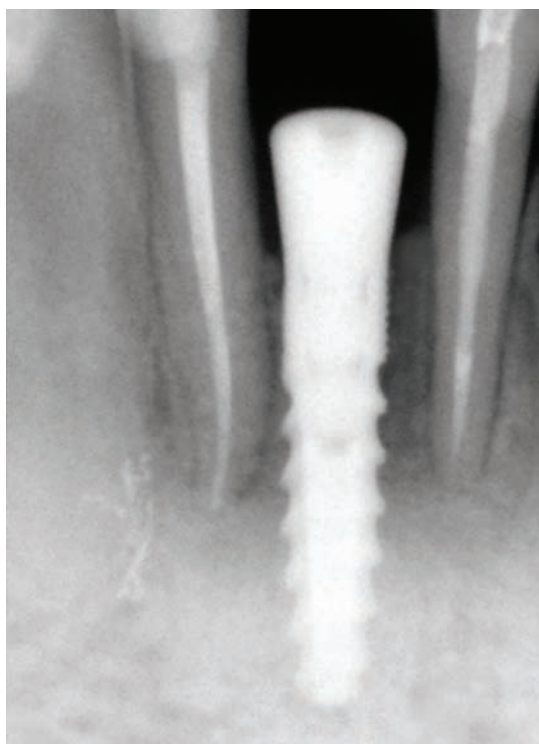


Fig. 5. Cliché de radiographie numérique intrabuccale de contrôle au niveau du site 41 après mise en place de l'implant et reconstruction osseuse simultanée avec Activioss.

Étude de cas 3

Un patient de 49 ans a été adressé à la clinique avec mal de dent et dent 11 mobile, avec un degré de mobilité dentaire rapporté de 3. Une radiographie numérique a été pratiquée et a révélé une perte osseuse verticale avancée (fig. 6). Un traitement radiculaire de la dent a été effectué. Le défaut osseux a été rempli de matériau Activioss (fig. 7, 8). La dent a été stabilisée et les douleurs soulagées.



Fig. 6. Dent 11 avec perte osseuse verticale. Le cliché RVG révèle une détérioration avancée de l'os.

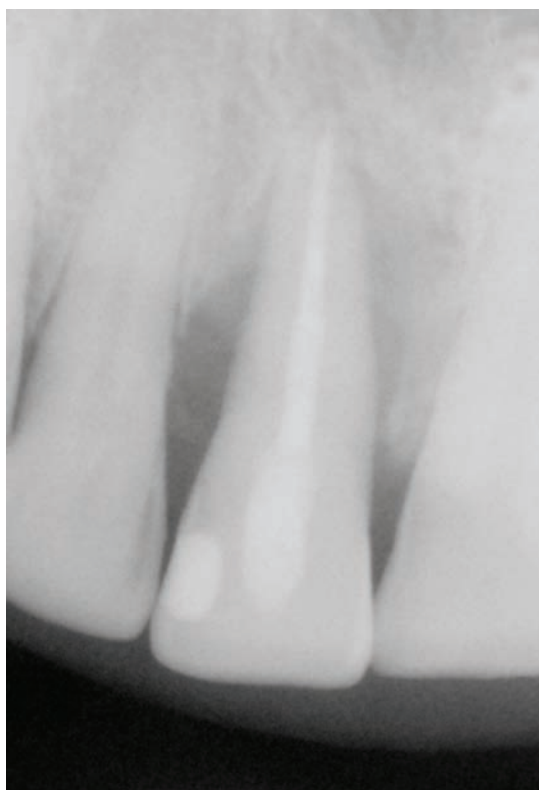


Fig. 8. Cliché de radiographie numérique intrabuccale après la procédure de greffe osseuse avec Activioss.



Fig. 7. À gauche : application du matériau Activioss™ pendant la procédure de greffe osseuse au niveau du site 11. À droite : photo prise une fois terminée la procédure.

Étude de cas 4

Un patient de 49 ans avec fracture verticale de la racine de la dent 22 nous a été adressé. Une extraction dentaire a été planifiée. Immédiatement après la procédure, l'alvéole d'extraction a été remplie du matériau Activioss (fig. 9, 10). Une bonne cicatrisation a été observée, sans symptômes ni œdème. 4 semaines après insertion d'Activioss dans l'alvéole d'extraction, un cliché de radiographie numérique de contrôle intrabuccale a été réalisé (fig. 11). Aucune inflammation ni réaction au corps étranger n'a été observée.



Fig. 9. Préparation du matériau Activioss - mélange avec le sang provenant de l'alvéole d'extraction.



Fig. 10. Application d'Activioss dans l'alvéole après extraction de la dent 22.



Fig. 11. Radiographie de contrôle effectuée au niveau du site 22, 4 semaines après insertion d'Activioss dans l'alvéole d'extraction.

DISCUSSION

Au fil des années, de nombreuses études ont été menées sur les biomatériaux servant de substituts osseux. Les controverses liées à l'utilisation de matériaux à base d'os animal et le risque de transmission d'agents infectieux associés à l'utilisation de l'allogreffe ont poussé les scientifiques à rechercher des substituts osseux biocompatibles de synthèse. Parmi les matériaux alloplastiques actuellement utilisés en dentaire pour la régénération osseuse, les verres bioactifs sont les plus remarquables du fait de leurs propriétés spécifiques.

