

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES**



**Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire**

**THEME :
Etude bibliographique des substituts osseux**

**Présenté par :
Ould amrouche Tamani**

**Encadré par :
PrAmara karim**

Année universitaire : 2016 – 2017

Remerciement

En préambule de ce mémoire, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire. J'adresse mes vifs remerciements à mon encadreur Monsieur Amara Karim, pour ses conseils, sa gentillesse, sa patience et sa grande disponibilité, qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et mon plus profond respect.

Je tiens à remercier également Monsieur Aisset et Monsieur Meslem, qu'il vous soit témoigné ici ma profonde reconnaissance pour votre savoir et pour toutes les connaissances que vous nous avez enseignées.

Table des Matières

Remerciement

Table des Matières	I
Liste des Figures.....	III
Introduction Générale.....	2
1. Rappels anatomiques de l'os.....	5
1.1 Types morphologiques d'os.....	5
1.2 Rappels histologiques de l'os :	7
1.2.1 Les cellules osseuses.....	7
1.2.1.2 Les ostéoblastes	8
1.2.1.3 Les ostéocytes	8
1.2.1.4 Les ostéoclastes.....	9
1.2.2 Composition du tissu osseux.....	9
1.2.3 La matrice extracellulaire	10
1.2.4 Les protéines solubles	10
1.2.5 La macrostructure osseuse	11
1.3 Rappels physiologiques	12
1.3.1 Fonctions des os	12
1.3.2 Vascularisation de l'os	13
1.3.2.1 Le système artériel	13
1.3.2.2 Le système capillaire.....	13
1.3.2.3 Le système veineux.....	14
2.1 Classification des fractures.....	16
2.1.1 Origine des fractures.....	16
2.1.2 Présence d'une plaie externe communiquant avec le foyer de fracture.....	16
2.1.3 Etendue des lésions	16
2.1.4 Direction et localisations du trait de la fracture	17
2.1.5 Stabilité après réduction.....	19
3.1 Les différentes consolidations	21
3.1.1.1 La période d'union (phase inflammatoire)	21
3.1.1.3 Phase de remodelage.....	24
3.1.2 Consolidation directe ou perprimam.....	26

3.2 Le rôle des différentes structures osseuses	27
3.2.1 Le périoste.....	27
3.2.2 L'endoste.....	28
3.2.3 La moelle osseuse	28
3.2.4 Les extrémités fracturaires	28
3.3 Perturbations de la consolidation.....	29
4. Substitut osseux.....	32
4.1. Caractéristiques des substituts osseux	32
4.1.1. Biocompatibilité.....	32
4.1.2. Résistance mécanique	32
4.1.3. La porosité	33
4.1.4. Biorésorbabilité.....	34
4.1.5. Bioactivité.....	35
4.1.6. Ostéoconduction	37
4.2. L'ostéoinduction.....	38
4.3 Les matériaux de comblements osseux:	39
4.3.1 Les matériaux d'origine naturelle	39
4.3.2 Les matériaux synthétiques.....	41
4.3.2.2.1 Ciments acryliques.....	42
4.3.2.2.2 Polyesters aliphatiques.....	43
4.3.2.3 Bioverres	43
4.3.2.4 Sulfates de Calcium	43
4.3.3 Matériaux composites	43
Conclusion Générale	46
Bibliographie.....	48

Liste des Figures

Figure 1 : Forme d'un os long.....	6
Figure 2 : Organisation générale de l'os.....	12
Figure 3 : Vascularisation de l'os.....	14
Figure 4 : Différents types de fractures.....	19
Figure 5 : Stabilité des fractures.....	19
Figure 6 : Formation de l'hématome fracturaire.....	22
Figure 7 : Phase de réparation osseuse.....	24
Figure 8 : Phase de remodelage.....	25
Figure 9 : Evolution de la cicatrisation osseuse.....	26
Figure 10 : Schématisation du risque de contamination.....	44

Introduction

Générale

Introduction Générale

L'os est une structure dynamique qui possède la propriété de se renouveler et de se reconstruire. Les capacités de régénération sont cependant limitées et il arrive dans certaines circonstances qu'un comblement osseux soit nécessaire pour obtenir une reconstruction complète de la zone lésée. C'est le cas notamment lorsque la taille de la zone à reconstruire est importante (pseudarthrose, résection de tumeurs ou de kystes osseux, forte perte de substance lors d'un traumatisme, ...) ou lorsque la reconstruction est lente (union retardée, maladie, patient âgé...).

Pour faciliter la réparation de grandes pertes de substances, une greffe osseuse peut être réalisée. L'autogreffe est considérée comme la référence du matériau de comblement. Sa réalisation comporte cependant plusieurs inconvénients : le prélèvement du greffon s'accompagne d'une augmentation de la douleur pour le patient, consécutive à l'opération, et d'un fort risque de morbidité du site de prélèvement. La quantité et la qualité du tissu osseux prélevé sont, d'autre part, variables et peuvent être insuffisantes chez les patients d'un âge avancé ou malades (Dawson et al. 2008).

Des allogreffes, c'est-à-dire des greffes osseuses provenant d'un donneur différent, sont aussi disponibles. Afin de limiter les problèmes d'histocompatibilité entre le donneur et le receveur et les risques de transmissions virales, ces greffons sont classiquement stérilisés par radiations gamma. Après stérilisation, les propriétés mécaniques et biologiques de ces greffons peuvent cependant être altérées et leur potentiel de reconstruction, plus limité que celui des autogreffes en raison de l'absence de cellules vivantes, ne permet pas en général un remplacement total du substitut par de l'os néoformé (Nguyen et al. 2007)

Avec le prolongement de la durée de vie notamment, la demande de substituts osseux est en constante augmentation et ce domaine représente donc un marché économique important. En raison des difficultés rencontrées par l'utilisation de greffes osseuses, les orthopédistes et dentistes se tournent de plus en plus vers l'utilisation de matériaux de comblement synthétique ou d'origine naturelle contrôlée. Plusieurs types de matériaux sont, en effet, disponibles : éponges de collagène, polymères synthétiques ou naturels, bioverres, composés phosphocalciques, matériaux composites (Rezwan et al. 2006, Kokubo 2008).

Mais, les matériaux commercialisés à l'heure actuelle présentent au mieux des propriétés ostéoconductrices, c'est-à-dire qu'ils possèdent la capacité de favoriser la

Introduction Générale

croissance osseuse lorsqu'ils sont au contact d'un os (Jarcho 1981). Ces propriétés ostéoconductrices sont cependant insuffisantes pour soutenir la reconstruction complète de larges pertes de substance dans lesquelles le contact os-matériau ne se fait qu'aux extrémités de la zone à reconstruire.

Il apparaît donc essentiel d'élaborer de nouvelles catégories de matériaux possédant des capacités de reconstruction du tissu osseux sans contact direct avec l'os ; les matériaux ostéoinducteurs ont ce potentiel. L'ostéoinduction, contrairement à l'ostéoconduction, est un processus biologique qui induit une différenciation de cellules progénitrices en ostéoblastes. Dans ce cas, la croissance osseuse pourra avoir lieu dans l'ensemble du matériau, ce qui augmente l'efficacité de la reconstruction. Plusieurs stratégies envisagées s'inspirent des processus d'ossification et visent à les reproduire en partie (De Bruijn et al. 2008).

Chapitre 01

1. Rappels anatomiques de l'os

L'os est un tissu conjonctif dynamique soumis à un renouvellement régulier, appelé remodelage, et qui possède la capacité de se régénérer lorsqu'il est endommagé. Il est composé d'une matrice extracellulaire minéralisée et de cellules qui participent à son remodelage et à sa réparation.

1.1 Types morphologiques d'os

D'après les rapports de leurs diverses dimensions, on reconnaît trois grands types d'os : les os longs, les os plats et les os courts.

1) **Os longs** : dans un **os long**, l'une des dimensions est nettement plus grande que les autres. De tels os se rencontrent en particulier dans les membres (humérus, fémur, tibia, etc). Il peut être divisé en plusieurs parties :

- **diaphyse** : le corps ou la partie principale de l'os, est formé d'os compact, il contient un canal médullaire rempli d'une substance jaune graisseuse : la moelle.
- **Les épiphyses** : les extrémités de l'os, sont constituées d'os compact en surface et d'os spongieux à l'intérieur.
- **La métaphyse** : Il s'agit d'une zone de transition souvent mal délimitée entre l'épiphyse et la diaphyse. Elle présente une structure comparable à celle de l'épiphyse avec une corticale fine et un tissu spongieux abondant. Chez le jeune, la métaphyse est séparée de l'épiphyse par la plaque de croissance. Celle-ci est constituée par un tissu cartilagineux qui génère l'os par ossification enchondrale (**Viguié, 2003**)
- **Le périoste** : une membrane qui enveloppe la surface de l'os non recouverte de cartilage. Le périoste est formé de deux couches. La couche fibreuse externe et la couche ostéogénique interne. Le périoste joue un rôle essentiel dans la croissance, la réparation et la nutrition de l'os. Il sert aussi de point d'attache aux ligaments et aux tendons.
- **Le canal médullaire (la cavité de la moelle)** : un espace à l'intérieur de la diaphyse qui renferme la moelle jaune adipeuse, chez l'adulte.