Dans la présente étude, nous avons évalué l'utilisation du verre bioactif Activiooss dans diverses procédures dentaires. Quatre cas d'application d'Activiooss en clinique sont décrits. Le matériau a été utilisé pour l'augmentation du plancher du sinus maxillaire et la régénération de la crête alvéolaire, avec mise en place simultanée d'un implant. Le biomatériau Activiooss a aussi été utilisé pour stabiliser une dent mobile et pour l'augmentation d'une alvéole d'extraction dans la zone esthétique, afin de préserver les dimensions de la crête alvéolaire et de constituer une base osseuse pour un traitement ultérieur avec implant.

Dans cette étude, nous avons observé une bonne cicatrisation chez tous les sujets, sans réaction inflammatoire ni œdème, indiquant que Activiooss est un matériau hautement biocompatible. D'autres auteurs ont obtenu des résultats similaires. Norton et al. [29] n'ont pas rapporté de réponse inflammatoire après insertion de verre bioactif dans des alvéoles d'extraction. Low et al. [30] ont utilisé du bioverre pour la régénération de défauts osseux périodontiques dans un groupe de 12 patients sans observer de réaction immunologique. Inversement, lorsque des matériaux à base d'hydroxyapatite et des matériaux à base d'os animal (par exemple BioOss) ont été utilisés pour la régénération, des inflammations et des réactions au corps étranger ont été observées [17, 18, 19].

Dans la présente étude, il a été noté que le matériau Activiooss se caractérisait par sa simplicité de manipulation. Lorsque le matériau est mélangé au sang du patient, il adhère aux instruments et aux tissus et reste donc en place. Aussitôt après implantation, le biomatériau Activiooss adhère au bord de la cavité osseuse, ce qui empêche le matériau d'en ressortir. De plus, le biomatériau Activiooss présente une activité hémostatique locale, ce qui facilite le remplissage de la cavité osseuse par le clinicien. D'autres auteurs ont constaté les excellentes propriétés de remplissage et de manipulation des verres bioactifs, ainsi que leur activité hémostatique [31, 32]. Le bioverre est plus facile à placer dans un défaut que les matériaux à base

d'hydroxyapatite [32] et, après insertion, le matériau reste bien en place. Les particules de verre bioactif se répandent dans la cavité osseuse et combler la totalité du défaut [28,33].

Grâce à sa simplicité d'application, le biomatériau Activiooss peut être utilisé par les dentistes n'ayant pas d'expérience en chirurgie. Il permet d'introduire dans la pratique quotidienne de nouvelles procédures pour répondre aux demandes croissantes des patients quant à l'aspect esthétique des réparations prothétiques.

De nombreuses études ont été menées pour évaluer les propriétés d'ostéoconduction et d'ostéostimulation des bioverres, leur biocompatibilité et leur efficacité clinique. Les recherches sur modèles animaux ont montré une régénération rapide du tissu osseux après implantation de bioverre dans un défaut osseux, ce qui démontre les propriétés d'ostéostimulation du bioverre [34, 35]. Oonishi et al. [32] ont rapporté une restauration osseuse complète 2 semaines après implantation du bioverre tandis que des matériaux à base d'hydroxyapatite demandaient 12 semaines pour produire une réaction comparable. Une nouvelle croissance osseuse est observée dans la totalité du volume d'un défaut rempli de verre bioactif. Schepers et al. [9] ont réalisé une analyse histologique ; ils ont observé la formation d'os nouveau au centre d'une cavité osseuse remplie de verre bioactif. Les zones de tissu osseux régénéré étaient associées aux particules de verre et formaient des sites de nucléation pour la poursuite de la réparation osseuse. De bons résultats ont aussi été obtenus dans des études impliquant des cultures in vitro de cellules et de tissus humains. Oliva et al. [36] ont démontré que les bioverres provoquent une prolifération et une différenciation intensives des ostéoblastes humains.

Outre les études sur les modèles animaux, de nombreuses investigations ont été menées afin d'évaluer l'efficacité des verres bioactifs en pratique dentaire clinique. La majorité des études utilisant le verre bioactif démontrent son efficacité par des moyens cliniques. Seules quelques études histologiques évaluant le taux de régénération de défauts osseux pour lesquels ont été implantés du verre bioactif ont été menées jusqu'à présent chez l'homme. Les études histologiques exigent une procédure chirurgicale supplémentaire pour le prélèvement d'échantillons osseux ; il est donc difficile dans certains cas d'atteindre l'objectif. Norton et al. [29] ont réalisé une analyse histologique dans un groupe de patients traités avec du verre bioactif immédiatement après une extraction dentaire. 3 à 11 mois après

l'opération, les auteurs ont placé des implants dentaires dans un site d'extraction récent. Pendant ces procédures d'implantation, des échantillons d'os ont été collectés pour l'analyse histologique. L'analyse a montré que l'os commençait à se régénérer 6 mois après l'insertion du verre bioactif. Cependant, la vitesse de formation de l'os n'avait pas d'impact négatif sur l'issue clinique pour ce qui est de la réussite de l'implantation. Une bonne stabilité primaire et secondaire a été obtenue pour les implants, quel que soit le moment de l'implantation. Un effet similaire a été observé lorsque les implants ont été placés avant et après 6 mois post-extraction.

De nombreux autres auteurs ont aussi obtenu des résultats cliniques positifs après application de verre bioactif [28, 37]. Shepers et al. (28) ont indiqué que, 3 mois après insertion de bioverre dans la cavité osseuse, les sites d'application étaient totalement solidifiés. L'analyse radiographique pratiquée 6 mois après l'opération a montré une intégration totale du biomatériau sans différences notables entre le substitut osseux et le tissu osseux naturel. Dans un essai mené par Mazzocco et al. [25], du verre bioactif a été utilisé pour l'augmentation du plancher du sinus maxillaire avec mise en place simultanée d'un implant. Les TDM de contrôle réalisées 9 à 12 mois après l'opération ont montré la présence d'os minéralisé dense autour des implants. Le tissu nouvellement formé ne pouvait pas être distingué de l'os naturel des patients. Les résidus de particules de bioverre étaient bien intégrés au nouveau tissu osseux. Une régénération osseuse a été observée dans tout le volume du défaut osseux. Zamet et al. [27] ont utilisé le verre bioactif comme matériau de greffe pour le traitement de défauts intra-osseux périodontiques. Ils ont observé une croissance osseuse significative

après implantation du bioverre, qui était absente dans le groupe de patients traités par débridement ouvert seulement. Des radiographies numériques ont été faites pour une analyse de densitométrie et les données obtenues ont montré une augmentation de la densité radiographique et du volume entre les défauts traités avec le bioverre comparativement aux défauts traités par débridement chirurgical. Des résultats cliniques similaires ont été rapportés par d'autres auteurs qui ont utilisé du verre bioactif pour le traitement de défauts osseux périodontiques [30, 23, 38, 39]. Dans la présente étude, l'utilisation d'Activiooss a permis de stabiliser une dent 11 mobile suite à une perte osseuse verticale. Nos résultats indiquent que le matériau peut être efficace pour le traitement de défauts intra-osseux périodontiques avancés.

Camargo et al. [40] ont utilisé le verre bioactif pour pratiquer des greffes dans des alvéoles d'extraction et ils ont rapporté que ce matériau apporte un certain bénéfice pour la préservation de la forme et du volume de la crête alvéolaire après extraction dentaire. Froum et al. [24] ont aussi observé une meilleure cicatrisation des alvéoles d'extraction après implantation de verre bioactif. Dans leur investigation clinique, le verre bioactif a eu une influence positive sur la cicatrisation de l'alvéole 6 à 8 mois après l'extraction ; la régénération osseuse a été supérieure à celle observée dans le groupe de contrôle et dans le groupe allogreffe. Dans la présente étude, le biomatériau Activiooss a été implanté dans l'alvéole après extraction de la dent 22. Cette procédure a favorisé le maintien des dimensions de la crête alvéolaire, assurant un bon effet esthétique pour le traitement ultérieur par implant prosthétique.

CONCLUSION

Les verres bioactifs peuvent être largement utilisés, et avec succès, pour la reconstruction de défauts osseux du maxillaire et de la mandibule. Le substitut osseux Activiooss décrit dans la présente étude a présenté une biocompatibilité élevée, a été bien toléré par le corps humain et n'a entraîné aucune réaction immunologique ni inflammatoire. Ce matériau est très simple à manipuler, son application ne nécessite ni instruments atypiques ni techniques chirurgicales supplémentaires. Le biomatériau Activiooss présente une activité hémostatique locale qui facilite son insertion dans la

cavité osseuse. Il peut être utilisé par tous les dentistes au cours de procédures dentaires standard. Le biomatériau Activiooss crée une matrice pour la régénération osseuse, permet de conserver le volume et la forme initiaux de l'os et empêche le collapsus des tissus au niveau des sites de perte osseuse. L'application d'Activiooss facilite la régénération de la crête osseuse alvéolaire avant mise en place d'un implant et donne de bons résultats sur le plan esthétique pour les restaurations prosthétiques, répondant aux exigences croissantes des patients en termes d'esthétique.