Chapitre 01 :

- **L'endoste** : une membrane qui tapisse le canal médullaire et qui contient des cellules ostéogènes (Tortora et *al*, 1999).

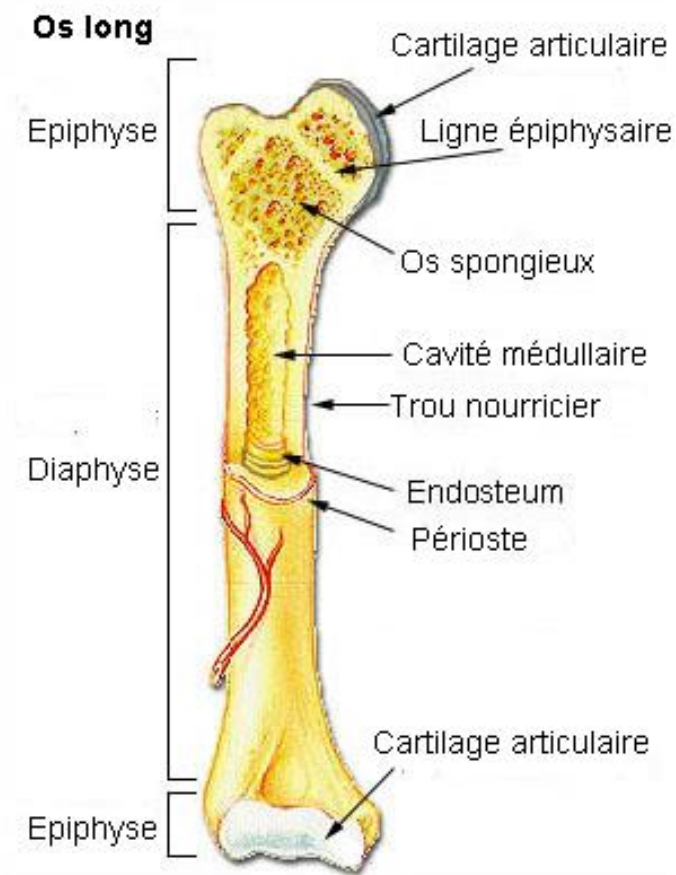


Figure 1 : Forme d'un os long.

- 2) **Os plats** : dans un **os plat**, deux dimensions, longueur et largeur, sont à peu près égales et l'emportent de beaucoup sur la troisième. Ces os sont minces et larges. On les rencontre dans les ceintures, dans la face et dans le crâne. Il en existe plusieurs variétés, selon l'incurvation ou l'épaisseur qu'ils présentent.
- 3) **Os courts** : Un **os court** a peut être cubique, il n'a pas de dimension prépondérante sur les autres ; longueur, largeur et épaisseur sont à peu près égales. Ils présentent ainsi plusieurs faces séparées par des bords et des angles. Un os court est constitué de tissu spongieux entouré par une fine couche de tissu compact.

Chapitre 01 :

1.2 Rappels histologiques de l'os :

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

1.2.1 Les cellules osseuses

L'os est un tissu spécialisé formé de cellules enchâssées dans une matrice organique minéralisée. Il s'agit de cellules souches ostéoprogénitrices, d'ostéoblastes, d'ostéocytes et d'ostéoclastes (celles-ci sont continuellement renouvelées).

1.2.1.1 Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) regroupent :

- Les cellules progénitrices mésenchymateuses
-
- Les cellules stromales médullaires

- Les *colony forming unit-fibroblastic* (CFU-F)

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

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

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

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

Chapitre 01 :

1.2.1.2 Les ostéoblastes

Les ostéoblastes ont une forme arrondie et un noyau excentré, elles sont caractérisées par la présence d'un équipement intracytoplasmique (appareil de golgi, ergastoplasme, ribosomes), responsable de la synthèse protéique, abondant et bien développé. Ces cellules sont localisées à la surface de l'os et se différencient en ostéocytes ou en cellules osseuses bordantes.

Elles sont responsables de la formation osseuse car elles synthétisent la partie organique de la matrice extracellulaire (substance ostéoïde, collagène et substance fondamentale).

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

L'origine de l'ostéoblaste est une cellule mésenchymateuse indifférenciée locale (cellule du stroma dans la moelle) qui, sous l'action d'une stimulation adéquate, prolifère et se différencie en préostéoblaste et devient un ostéoblaste mature. Ces cellules n'apparaissent ni ne fonctionnent jamais seules, elles sont toujours le long d'une matrice osseuse, qu'elles sont en fait en train de produire et qui n'est pas encore calcifiée (tissu ostéoïde). La présence de ce tissu ostéoïde est due au décalage entre la sécrétion de la matrice et sa calcification secondaire (période de maturation du tissu ostéoïde=10jours). Derrière l'ostéoblaste, se trouvent en général une ou deux couches de cellules en cours de différenciation, des cellules mésenchymateuses et des préostéoblastes.

A la fin de la période de sécrétion, certains ostéoblastes se trouvent emprisonnés dans la matrice et deviennent des ostéocytes, alors que les autres restent à la surface de l'os en couche monocellulaire et, lorsqu'ils ne sécrètent plus de manière active, deviennent des cellules bordantes.

1.2.1.3 Les ostéocytes

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

Chapitre 01 :

La morphologie de ces ostéocytes varie en fonction de leur âge et de leur activité fonctionnelle. Issu d'un ostéoblaste, un jeune ostéocyte conserve la plupart des caractéristiques ultra structurales et fonctionnelles de cette cellule, mais avec une diminution du volume cellulaire et de l'importance des organelles intervenant dans la synthèse des protéines (RER, Golgi). Un ostéocyte plus vieux, localisé plus profondément dans l'os calcifié montre une accentuation de cette tendance et, de plus, une accumulation de glycogène dans le cytoplasme.

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

1.2.1.4 Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules multinucléées (de 10 à 12 noyaux environ) qui forment des cavités et des tunnels dans le tissu osseux et participent à la résorption osseuse.

L'ostéoclaste est une cellule géante que l'on observe généralement en contact avec la surface osseuse calcifiée dans une lacune (lacune de Howship), résultat de sa propre activité de résorption. La surface de contact avec l'os est caractérisée par la présence d'une bordure en brosse limitée par une zone dense de chaque côté, appelée la « *sealing zone* » (zone de scellement ou d'attachement).

Leur origine proviendrait de l'assemblage de monocytes qui dérivent des tissus hématopoïétiques de la moelle osseuse.

1.2.2 Composition du tissu osseux

La substance osseuse proprement dite est constituée d'une trame organique (21%), d'une phase minérale (70%) et d'eau (9%).

- La trame organique se compose :

- °de collagène de type 1 qui forme 90% environ de la portion protéinique.
- °D'ostéocalcine
- °Des complexes phosphoprotéiniques et des complexes phospholipoprotéiniques
- °De l'ostéonectine
- °Des glycosaminoglycanes
- °Des glycoprotéines et des sialo-protéines.

Chapitre 01 :

- La phase minérale :

Elle est essentiellement composée de cristaux de phosphate de calcium dont la majorité se présente sous forme d'hydroxyapatite, tandis qu'une fraction se trouve sous forme de phosphate de calcium amorphe, ou de différentes formes cristallines, notamment du phosphate tricalcique. Cet aspect reflète la mobilisation permanente du calcium osseux qui se produit au cours du métabolisme phosphocalcique et qui assure la régulation de la calcémie.

En dehors des phosphates de calcium, la phase minérale de l'os comporte du carbonate de calcium, du phosphate de magnésium, du sodium et différents éléments sous forme de traces (Fer, Zinc).

1.2.3 La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire organique osseuse représente environ 35% du poids sec osseux. Elle comprend 90% de collagène de type 1, 1% de facteurs de croissance, de l'ostéocalcine et de l'ostéonectine. Elle assure un rôle de maintien des cellules au sein d'une maille de protéines extracellulaires. Elle joue aussi un rôle complexe et actif dans le métabolisme cellulaire et dans la régulation du comportement des cellules qui sont en contact avec elle.

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

1.2.4 Les protéines solubles

Les protéines solubles sont produites par les cellules et agissent sur des récepteurs membranaires. Les protéines osseuses morphogénétiques (BMP) et les facteurs de croissance font partie des protéines solubles présentes dans le tissu osseux et apportent une grande contribution aux fonctions biologiques osseuses.

- Les BMP sont les meilleures et les plus puissantes inductrices ostéoblastiques. Elles favorisent l'ostéoformation et sa consolidation. Leur effet est dose-dépendant. Elles sont libérées lors de la résorption et activées par l'hypoxie et l'acidose.

Chapitre 01 :

- Les facteurs de croissance sont impliqués dans la réparation et la régénération tissulaire et dans des processus cellulaires clés tels que la mitogenèse, le chimiotactisme, la différenciation cellulaire et le métabolisme.
- Les cytokines représentent un système de protéines qui interagissent entre elles pour activer les cellules souches et les autres cellules indifférenciées. Il existe deux formes de cytokines qui opèrent localement : mitogènes (paracrines) et morphogénétiques (autocrines). Elles jouent un rôle dans l'induction de la formation osseuse et les interactions entre les ostéoclastes et les ostéoblastes.

1.2.5 La macrostructure osseuse

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

- L'os cortical est composé de lamelles très serrées les unes contre les autres, ne laissant apparaître aucune cavité. Il est, entre autres composé d'un os particulier et complexe : l'os haversien. Son unité structurale est l'ostéon.
Celui-ci est constitué d'un canal central (canal de Havers), dans lequel cheminent vaisseaux et nerfs, entouré de 4 à 20 lamelles minéralisées concentriques. Les ostéons sont orientés selon un axe de résistance biomécanique.
- L'os spongieux ou trabéculaire se trouve à l'intérieur de l'os cortical. Macroscopiquement, les lamelles osseuses délimitent des espaces plus ou moins réguliers contenant de la moelle osseuse constituée d'adipocytes, de vaisseaux et de CSM.

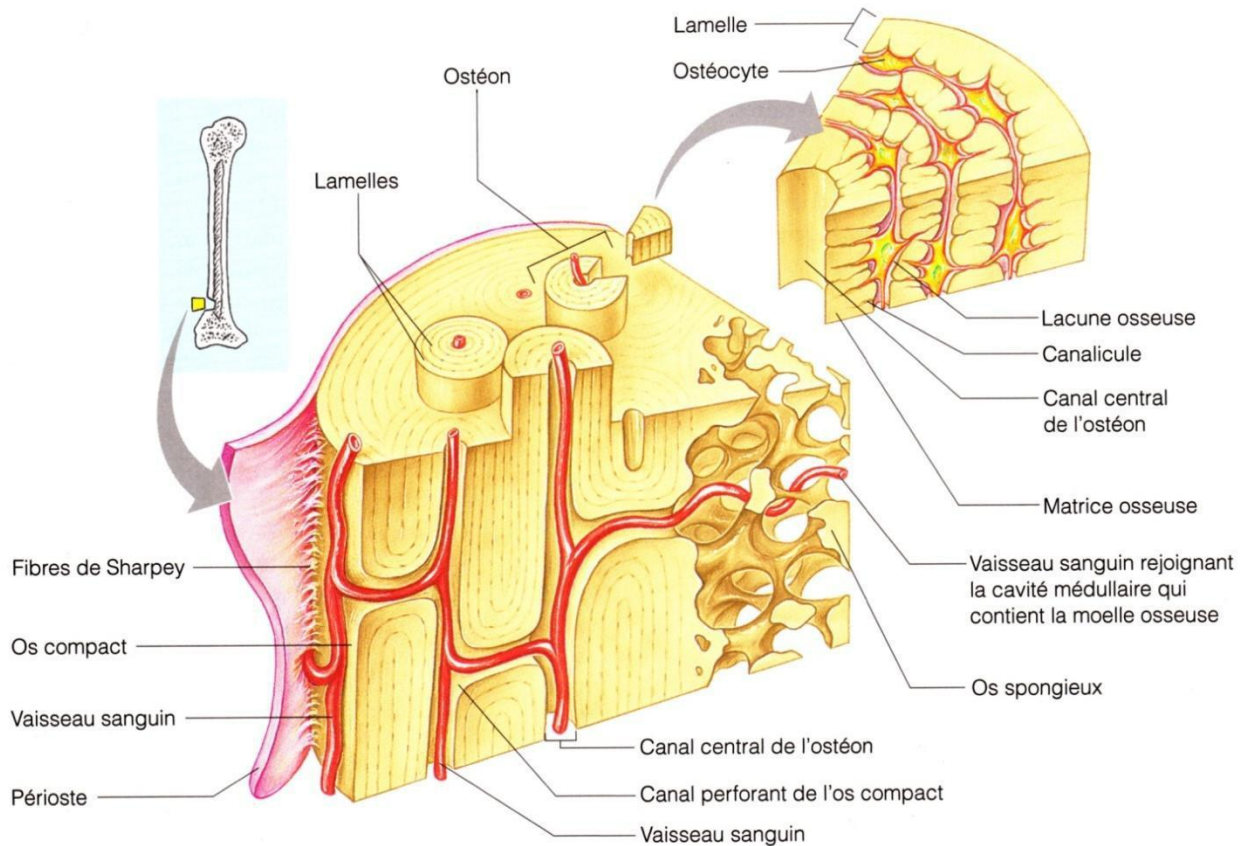


Figure 2 : organisation générale de l'os.

1.3 Rappels physiologiques

Dans un premier temps, on aborde les fonctions du tissu et le système osseux suivi par la composition chimique du tissu osseux et enfin la vascularisation.

1.3.1 Fonctions des os

Le tissu et le système osseux remplissent plusieurs fonctions fondamentales :

Le tissu et le système osseux remplissent plusieurs fonctions fondamentales :

- Le soutien. Le système osseux fournit une structure qui soutient les tissus mous et sert de point d'attache à de nombreux muscles squelettiques.
- La protection. Le squelette préserve de nombreux organes internes contre les blessures.
- Le mouvement. Les os auxquels se rattachent les muscles, servent de levier et permettent le mouvement lorsque les muscles se contractent.
- L'homéostasie des minéraux. Les os emmagasinent des minéraux (principalement le calcium et le phosphore) qui sont essentiels à la contraction musculaire, à l'activité nerveuse et à d'autres fonctions.

Chapitre 01 :

- La formation de cellules sanguines. Certaines parties des os renferment un tissu conjonctif, la moelle rouge, qui produit les cellules sanguines. Ce processus s'appelle hématoïèse (**Tortora et al, 1999**).

1.3.2 Vascularisation de l'os

Comme dans n'importe quel tissu, la vascularisation d'un os long mature comporte un système artériel ou afférent, un système capillaire et un système veineux.

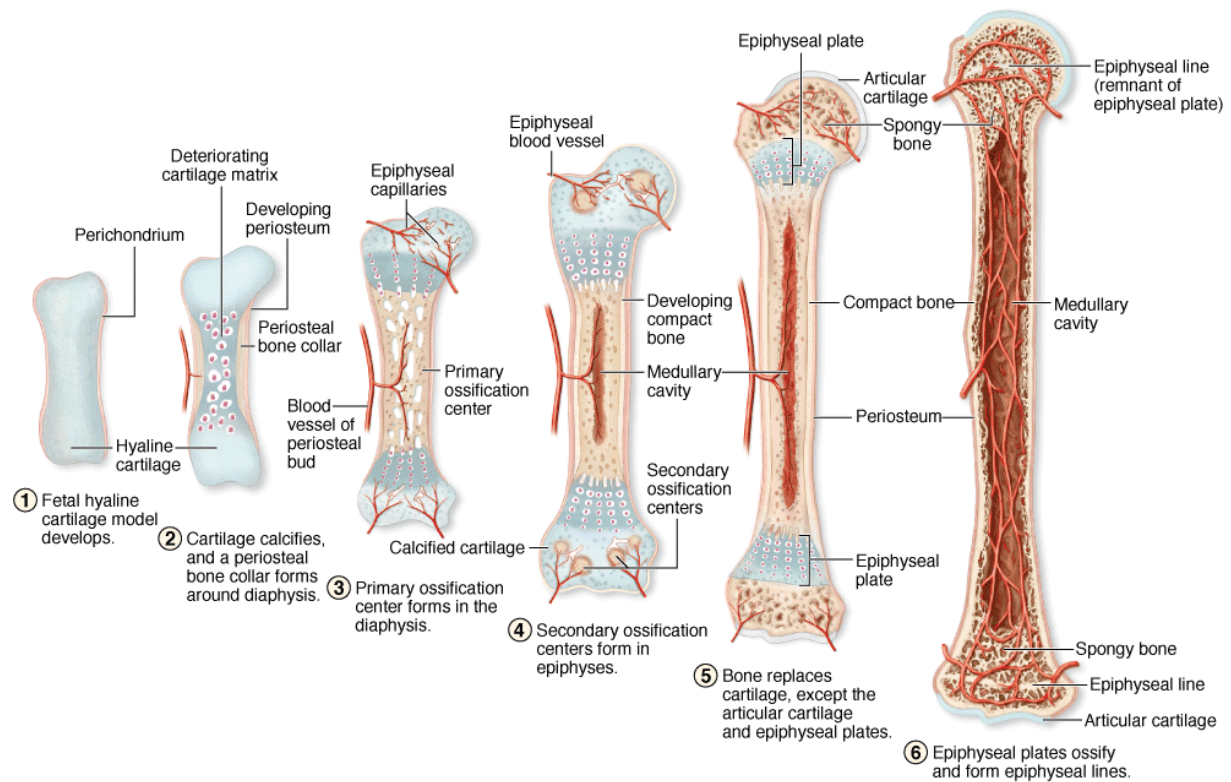
1.3.2.1 Le système artériel

Trois types d'artères composent le système artériel qui assure toute la vascularisation d'un os long.