RÉFÉRENCES

1. Marczyńska-Stolarek M. i in. 2003. Materiały i metody stosowane w stomatologii w procesach regeneracji kości – przegląd piśmiennictwa. *Magazyn Stomatologiczny* 12: 26-29.
2. Simonds R.J. I in. 1992. Transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *The New England Journal of Medicine* 326, 11: 726-732.
3. Puchała P. i in. 2008. Przegląd biomateriałów na podstawie piśmiennictwa. *Twój Przegląd Stomatologiczny* 10: 28-36.
4. Staroń K. 2005. Materiały wykorzystywane do augmentacji poziomej i pionowej wyrostka zębodołowego na potrzeby implantologii – przegląd piśmiennictwa. *Poradnik Stomatologiczny* 5: 20-24.
5. Moore W.R. i in. 2001. Synthetic Bone Graft Substitutes. *ANZ J. Surg.* 7: 354-361.
6. Oonishi H. i in. 1997. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin. Orthop.* 334: 316-325.
7. Gerhardt L.C. i in. 2010. Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Materials* 3: 3867-3910.
8. Macedo N.L. 2004. Bone Defect Regeneration With Bioactive Glass Implantation In Rats. *J Appl Oral Sci* 12(2):137-43.
9. Schepers E. 1991. Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions: *Journal of Oral Rehabilitation* 18: 439-452.
10. Välimäki V.V. i in. 2006. Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. *Scandinavian Journal of Surgery* 95: 95-102.
11. Jun-Ying Sun i in. 2007. The effect of the ionic products of Bioglass dissolution on human osteoblasts growth cycle in vitro. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 1, 4: 281-286.
12. Vrouwenvelder W. C. A. i in. 1993. Histological and biochemical evaluation of osteoblasts cultured on bioactive glass, hydroxylapatite, titanium alloy, and, stainless steel: *Journal of Biomedical Materials Research* 27: 465-475.
13. Oliva A. i in. 1998. Behaviour of human osteoblasts cultured on bioactive glass coatings: *Biomaterials* 19: 1019-1025.
14. Hattar S. i in. 2005. Potential of biomimetic surfaces to promote in vitro osteoblast-like cell differentiation. *Biomaterials* 26,8: 839-848.
15. Annalisa P. i in. 2008. Anorganic bovine bone and silicate-based synthetic bone activate different microRNAs. *Journal of Oral Science* 50, 3: 301-307.
16. Sollazzo V. i in. 2010. PerioGlas Acts on Human Stem Cells Isolated from Peripheral Blood, *Dental Research Journal* 7, 1: 28-34.
17. Salata L.A. i in. 1998. Bone healing following the use of hydroxyapatite or ionomeric bone substitutes alone or combined with a guided bone regeneration technique: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13, 1: 44-51.
18. Bannister S.R. i in. 2008. Foreign Body Reaction to Anorganic Bovine Bone and Autogenous Bone With Platelet-Rich Plasma in Guided Bone Regeneration. *Journal of Periodontology* 79, 6: 1116-1120.
19. Pinholt E.M. i in. 1991. Alveolar ridge augmentation in rats by Bio-Oss. *Scand J Dent Res.* 99:154-161.
20. Allan I. i in. 2001. Antibacterial activity of particulate Bioglass against supra- and subgingival bacteria. *Biomaterials* 22: 1683-1687.
21. Barbe G. i in. 2000. Healing of human intrabony defects following treatment with a bioactive glass. A Controlled trail. *Journal of Clinical Periodontology* 17: 30.
22. Camargo P.M. I in. 2000. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90, 5: 581-586.
23. Froum S.J. i in. 1998. Comparison of Bioactive glass synthetic bonegraft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects: A clinical study. *Journal of Periodontol* 69:698-709.
24. Froum S. i in. 2002. Histological comparison of healing extraction sockets implanted with bioactive glass or demineralized freeze dried bone allograft: a pilot study. *J Periodontol* 73: 94-102.

-
25. Mazzocco C. i in. 2001. Maxillary sinus floor augmentation using bioactive granules and autogenous bone with simultaneous implant placement. *Clinical Oral Implants Research* 12: 270.
26. Shapoff C.A. i in. 1997. Clinical use of a bioactive glass particulate in the treatment of human osseous defects. *Compend Contin Educ Dent*. 18:352-358.
27. Zamet J.S. i in. 1997. Particulate bioglass as a grafting material in the treatment of periodontal intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology* 24: 410-418.
28. Schepers E. i in. 1993. Bioactive glass particles of narrow size range: A new material for the repair of bone defects. *Implant Dent* 2: 151–156.
29. Norton M.R. i in. 2002. Dental Implants Placed in Extraction Sites Implanted with Bioactive Glass: Human Histology and Clinical Outcome. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 17, 2: 249-257.
30. Low S.B. i in. 1997. An evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 17:359–361.
31. Wilson J. i in. 1992. Bioactive ceramics for periodontal treatment: Comparative studies in the Patas monkey. *J Appl Biomater* 3: 123–129.
32. Oonishi H. i in. 1997. Particulate Bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop Rel Res* 334: 316–325.
33. Fetner A.E. i in. 1994. Periodontal repair using PerioGlas in nonhuman primates: clinical and histologic observations. *Compendium*. 15, 7: 932, 935-938.
34. Johnson M. i in. 1997. Regeneration of periimplant defects using Perioglas: A pilot study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants* 12: 835–839.
35. Schepers E.J.G. i in. 1997. Bioactive glass particles of narrow size range for the treatment of oral bone defects: A 1-24 month experiment with several materials and particle sizes and size ranges. *J Oral Rehabil* 24: 171–181.
36. Oliva A. i in. 1998. Behaviour of human osteoblasts cultured on bioactive glass coatings. *Biomaterials* 19: 1019-1025.
37. Nevins M.L. i in. 2000. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects: *Int J Periodontics Restorative Dent*. 20, 5: 458-467.
38. Han J. i in. 2002. Clinical evaluation of bioactive glass in the treatment of periodontal intrabony defects: *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 37, 3:225-227.
39. Park J.S. i in. 2001. Effects of pretreatment clinical parameters on bioactive glass implantation in intrabony periodontal defects. *J Periodontol* 72:730-740.
40. Camargo P.M. i in. 2000. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90, 5: 581-586.

9. Foire aux questions

Pourquoi recourir à des substituts osseux alors que l'os autogène est disponible « sur place », dans la cavité buccale ?

Le prélèvement d'os autologue fait appel à des techniques complexes au cours desquelles les quantités prélevées sont limitées voire insuffisantes pour les besoins de la chirurgie. De plus des douleurs au niveau du site de prélèvement sont généralement ressenties plus de 6 mois

après l'opération. En outre, le recours à deux sites opératoires augmente le risque d'infection.

Les substituts osseux sont une alternative permettant de s'affranchir de ces risques.

Quelles sont les familles de substituts osseux ?

Les biomatériaux destinés à la substitution osseuse sont regroupés en 3 grandes familles : les greffes allogéniques (origine humaine), les xéno greffes et les substituts synthétiques. L'ensemble de ces catégories sont découpées en sous familles en fonction des traitements subis, de l'origine ou de la composition (voir figure 5).