- *L'artère nourricière*, qui est en général unique, pénètre dans l'os par le trou nourricier puis se divise en artère médullaire ascendante et descendante. Celles-ci assurent la quasi totalité de la vascularisation diaphysaire.
- *Les artères épiphyso-métaphysaires* sont multiples, pénètrent dans l'os métaphysaire par les zones d'insertion capsulaires, ligamentaires, musculaires et tendineuses
- *Les artères périostées* dont le rôle est la nutrition du cortex superficiel. Elles s'anastomosent également avec les terminaisons des artères médullaires dans la corticale (**Mathon, 1994 ; Rhinelander & Wilson, 1982**).

1.3.2.2 Le système capillaire

Il se compose de petits vaisseaux intra-corticaux. Ce réseau capillaire emprunte le système haversien, est non anastomosé et irrigue à partir d'une même artériole de petits segments de corticale d'une hauteur d'au maximum 2 mm (**Mathon, 1994**).



Source: Mescher AL: *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition*: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 3 : vascularisation de l'os.

1.3.2.3 Le système veineux

Le drainage des épiphyses et des métaphyses est assuré par de nombreuses veines épiphyso-métaphysaires satellites des artères.

Le tiers interne du cortical est drainé par une veine centromédullaire

Du périoste partent de nombreuses veines collectrices qui rejoignent les veines musculaires.

Un système d'anastomoses assure la réunion de ces différents compartiments (**Mathon, 1994**).

Chapitre 02

2.1 Classification des fractures

Il existe de nombreux systèmes de classification qui sont utiles pour la description des fractures.

Ces systèmes se basent sur les causes, l'existence d'une plaie externe communiquant avec le foyer de fracture, l'étendue des lésions, la direction et la localisation du trait de fracture et la stabilité de la fracture après réduction. (**Brinker et al, 1990**)

On peut classer les fractures selon

2.1.1 Origine des fractures

- Traumatisme atteignant directement l'os
- Traumatismes indirects : les forces sont transmises à travers l'os ou les muscles
- Affections osseuses : pouvant entraîner une destruction de l'os ou l'affaiblir.
- Mises à l'épreuve répétée : telles que les fractures de fatigue se rencontrant souvent chez les petits animaux sur les os de la main ou du pied (chez les lévriers de course par exemple).

2.1.2 Présence d'une plaie externe communiquant avec le foyer de fracture

- **Fracture close** : Le foyer de fracture ne communique pas avec l'extérieur.

- **fracture ouverte** : Le foyer de fracture communique avec l'extérieur. Ce type de fracture est très exposé aux souillures et à l'infection, et la réparation peut être retardée ou se trouver compliquée.

2.1.3 Etendue des lésions

- **Fracture complète** : Il existe une division complète de l'os accompagnée généralement d'un déplacement important des fragments.

- **Fracture en bois vert** Un côté de l'os est brisé et l'autre côté est seulement plié. Ce type de fracture s'observe généralement chez les jeunes animaux en croissance. Le déplacement est très réduit et la réparation est rapide. (**Brinker et al, 1990**)

Chapitre 02 :

La corticale et le périoste sont rompus sur un coté de l'os, la corticale opposée est pliée ou écrasée mais le périoste y est intact. (Bojrab, 1988).

-Félure

Une ou plusieurs fentes étroites, souvent orientées en spirale ou longitudinalement divisent la corticale. Le périoste reste souvent intact.

2.1.4 Direction et localisations du trait de la fracture

- Fractures transversales

Le trait de la fracture est perpendiculaire à l'axe de l'os.

-Fractures obliques

Le trait de la fracture est oblique par rapport à l'axe longitudinal.

- Fractures spiroïdes

Le trait de la fracture est courbe.

-Fractures communitives

Plusieurs traits de fractures font apparaître plusieurs fragments ou esquilles.

- Fractures multiples ou esquilleuses

L'os est divisé en trois fragments, ou plus, par des traits de fractures non convergents.

-Fractures engrenées

Les fragments osseux sont solidement enfoncés l'un dans l'autre.

- Fractures par arrachement

Un fragment d'os sur lequel s'insère un muscle, un tendon ou un ligament se détache sous l'action d'une traction puissante.

Chapitre 02 :

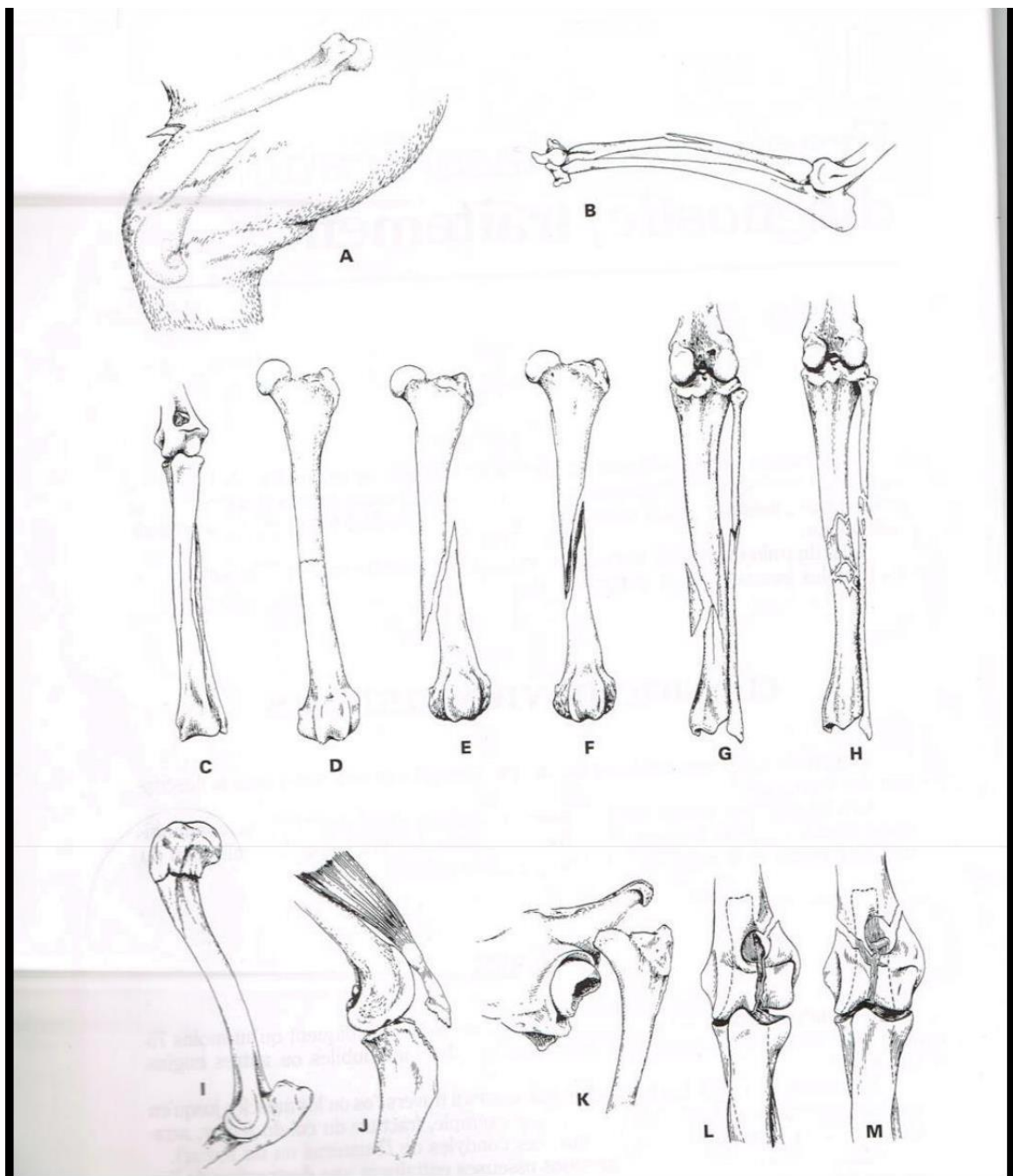
-Fractures épiphysaires

La fracture se produit au niveau du cartilage de l'épiphyse ou d'un cartilage

d'accroissement.

- Fractures condyloires

Au niveau des condyles.



Chapitre 02 :

(A) ouverte, (B) en bois vers, (C) fêlure, (D) transversale, (E) oblique, (F) spiroïde,
(G) communitive, (H) multiple ou esquileuse, (I) engrenée, (J) par arrachement,
(K) épiphysaire, (L) unicondylienne, (M) bicondylienne (**brinker et al ,1990**)

Figure 4 : Différents types de fractures

2.1.5 Stabilité après réduction

- Fracture stable

Les fragments s'engrènent et résistent aux forces de raccourcissement (par exemple, fractures engrenées ou an bois vert). Le but principal de l'immobilisation est d'empêcher une déformation par angulation.

- Fracture instable

Les fragments ne s'engrènent pas et glissent l'un sur l'autre, d'où un chevauchement (par exemple, fracture oblique, siphoides ou multiples). Une immobilisation est nécessaire pour maintenir la longueur et l'alignement, et prévenir une rotation.

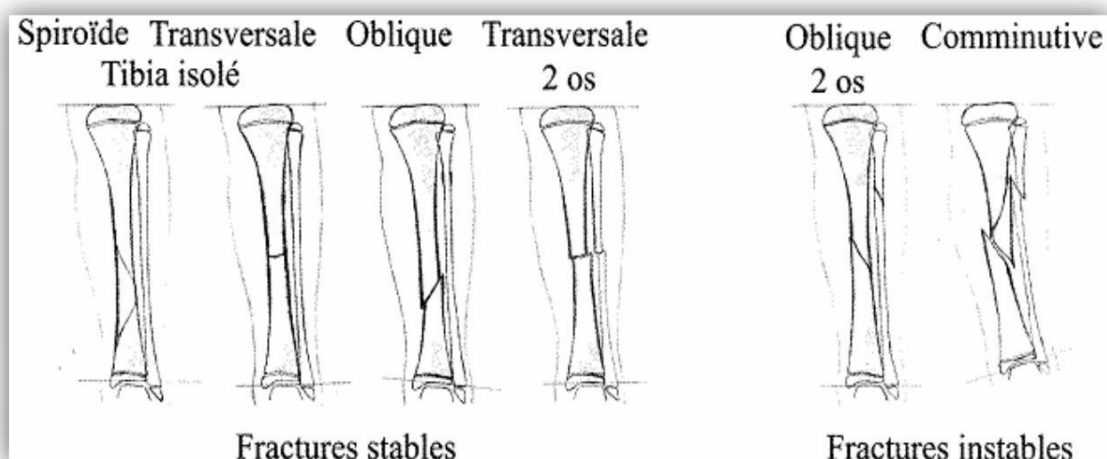


Figure 5 : Stabilité des fractures

Chapitre 03

3.1 Les différentes consolidations

La consolidation est un phénomène naturel, complexe visant à une reconstruction du tissu osseux lésé permettant ainsi à l'os de retrouver ses propriétés et sa forme qu'il avait avant la fracture.

Classiquement deux modes de consolidation sont décrits. Cependant quel que soit le mode, le rôle primordial appartient au périoste, à la bonne vascularisation de l'os, à l'état des tissus mous environnant et à la vitalité du contenu des espaces inter fragmentaires (**Simon et al.,2005**).

3.1.1 Consolidation indirecte ou secondaire

Suite à une fracture, l'os peut cicatriser par seconde intention. Cette cicatrisation se fait par formation d'un cal de fracture. Elle nécessite des conditions particulières :

- la contention des fragments doit être efficace,
- la réduction des fragments doit être correcte,
- le foyer de fracture doit être stérile, (**Stevenson, 1991**).

3.1.1.1 La période d'union (phase inflammatoire)

Elle se rencontre au début de tous les processus de cicatrisation tissulaire. Elle permet l'élimination des tissus dévitalisés et prépare le lit de la réparation de l'os.

On observe l'installation d'une inflammation locale aiguë dans l'hématome fracturaire, suivie d'une résorption ostéoclastique des extrémités osseuses ischémisées.

3.1.1.1.1 Constitution d'un hématome fracturaire

Suite aux lésions vasculaires de l'os et des tissus mous environnants, de nombreux médiateurs de l'inflammation sont libérés et participent à la constitution d'un hématome fracturaire. Celui-ci apporte un support et une source de cellules qui contribueront à la formation d'un tissu cicatriciel de granulation. En outre, la coagulation active la cascade du complément entraînant un afflux de cellules inflammatoires qui libèrent des interleukines.

Ces interleukines induisent elles-mêmes la production de prostaglandines et de TGF β 1.

Chapitre 03 :

(*Transforming Growth Factor beta*) via l'intervention des plaquettes. Ces facteurs chimiques induisent alors la mitose et la différenciation des cellules mésenchymateuses ainsi que le phénomène d'angiogénèse (malaval, 2009).

3.1.1.1.2 Nécrose osseuse

Elle est la conséquence de l'ischémie des fragments osseux faisant suite à l'interruption vasculaire. En effet, les vaisseaux des canaux de Havers et de Wolkmann sont rompus au niveau du trait de fracture. Comme il n'existe pas d'anastomose intra corticale longitudinale entre les vaisseaux de Havers, chaque segment osseux se trouve isolé.

L'importance de cette nécrose est dépendante du type de fracture. Lorsque la fracture est complète, l'artère médullaire est toujours rompue ce qui aggrave l'ischémie des fragments osseux. Elle dépend également des lésions des tissus mous adjacents qui participent également à la vascularisation de l'os (Autefage, 1992).

3.1.1.1.3 Réaction inflammatoire primitive

Les lésions tissulaires et nécrotiques induisent une réaction inflammatoire. Celle-ci se traduit par une vasodilatation, une exsudation plasmatique, une migration de leucocytes et d'ostéoclastes qui conduisent à la déformation du foyer de fracture et à la résorption des tissus nécrotiques (Cordey et al, 2000).

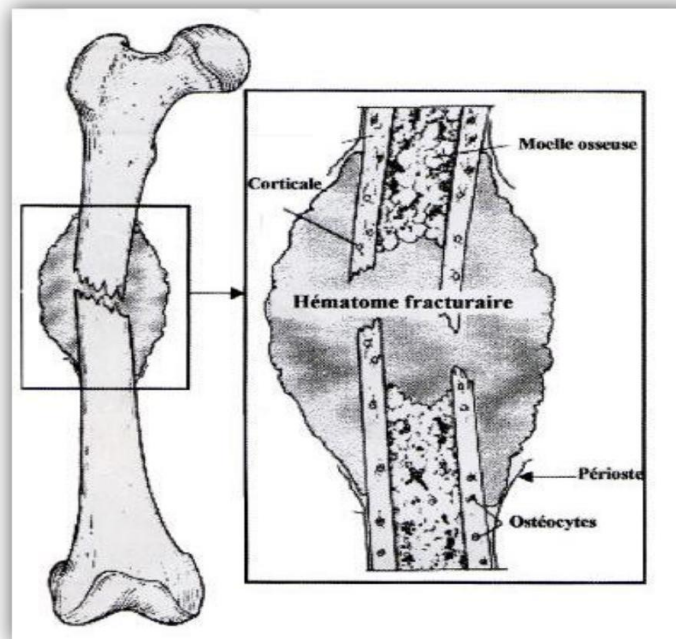


Figure 6 : formation de l'hématome fracturaire

3.1.1.2 Phase de réparation

La phase de réparation se scinde elle-même en trois grandes étapes.

3.1.1.2.1 Phase de réparation conjonctive

Cette phase se traduit par la colonisation de l'hématome fracturaire par des cellules issues du périoste, de l'endoste, de la moelle osseuse et du sang. L'hématome fracturaire est alors progressivement remplacé par un tissu de granulation, puis par un tissu conjonctif qui contribuent progressivement à stabiliser la fracture. Ce tissu conjonctif est ensuite à son tour lui-même colonisé par des cellules mésenchymateuses qui, selon les conditions locales, synthétiseront un tissu fibrocartilagineux ou osseux.

3.1.1.2.2 Phase de réparation cartilagineuse

S'il subsiste une instabilité au niveau du foyer de fracture, la néovascularisation est cisailée par les mouvements des abouts osseux. Il en résulte donc localement une diminution de la pression partielle tissulaire en oxygène. Or, les chondroblastes sont plus tolérants à l'hypoxie que les ostéoblastes. Ainsi, dans ces conditions, seuls les chondroblastes peuvent survivre. Les cellules mésenchymateuses se différencient donc en chondroblastes qui synthétisent par endroit un tissu cartilagineux. Un cal fibrocartilagineux succède ainsi au cal conjonctif.

3.1.1.2.3 Phase de réparation osseuse

Le tissu cartilagineux est ensuite progressivement remplacé par un tissu osseux selon un processus similaire à celui de l'ossification endochondrale. Le front d'ossification progresse des abouts fracturaires vers l'espace inter-fragmentaire. La substance fondamentale synthétisée précédemment par les chondroblastes est minéralisée, consolidant ainsi le cal. Parallèlement, une néovascularisation se met en place faisant affluer des ostéoclastes qui résorbent le tissu cartilagineux. Les ostéoblastes synthétisent alors successivement un tissu osseux immature non lamellaire puis un tissu osseux mature lamellaire (**Cordey et al, 2000**).