Allogreffe, greffe osseuse dé-protéinée et/ou déminéralisée en fonction du traitement :

- Demineralized Freeze Dried Bone Allograft (DFDBA),
- Freeze Dried Bone Allograft (FDBA),
- Demineralized Bone Matrix (DBM),

Synthétique, en de la composition :

- Calcium phosphate (hydroxyapatite –HA-,
- Triphosphate calcium β -TCP- ou biphasé –HA+ β -TCP-),
- Sulfate de Calcium (CaSO_4),
- Polymères (PLLA, PDLA, PGA),
- Verres Bioactifs (Bioactive G45S5, S53P4)

Xéno greffe, greffe osseuse dé-protéinée d'origine :

- Animale (porcine, bovine, équine ou corallienne),
- Végétale (algue marine)

Quels sont les avantages d'Activioss™ par rapport aux autres substituts synthétiques (Hydroxyapatite, β -TCP...)?

Les substituts osseux synthétiques sont inertes, uniquement capables de recevoir la repousse osseuse à travers leur structure poreuse (voir tableau 9 : matrice comparative).

La différence principale réside dans la bioactivité d'Activioss™ qui permet à la fois la création d'une couche minérale qui va servir d'accroche avec le tissu hôte (ostéointégration) et l'ostéostimulation du remodelage osseux naturel par l'intermédiaire des ions qu'il relargue. Cette bioactivité dépend directement de la composition du biomatériau et du taux optimal de silicium qui doit être compris entre 40 et 60%.

Vrouwenvelder et al. ont démontré que les cellules ostéoblastiques se divisent plus rapidement sur un substrat de Bioactive G45S5 que sur un substrat d'hydroxyapatite.

Tsigkou et al. (40) ont évalué l'effet d'un milieu de culture contenant du Bioactive G45S5 sur les ostéoblastes. Il apparaît que les produits de dissolution du Bioactive G45S5 créent un environnement extracellulaire capable d'encourager l'expression du phénotype des ostéoblastes, puis le dépôt et la minéralisation in vitro d'une matrice extracellulaire.

En cultivant des ostéoblastes humains dans différents substrats (Bioactive G45S5 et substrat de contrôle inerte en plastique), Xynos et al. (18) ont montré que le Bioactive G45S5 a la capacité de stimuler le cycle cellulaire et de promouvoir la différenciation des ostéoblastes.

De plus, Activioss™, grâce au relargage des ions minéraux, possède une activité antibactérienne, anti-inflammatoire et cicatrisante qui va permettre une plus grande sécurité pour le patient et le chirurgien.

Quels sont les avantages d'Activioss™ par rapport aux xénogreffes (biomatériaux d'origine animale, ex : xénogreffe d'origine bovine) ?

Les xénogreffes sont des produits d'origine animale ou végétale qui ont subi un traitement de délipidation et de déprotéinisation qui permettent de retirer la matrice organique laissant une matrice minérale inerte. Le produit résultant du traitement n'étant pas soluble dans les fluides biologiques, il se résorbera très lentement (voir tableau 9 : matrice comparative).

Il existe également des risques d'infection dus aux prions qui ne peuvent pas être retirés lors de la phase de stérilisation et des risques d'inflammation causés par les

résidus de protéines.

Activioss™ est un substitut synthétique donc 100% sûr. Grâce à son hydrophilie, il a la capacité de se dissoudre au sein des fluides biologiques pour stimuler la régénération osseuse.

De plus, Activioss™, grâce au relargage des ions minéraux, possède une activité antibactérienne, anti-inflammatoire et cicatrisante qui vont permettre une plus grande sécurité pour le patient et le chirurgien.

Quels sont les avantages d'Activioss™ par rapport aux Demineralized Bone Matrix (DBM) ?

Les DBM sont des allogreffes dont la partie minérale a été retirée par traitement spécifique pour laisser seulement la partie organique. Elle se compose d'une matrice collagénique contenant des facteurs de croissance en quantité limitée.

La différence principale réside dans la bioactivité d'Activioss™ qui permet à la fois la création d'une couche minérale qui va servir d'accroche avec le tissu hôte (ostéointégration) et l'ostéostimulation du

remodelage osseux naturel par l'intermédiaire des ions qu'il relargue. Cette bioactivité dépend directement de la composition du biomatériau et du taux optimal de silicium qui doit être compris entre 40 et 60%.

De plus, Activioss™, grâce au relargage des ions minéraux, possède une activité antibactérienne, anti-inflammatoire et cicatrisante qui va permettre une plus grande sécurité pour le patient et le chirurgien.

Tous ces substituts osseux peuvent-ils être utilisés sans risques ?

L'ensemble des produits destinés à la substitution osseuse ont obtenu une attestation de mise sur le marché (marquage CE, FDA, etc.) et font l'objet d'une matériovigilance. Ce sont ainsi des produits contrôlés tout au long de la chaîne de production jusqu'à leur implantation.

L'utilisation de ces biomatériaux n'exclut pas l'aléa thérapeutique, qui peut être en relation directe avec l'origine du substitut osseux. Lors d'une infection locale, le site opératoire sera traité avec un antibiotique prescrit par le chirurgien. Cette complication exceptionnelle impose aux chirurgiens un devoir impératif et systématique d'information au patient

sur les caractéristiques du biomatériau utilisé. Les avantages et risques devront être clairement explicités, cette information pouvant s'accompagner d'une fiche documentée sur le substitut.