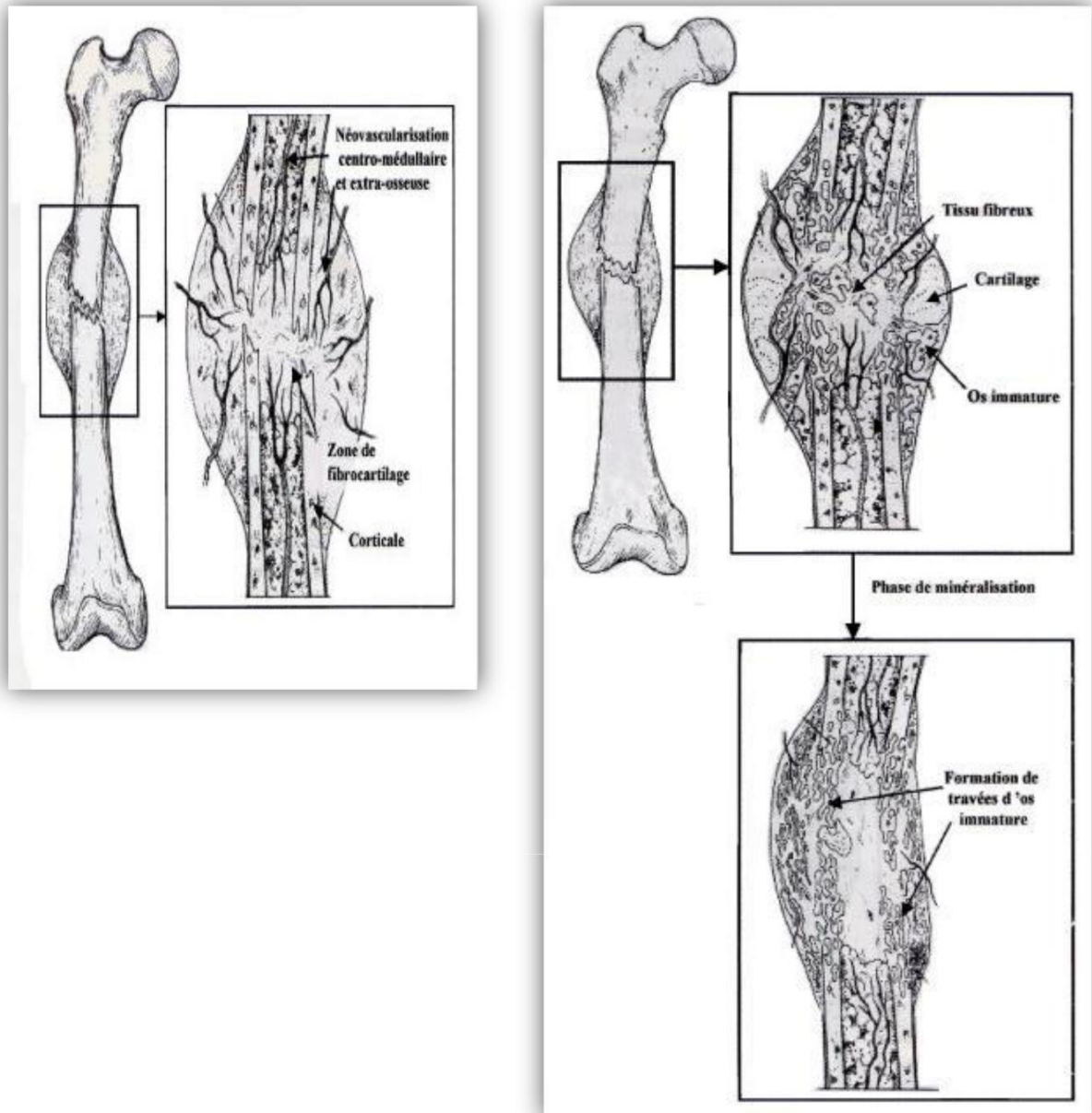


Figure 7 : Phase de réparation osseuse

3.1.1.3 Phase de remodelage

Elle permet de redonner à l'os une forme la plus proche possible de sa forme initiale. Ainsi, on observe une résorption des portions inutiles du cal notamment au niveau des zones soumises à des forces de tension, et un renforcement au niveau des zones soumises à des forces en compression. Cette phase obéit à la loi de Wolf selon laquelle l'architecture interne de l'os ainsi que sa conformation externe sont en relation avec sa fonction et changent lorsque sa fonction est modifiée (Denny & Butterworth, 2000). L'os s'adapte aux contraintes

Chapitre 03 :

mécaniques auxquelles il est soumis. Cette phase se déroule selon les mêmes modalités que lors du remaniement osseux physiologique. En effet, on observe des cônes de forage creusés par des ostéoclastes qui résorbent l'os primaire (Fig. 8). Ces ostéoclastes sont suivis par des néo vaisseaux et des ostéoblastes qui vont permettre la synthèse d'une nouvelle matrice osseuse. On aboutit au terme de cette phase à un nouvel os lamellaire.

Enfin, si la fracture se situe en zone diaphysaire, la corticale est reconstruite et la cavité médullaire recreusée. Ainsi, si la réduction des fragments et leur alignement sont corrects, l'os retrouve au terme du remodelage sa forme initiale. Cette phase peut durer des mois voire des années en fonction de l'âge de l'individu (**Denny & butterworth 2000**).

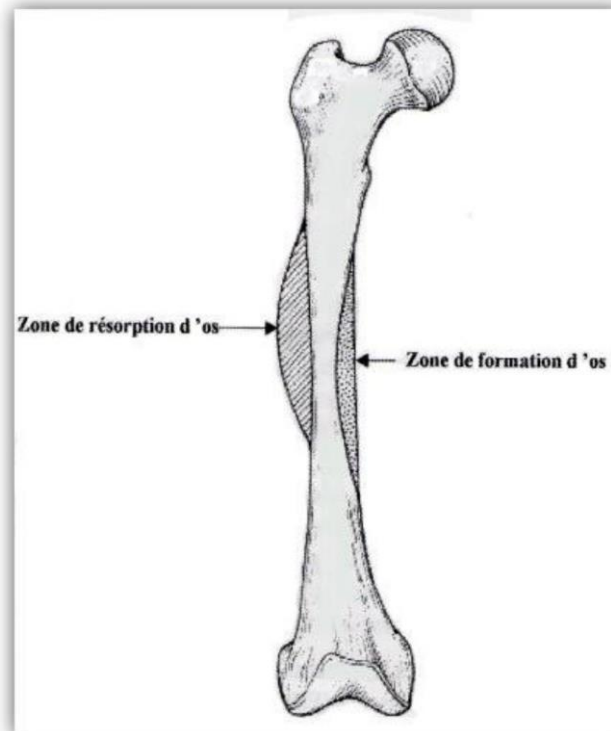


Figure 8 : phase de remodelage

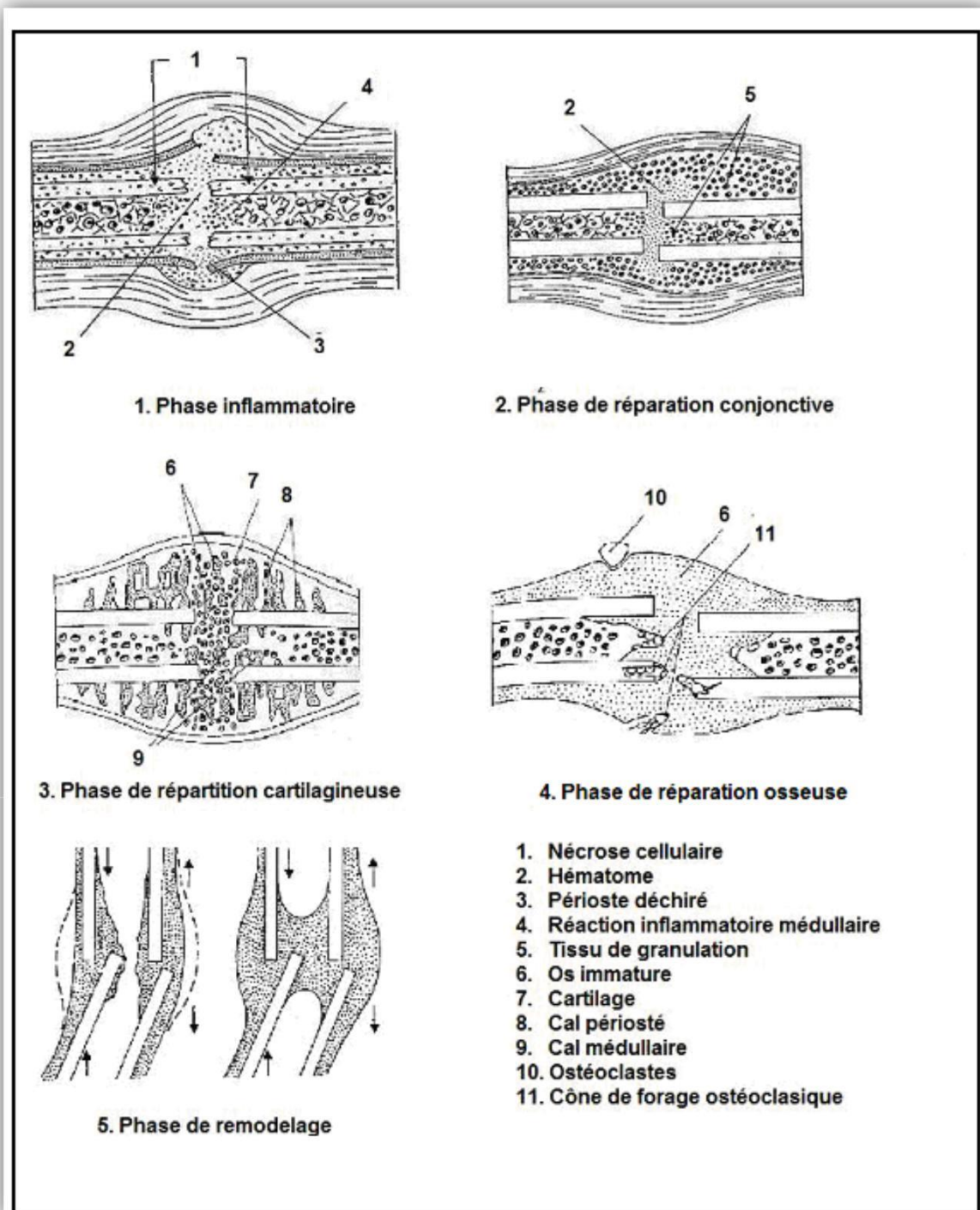


Figure 9 : Evolution de la cicatrisation osseuse

3.1.2 Consolidation directe ou perprimam

Chapitre 03 :

C'est la consolidation sans formation préalable de cal. Ce type de consolidation est comparable au remodelage naturel de l'os. Il s'y produit un dépôt d'os lamellaire le long du trait de fracture suivi d'un passage direct d'ostéons d'un fragment à l'autre (**Herginou &**

Beaujean, 1997).

Trois conditions y sont nécessaires :

- contact intime des extrémités fracturaires : Une réduction anatomique parfaite de la fracture afin de réduire au maximum les espaces inter-fragmentaires (**Autefage, 1992**)
- immobilisation stricte du foyer de fracture : Afin d'augmenter la stabilité du foyer de fracture, les fragments doivent être mis en compression grâce à des plaques adaptées.
- le foyer doit être préservé de toute infection bactérienne et la vascularisation doit être préservée au maximum (**Autefage, 1992**).

3.2 Le rôle des différentes structures osseuses

Le rôle du périoste, de l'endoste, de la moelle osseuse et des extrémités fracturaires sont détaillés ci-dessous.

3.2.1 Le périoste

C'est une membrane blanchâtre qui recouvre l'os sauf au niveau de l'articulation. Sa capacité ostéogénique a été évoquée par beaucoup d'auteurs (**Simon et al., 2005 ;**

Youmachev.,2002).

Il est constitué de deux couches cellulaires.

La couche externe fibreuse joue un rôle d'encapsulation, assure la nutrition de la couche corticale et semble ne pas intervenir dans l'ostéogenèse. Elle est formée de plusieurs couches de cellules de type fibroblastique.

La couche interne ou couche ostéogène d'OLLIER est formée de cellules précurseurs ostéoprogénitrices, des ostéoblastes, des ostéoclastes et des cellules endothéliales vasculaires. Pendant la croissance, la couche la plus superficielle est formée par les pré ostéoblastes ressemblant à des fibroblastes et celle interne par des ostéoblastes.

Chapitre 03 :

Ces deux couches ont une capacité de prolifération et de transformation ostéoblastique.

3.2.2 L'endoste

C'est une membrane tapissant la face interne de la corticale et enveloppant la moelle osseuse. Il est formé d'ostéoblaste et de cellules bordantes. Il est responsable d'une prolifération d'aspect fibroblastique et vasculaire à l'origine du tissu fibreux.

Tout comme le périoste, il est difficile d'y différencier les cellules qui deviennent ostéogéniques et fibroblastes jeunes.

3.2.3 La moelle osseuse

BRIGHTON cité par HERGINOU a démontré à partir d'étude en microscopie électronique, que les cellules présentes dans la moelle osseuse sont à l'origine d'une partie du cal osseux.

FRIEDENSTEIN cité par SEDEL (**Youmachev., 2002**) a décrit deux types de cellules médullaires ostéoformatrices:

- Les DOPC « Determinal osteogenic precursor cells » accolées aux trames osseuses et dont le rôle est de fabriquer de l'os.
- Les IOPC (*inductible ostéogenic precursor cells*) présentes en dehors du squelette.

3.2.4 Les extrémités fracturaires

Elles sont un obstacle à surmonter et un soutien efficace dans le processus de la consolidation.

L'os nécrosé doit être à la fois contourné et pénétré, enfin éliminé par le tissu ostéoformateur du cal.

Leur rôle positif est surtout la stabilisation temporaire.

Chapitre 03 :

Malgré les progrès réalisés, l'origine et la nature des cellules ostéoblastiques responsables de la minéralisation du cal demeurent discutables.

3. 3 Perturbations de la consolidation

La cause la plus fréquente de retard est une immobilisation insuffisante ou interrompue des fragments osseux. A la radiographie, le trait de la fracture est évident, la formation du cal peut être insignifiante, le foyer de fracture a un aspect «plumeux » ou laineux. Des signes d'activité ostéogène sont visibles.

Le traitement des retards de consolidation peut se faire de différentes manières

1. si la réduction est satisfaisante, il faut maintenir une immobilisation rigide continue pendant une longue période de temps
2. s'il existe un bon contact des extrémités des bouts avec un mauvais alignement ou une angulation, il faut redresser l'os et l'immobiliser de façon rigide et continue. Le redressement eut généralement se faire par une pression exercée au-dessus d'un point d'appui. Cela est préférable à une cassure faite à découvert par opération et fait gagner de nombreuses semaines dans la guérison
3. si la réduction est mauvaise, une intervention chirurgicale est indiquée pour corriger le défaut de réduction et de fixation (**Brinker et al 1990**).

De nombreux facteurs (locaux, généraux) peuvent perturber le processus de consolidation d'une fracture aboutissant ainsi soit à un retard de consolidation soit à une pseudarthrose.

L'hypophysectomie retarde la consolidation. Cette action semble être sous la dépendance de l'hormone de croissance (GH) (**Youmachev., 2002**).

Les vitamines C et D et le calcium participent à la consolidation, mais leur administration pharmaceutique est inutile pour une alimentation normale L'apport vasculaire et la vitalité des bouts fracturaires jouent un rôle fondamental. (**Youmachev., 2002**).

Chapitre 03 :

L'hyper vascularisation locale favorise la prolifération cellulaire et l'élaboration de cal. L'anémie hypovolemique entraîne une diminution de l'élasticité de l'os et un retard de consolidation (**Youmachev., 2002**).

HERGINOU (**Kempf et al., 2000**) dans son étude, trouve que la moelle et la crête iliaque des patients présentant une pseudarthrose sont pauvres en progéniteurs osseux et hématopoïétiques.

L'administration d'AINS après traumatisme augmente le risque de retard de consolidation et de pseudarthrose.

Le type anatomique de la fracture, l'interposition des tissus en particulier le périoste, les facteurs biomécaniques (**Simon et al., 2005**) et l'infection constituent un facteur déterminant indiscutable influençant la consolidation d'une fracture. Pour une consolidation indirecte, la perturbation est généralement d'origine mécanique par éclatement des cellules situées dans le trait de fracture. Il suffit alors d'une bonne immobilisation du foyer par ostéosynthèse ou par plâtre pour aboutir à une consolidation.

Nous pouvons alors considérer certaines fractures comme « fractures à risque » (**Herginou et al., 1997**) :

- fractures avec perte de substance importante
- fractures avec nécroses de fragments
- fractures instables par contraintes mécaniques
- fractures sur tumeurs
- fractures infectées

Chapitre 04

4. Substitut osseux

Biomatériau mis en place chirurgicalement sur un site receveur afin de restaurer une perte de substance osseuse. Il peut avoir une origine allogénique (autre individu de la même espèce), xénogénique (autre espèce) ou synthétique. Un substitut osseux se doit d'avoir certaines caractéristiques :

4.1. Caractéristiques des substituts osseux

En vue de leur utilisation en clinique, les substituts osseux doivent répondre à certains critères. Ces caractéristiques définissent l'efficacité du matériau de comblement.

4.1.1. Biocompatibilité

La biocompatibilité des substituts employés est primordiale. Ces matériaux ainsi que leurs produits de dégradation ne doivent pas, en effet, présenter de cytotoxicité ni s'accompagner d'une forte réaction inflammatoire.

De par leur nature, les matériaux phosphocalciques et leurs produits de dégradation (calcium, phosphate) sont parfaitement assimilables par l'organisme et participent même à la

régénération osseuse. Que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, la majorité de ces matériaux présentent une très bonne biocompatibilité. L'implantation de céramiques d'HA, de β -TCP ou de BCP chez l'animal s'accompagne d'une bonne apposition d'os à la surface des matériaux, sans présence de réaction inflammatoire (Jarcho 1981). Dans de rares cas, une dissolution trop importante des matériaux s'accompagne d'une cytotoxicité et par suite, d'un manque d'efficacité. De telles observations ont pu être faites pour des céramiques d' α -TCP (Yuan et al. 2001a).

4.1.2. Résistance mécanique

Les substituts osseux peuvent être soumis à des efforts mécaniques importants similaires à ceux que l'os doit supporter. Il est donc important que ces matériaux présentent de bonnes propriétés mécaniques afin d'éviter leur effritement ou leur fracture lors de la mise en place durant l'opération chirurgicale ou au moment de la mise en charge.

La résistance mécanique des substituts osseux est dépendante principalement de leur composition, de leur mode de fabrication et de leur morphologie.

Chapitre 04 :

L'hydroxyapatite dense possède une forte résistance à la traction ou à la compression avec des valeurs supérieures ou comparables à celle de l'os cortical. Sa résistance à la traction est comprise entre 79 et 106 MPa contre 69 à 110 MPa pour l'os cortical (LeGeros 2002) et sa résistance à la compression peut atteindre 400 MPa contre 100 à 200 MPa pour l'os cortical (Rezwan et al. 2006).