Activioss™ est un substitut synthétique donc 100% sûr, composé de sels minéraux naturellement présents dans le corps humain. Ils seront ainsi dégradés par dissolution et de manière naturelle.

De plus, Activioss™, grâce au relargage des ions minéraux, possède une activité antibactérienne, anti-inflammatoire et cicatrisante qui va permettre une plus grande sécurité pour le patient et le chirurgien.

Que voulez-vous dire par bioactivité - ostéostimulation ?

Activioss™ est bioactif car il se compose d'un taux optimal de silicium qui doit être compris entre 40 et 60%, principal acteur du recrutement et de la stimulation des ostéoblastes. La bioactivité est un processus qui se décompose en deux étapes : l'accroche biologique par la formation d'une couche minérale de phosphate de calcium et l'ostéostimulation qui permet le recrutement des ostéoblastes.

Dès que le matériau est implanté dans le corps humain, il y a une interaction entre les ions relargués et les fluides biologiques. Ces échanges ioniques vont permettre la formation d'une couche minérale chargée en silicium, réelle accroche biologique. L'augmentation de la concentration en ions silicium et phosphore dans la couche minérale provoque l'activation génétique de la régénération osseuse. Ils vont stimuler le recrutement des cellules indifférenciées, leur différenciation en ostéoblastes et leur prolifération au sein du défaut.

Le caractère antibactérien d'Activioss™ permet-il de se passer d'antibiotique ?

L'effet antibactérien d'Activioss™ est seulement local et ne permet pas de se substituer à un traitement antibiotique pré et/ou post opératoire choisi par le chirurgien. Cette propriété est uniquement une sécurité supplémentaire apportée au chirurgien dans le cadre de son acte chirurgical.

Combien de temps faut-il attendre après utilisation d'Activioss™ et avant implantation ?

Il est nécessaire d'attendre une régénération osseuse suffisante avant la pose de l'implant dentaire. Cette régénération est dépendante de la taille du défaut osseux. Dans le cas d'un petit défaut osseux, on peut espérer pouvoir poser l'implant dans un délai de 3 mois. Pour des défauts de taille plus importante, le délai peut varier de 4 à 6 mois.

Dans quelles indications Activioss™ peut-il être utilisé ?

Compte tenu de la bioactivité d'Activioss™, il peut être utilisé dans l'ensemble des indications de régénération osseuse :

- Augmentation de la crête osseuse (chirurgie pré- et péri-implantaire),
- Epaissement du plancher sinusien (sinus Lift ou Sinus Summer),
- Lésions parodontales infra-osseuses,
- Comblement de lésions osseuses types kystes ou granulomes dentaires,
- Maintien du volume dans les sites d'extraction.

Il n'est pas recommandé d'utiliser Activioss™ dans les applications de mise en charge immédiate. Il est préférable d'attendre une régénération osseuse majoritaire dans le défaut osseux avant toute mise en charge mécanique.

Quelles précautions pratiques lors de la mise en place des biomatériaux ?

La notice d'utilisation préconise d'humidifier le produit avec du sérum physiologique, du sang, du PRF ou de l'os autologue. Il doit être mis en léger excès dans le défaut osseux après avoir avivé les parois osseuses du défaut en vue de faciliter la vascularisation.

Des contre-indications locales à l'utilisation de substituts osseux ?

Activioss™ est contre-indiqué dans le cadre :

- D'infections aiguës et chroniques du site chirurgical,
- D'infections métaboliques (diabète, hyperparathyroïdie, ostéomalacie...),
- D'infections rénales et hépatiques graves,
- Condition ou maladie préexistantes risquant d'interférer avec la bonne cicatrisation des tissus ou de l'os.

10. Take Home Message

Activioss™ est une céramique Bioactive G45S5 composée d'oxyde de silicium, sodium, phosphore et calcium. L'ensemble de ces éléments sont naturellement présent dans le corps et sont des acteurs incontournables du processus d'ostéogénèse.

- Si : essentiel dans le processus métabolique, la formation et calcification de la couche minérale riche en silicium. Il stimule également la formation de collagène type I et la différenciation ostéoblastique.
- P : il stimule l'expression de la matrice protéique, à l'origine de la régulation de la formation osseuse,
- Ca : favorise la prolifération ostéoblastique, différenciation et minéralisation de la matrice extracellulaire en activant les récepteurs des cellules ostéoblastiques et en augmentant l'expression des facteurs de croissance naturelle.

Grâce au relargage de ses ions dû à sa biorésorption, Activioss™ va pouvoir d'une part activer les gènes responsables de l'oséosynthèse : ostéoblastes et facteurs de croissance, et d'autre part avoir une activité antibactérienne, anti-inflammatoire et cicatrisante.

Sa biorésorption est proportionnelle à la synthèse osseuse qu'il induit. Cela va donc permettre un excellent comblement du défaut osseux.

Activioss™ est un substitut osseux innovant et bioactif qui fait partie de la dernière génération des biomatériaux. Il présente de nombreux avantages.

*NORAKER
13, avenue Albert Einstein
69100 Villeurbanne - France*

*N° de référencement interne : 1309-ACT040-1.0
Version de Septembre 2013*

Caractéristiques des Produits	Autogreffes	Allogreffes		Xéno greffes	Produits Synthétiques				Bioactive Glass (G-4555)
		Matrice Osseuse Démentalisée (DBM)	Dérivés de la partie minérale de l'os humain (d'un donneur vivant ou cadavérique)		Animale et végétale	Hydroxyapatite (HAp)	Phosphate Tri Calcique β (β TCP)	Céramique biphasique	
Composition et origine	Os du patient		Dérivés de la partie minérale de l'os humain (d'un donneur vivant ou cadavérique)	Dérivés de la partie minérale d'os animal (bovin, porc ou équin), d'algue marine ou de la partie minérale des coraux	Céramique phospho-calcique synthétique: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	Céramique phospho-calcique synthétique: $Ca_3(PO_4)_2$	Proportions diverses Hydroxy apatite + Phosphate Tri Calcique β	Composés de polymères (PLA - co -PGA)	Composés d'éléments minéraux naturels (Si, Na, Ca, P)
Antibactérien	×	×	×	×	×	×	×	×	✓
Effet anti-inflammatoire	×	×	×	×	×	×	×	×	✓
Effet cicatrisant	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓
Ostéostimulation	✓	✓	×	×	×	×	×	×	✓
Bioactivité	✓	✓	×	×	×	×	×	×	✓
Hydrophilie, Cohésivité, Facile d'utilisation	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	✓
Biorésorbable	✓	✓	×	×	×	×	✓	✓	✓
Pas de risque de transmission d'agent pathogène	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	✓
Ostéoconduction	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓
Biocompatible	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Disponibilité	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tableau 9 : Matrice comparative

× Absente
 ✓ Présente
 ✓ Très présente

Bibliographie

1. **El-Meliegy, E. and Van Noort, R.** *Glasses and Glass Ceramics for Medical Applications*. s.l. : Springer, 2012.
2. **Colat-Parros, J. and Jordana, F.** Les substituts osseux. 2009-2010.
3. **Ripamonti, U.** Tissue engineering of bone by novel substrata instructing gene expression during de novo bone formation. *Science in Africa*. 2002.
4. **Stocum, D.L.** *Regenerative Biology and Medicine*. 2. s.l. : Elsevier Inc., 2006.
5. **Agrawal, C.M. and Ray, R.B.** Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2001, Vol. 55, pp. 141-150.
6. **Daar, A.S. and Greenwood, H.L.** A proposed definition of regenerative medicine. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. John Wiley & Sons, Ltd., 2007, Vol. 1, pp. 179-84.
7. **Devulder, A.** *Approche micromécanique du remodelage osseux*. Paris : s.n., 2009.
8. **Hoppe, A., Nusret, S.G. and Boccaccini, A.R.** A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. Elsevier, 2011, Vol. 32, pp. 2757-2774.
9. **Reffitt, D.M. and al.** Orthosilicic acid stimulates collagen type I synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*. 2003, Vol. 32, 2, pp. 127-35.
10. **Damen, J.J.M. and al.**, Silica-induced precipitation of calcium phosphate in the presence of inhibitors of hydroxyapatite formation. *J Dent Res*. 1992, Vol. 71, 3, pp. 453-7.
11. **Carlisle, E.** Silicon: a requirement in bone formation independent of vitamin D1. *Calcif Tissue Int*. 1981, Vol. 33, 1, pp. 27-34.
12. **Carlisle, E.M.** Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science*. 1970, Vol. 167, 3916, pp. 279-80.
13. **Jugdaohsingh, R. and al.**, Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the framingham offspring cohort. *J Bone Miner Res*. 2004, Vol. 19, 2, pp. 297-307.
14. **Maeno, S. and al.**, The effect of calcium ion concentration on osteoblast viability, proliferation and differentiation in monolayer and 3D culture. *Biomaterials*. 2005, Vol. 26, 23, pp. 4847-55.
15. **Marie, P.J.** The calcium-sensing receptor in bone cells: a potential therapeutic target in osteoporosis. *Bone*. 2010, Vol. 46, 3, pp. 571-6.
16. **Valerio, P. and al.**, Effects of extracellular calcium concentration on the glutamate release by bioactive glass (BG60S) pre-incubated osteoblasts. *Biomed Mater*. 2009, Vol. 4.
17. **Julien, M. and al.** Phosphate-dependent regulation of MGP in osteoblasts: role of ERK1/2 and Fra-1. *J Bone Miner Res*. 2009, Vol. 24, 11, pp. 1856-68.
18. **Xynos, I.D. and al.** Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation in vitro: implications and applications for bone tissue engineering. *Calcif Tissue Int*. Springer, 2000, Vol. 67, pp. 321-9.
19. *Bone Augmentation Using Bioglass® Particulates in Dogs: Pilot Study*. In Yamamuro, T., Kokubo, T., Nakamura, T. (eds). *Bioceramics 5*. Kyoto, Kobonshi Kankokai 139-146. **Wilson, J. and al.** Kyoto : s.n., 1992.
20. **Hench, L.L.** The story of Bioglass. *J Mater Sci: Mater Med*. Springer Science, 2006, Vol. 17, pp. 967-978.
21. **Oonishi, H. and al.** Quantitative comparison of bone growth behavior in granules of Bioglass, A-W glass ceramic and hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res*. John Wiley & Sons, Inc., 2000, Vol. 51.
22. **Hench, L.L.** Bioceramics. *J Americ Ceram Society*. P.W. Brown, 1998, Vol. 81, 7, pp. 1705-28.
23. **Allan, I., Newman, H. and Wilson, M.** Antibacterial activity of particulate Bioglass against supra- and subgingival bacteria. *Biomaterials*. Elsevier, 2001, Vol. 22, pp. 1683-1687.
24. **Eberhard, J. and al.** The effect of the topical administration of bioactive glass on inflammatory markers of human experimental gingivitis. *Biomaterials*. Elsevier, 2005, Vol. 26, pp. 1545-51.
25. **Manukka, A. and al.** Bactericidal effects of bioactive glasses on clinically important aerobic bacteria. *J Mater Sci: Mater Med*. Springer Science, 2008, Vol. 19.
26. **Leppäranta, O. and al.** Antibacterial effect of bioactive glasses on clinically important anaerobic bacteria in vitro. *J Mater Sci: Mater Med*. Springer Science, 2007, Vol. 19.
27. **Zhang, D. and al.** Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. *J Biomed Mater Res*. Wiley Periodicals, Inc., 2009, Vol. 93A.

-
28. —. Factors controlling antibacterial properties of bioactive glasses. *Key Engineering Materials*. 2007, Vols. 330-332, pp. 173-6.
29. **Rectenwald, J.E. and al.** Bioglass attenuates a proinflammatory response in mouse peritoneal endotoxemia. *Shock*. 2002, Vol. 17, pp. 135-8.
30. **Bosetti, M., Hench, L. and Cannas, M.** Interaction of bioactive glasses with peritoneal macrophages and monocytes in vitro. *J. Biomed. Mater. Res.* John Wiley & Sons, Inc., 2002, Vol. 60, pp. 79-85.
31. **Rahaman, M.N. and al.** Bioactive glass in tissue engineering. *Acta Biomater.* 2011, Vol. 6, 7, pp. 2355-73.
32. **Lin, C. and al.** Healing effect of bioactive glass ointment on full-thickness skin wounds. *Biomed Mater.* IOP Publishing Ltd, 2012, Vol. 7.
33. **Jell, G. and al.** Gene activation by bioactive glasses. *J Mater Sci: Mater Med.* Springer Science, 2006, Vol. 17, pp. 997-1002.
34. **Virolainen, P. and al.** Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone graft in augmentation of bone defect healing. *J Biomed Mater Res.* John Wiley & Sons, Inc., 1997, Vol. 35, 1, pp. 9-17.
35. **Cao, W. and Hench, L.L.** Bioactive materials. *Ceramincs International*. Elsevier Science, 1996, Vol. 22, pp. 493-507.
36. **Jones, J.R.** Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta Biomaterialia*. Elsevier, 2013, Vol. 9, pp. 4457-4486.
37. **Gentleman, E. and Polak, J.M.** Historic and current strategies in bone tissue engineering: do we have a hope in Hench? *Mater Med.* Springer Science, 2006, Vol. 17, pp. 1029-1035.
38. **Xynos, I.D. and al.** Ionic products of bioactive glass dissolution increase proliferation of human osteoblasts and induce insulin-like growth factor II mRNA expression and protein synthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000, Vol. 276, 2, pp. 461-5.
39. **Hench, L.L.** Genetic design of bioactive glass. *Journal of the European Ceramic Society*. Elsevier, 2009, Vol. 29, pp. 1257-1265.
40. **Tsigkou, O. and al.** Differentiation of fetal osteoblasts and formation of mineralized bone nodules by 45S5 Bioglass conditioned medium in the absence of osteogenic supplements. *Biomaterials*. Elsevier, 2009, Vol. 30, pp. 3542-50.

Activioss™, biomatériau de substitution osseuse, est un dispositif médical de classe III, fabriqué par NORAKER SAS dont l'évaluation de la conformité a été réalisée par le GMED (0459). Activioss™ est destiné au comblement des défauts osseux. Dans le cadre d'une indication dentaire, Activioss™ ne fait pas l'objet d'un remboursement par les organismes d'assurance maladie. Lire attentivement la notice d'utilisation fournie avec le produit pour une information complète contenant les indications, les contre-indications, les avertissements, les précautions d'emploi et les effets indésirables.

Ce document contient de nombreuses informations scientifiques internes et externes. Ce dossier scientifique et clinique a été réalisé dans le but d'être utilisé exclusivement en interne par la société NORAKER et en externe par ses partenaires avec l'autorisation de NORAKER. Il n'a pas été prévu qu'il soit utilisé de toute autre manière. Nous sommes convaincus que les informations mentionnées sont actualisées et exactes, cependant nous ne pouvons garantir leur fiabilité, précision et justesse. Les informations sont fournies « en l'état » et comme on nous les a indiqués et sans aucune garantie explicite, et par conséquent, nous ne pouvons être tenus responsables de l'utilisation ou du recours à aucune des informations, même s'il a été indiqué le contraire. Vous êtes tenus responsables de l'utilisation des informations et des données. L'intégralité des informations vous a été fournie sans le moindre coût et en aucun cas, nous-mêmes ou une personne ou une société associée, ne peuvent être considérées responsables en cas d'incident direct ou indirect, causé par toutes autres utilisations que celles prévues dans ce document.

NORAKER

INNOVATIVE BIOMATERIALS

13 Av. Albert Einstein
69100 Villeurbanne
France

Tél : +33 (0)4 78 93 30 92
Fax : +33 (0)4 72 35 94 37
contact@noraker.com
www.noraker.com

www.activioss.com