Cependant, la présence nécessaire de pores interconnectés dans les matériaux employés diminue de manière drastique leurs propriétés mécaniques. Les valeurs obtenues, très variables en fonction du type de céramique phosphocalcique étudié, sont de l'ordre de 50 MPa pour la résistance à la traction et inférieures à 10 MPa pour la résistance à la compression (LeGeros 2002, Dellinger et al. 2006).

4.1.3. La porosité

La morphologie des substituts osseux est un paramètre majeur qui conditionne leur efficacité. Il est en effet nécessaire que le matériau contienne des pores interconnectés. Il a été montré que deux gammes de porosités doivent être présentes pour assurer une bonne reconstruction osseuse :

- *Une macroporosité*

La macroporosité correspond en général à des pores de diamètre supérieur à 100 μm , et classiquement compris entre 300 et 600 μm . La présence de ces macropores assure l'envahissement du matériau par les cellules ainsi que la mise en place de la vascularisation permettant un apport des fluides biologiques nécessaires à la survie et à la différenciation cellulaire. Une porosité minimale de 40-70 μm est indispensable pour l'envahissement de vaisseaux et la formation d'os. Klenke et al. ont montré que la taille des macropores était directement corrélée à la quantité d'os et au nombre de vaisseaux formés après implantation de céramiques de BCP sur des crânes de rats. Les valeurs obtenues sont significativement plus importantes pour des gammes de porosités supérieures à 140 μm et augmentent avec la taille des pores (Klenke et al. 2008).

- *Une microporosité*

Chapitre 04 :

La présence de mésopores de diamètre inférieur à 10 μm – communément appelées micropores dans le domaine des biomatériaux – joue par ailleurs un rôle important dans l'efficacité de reconstruction de ces matériaux, notamment sur leurs propriétés ostéoconductrices et/ou ostéoinductrices. Il a été évoqué que ces micropores étaient susceptibles de jouer un rôle à plusieurs niveaux : augmentation de la surface spécifique des matériaux, création d'un microenvironnement à l'intérieur de ces pores, augmentation de la rugosité, augmentation de la résorbabilité. Ces différents paramètres, associés à la réactivité du matériau, pourraient donc avoir une influence sur la bioactivité du matériau ou ses capacités d'adsorption (Habibovic et al. 2008, Zhu et al. 2008).

La porosité des matériaux est contrôlée par leur mode de fabrication. En général, la macroporosité et la microporosité peuvent être assurées par l'utilisation de moules poreux ou l'intégration d'agents porogènes qui vont être dégradés à haute température (frittage de céramiques par exemple). Les porosités peuvent aussi être obtenues simplement par le frittage de billes calibrées ou encore par dissolution de l'agent porogène ajouté (pour la préparation de polymères poreux par exemple). Dans le cas des céramiques phosphocalciques, la microporosité est aussi corrélée à la température de frittage : plus la température de frittage est faible, plus la microporosité sera importante (Wilson et al. 2006).

4.1.4. Biorésorbabilité

La biorésorbabilité est un facteur important : Elle va déterminer la vitesse à laquelle le matériau va être dégradé *in vivo* par les phénomènes de dissolution spontanés et par l'action des ostéoclastes. Celle-ci doit être contrôlée pour obtenir une dégradation directement corrélée dans le temps à la formation d'os : Le matériau doit, en effet, être en mesure de se dégrader pour permettre le remplacement progressif de la céramique par l'os néoformé mais une dégradation trop rapide peut être responsable de la perte de l'intégrité de la structure de la céramique qui ne pourra donc plus soutenir la croissance osseuse.

La biorésorbabilité est dépendante des caractéristiques physico-chimiques des matériaux.

La composition chimique du matériau conditionne son degré de solubilité et donc sa vitesse de dégradation. Il est généralement considéré que la biodégradabilité est liée au produit de solubilité du matériau. L'HA stœchiométrique est définie par de nombreux auteurs comme un matériau non résorbable. Son produit de solubilité est, en effet, très faible. Au contraire, le

β -TCP a un produit de solubilité beaucoup plus grand que celui de l'hydroxyapatite (si on le rapporte au même nombre d'ions phosphate dans de l'eau à 25°C) et peut être plus facilement dissout à pH acide. La combinaison d'HA et de β -TCP pour former les céramiques mixtes de BCP a pour objectif principal de contrôler leur vitesse de résorption. Ces céramiques mixtes ont une résorbabilité intermédiaire et sont capables d'être dégradées entièrement pour être remplacées par la matrice osseuse.

La vitesse de dissolution des céramiques peut être modifiée par différents facteurs dont la taille des cristallites et la porosité du matériau (LeGeros 2002). La présence de micropores permet d'augmenter la surface spécifique des matériaux et donc leur vitesse de dissolution et leur dégradation à composition chimique et produit de solubilité identiques (Dellinger et al. 2006, Wilson et al. 2006).

4.1.5. Bioactivité

Les matériaux bioactifs possèdent la propriété unique de créer un contact direct avec l'os sans formation de chape fibreuse augmentant de ce fait leur potentiel d'intégration. Cette capacité réside dans la possibilité pour ces biomatériaux de précipiter à leur surface une apatite nanocristalline, similaire au minéral osseux, au contact des fluides biologiques (Takadama et al. 2008).

La formation de cette phase apatitique se fait en plusieurs étapes : 1) existence d'un environnement sursaturé en ions calcium et phosphate ; 2) précipitation à la surface du matériau d'une apatite nanocristalline carbonatée ; 3) association puis incorporation de cette phase avec la matrice organique de l'os nouvellement formé. La première étape est réalisée naturellement et les fluides biologiques au contact d'un implant sont sursaturés par rapport aux apatites nanocristallines susceptibles de se former. On considère que le produit ionique du sérum est proche du produit de solubilité du phosphate Octacalcique (OCP) (Eidelman et al. 1987). La deuxième étape dépend des propriétés de nucléation de la surface, elle est particulièrement importante pour l'hydroxyapatite et d'autres phosphates de calcium susceptibles de favoriser la croissance épitactique de cristaux d'apatite. Cependant, cette capacité d'une surface à favoriser la germination d'une phase apatitique peut être exaltée par la libération d'ions minéraux du biomatériau lui-même. Ainsi, la bioactivité des bioverres est attribuée à leur capacité à libérer du calcium dans leur environnement immédiat et favoriser ainsi localement la précipitation de phosphate de calcium. Deux autres ions peuvent

Chapitre 04 :

contribuer à cet effet, les phosphates et les ions OH^- par leur effet sur le pH local, et certains biomatériaux utilisent aussi ces propriétés. La troisième étape est plus complexe et elle implique de nombreux paramètres physico-chimiques et biologiques. Parmi les paramètres physico-chimiques, il faut mentionner la vitesse de croissance des cristaux, l'inhibition de la croissance et de la germination par des protéines ou des ions (Mg, carbonates, pyrophosphates, citrates ...), la diffusion de ces groupements vers le front de minéralisation. Les paramètres biologiques concernent, notamment l'adhésion, la prolifération, la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes, qui dépendent fortement de la surface du biomatériau et de certains ions minéraux en solution (notamment calcium et phosphate). Tout comme le minéral osseux, la phase apatitique nanocristalline néoformée est très réactive et elle possède des capacités importantes d'échange ionique et d'adsorption de protéines. Il a, par ailleurs, été suggéré que des protéines issues des fluides environnants pourraient être co-précipitées et donc incluses dans cette couche apatitique lors de sa formation.

La bioactivité de matériaux a été montrée pour la première fois par Hench et al. qui ont remarqué la formation de cette couche apatitique sur leur bioverre (Hench et al. 1972). Kokubo et al. ont ensuite montré que la bioactivité d'un matériau pouvait être évaluée *in vitro* par immersion à 37°C du matériau dans une solution de SBF (simulated body fluid) qui reproduit la composition ionique du plasma sanguin. Dans ces conditions, seuls les matériaux bioactifs ont la capacité d'induire la nucléation-croissance de cette phase apatitique à leur surface (Kokubo 1991).

La présence de sites de nucléation et un accroissement de la sursaturation en ions calcium et/ou phosphate à la surface du matériau sont deux mécanismes permettant d'induire la formation de cette apatite similaire au minéral osseux (Duan et al. 2004).

La plupart des céramiques à base de phosphates de calcium sont bioactives à des degrés variables. La microporosité de ces matériaux semble jouer un rôle important dans ce phénomène : cette microporosité augmente la surface spécifique des échantillons et donc le nombre de sites de nucléation. Il a, d'autre part, été suggéré qu'elle pourrait permettre d'obtenir un micro-environnement favorable pour une sursaturation en ions calcium et phosphate (Duan et al. 2004).

4.1.6. Ostéoconduction

L'ostéoconduction est définie actuellement comme la capacité d'un matériau à permettre une croissance osseuse lorsqu'il est au contact ou à proximité d'un os (Jarcho 1981). Le matériau doit être en mesure d'accueillir les précurseurs ostéoblastiques qui migrent de la moelle osseuse et d'assurer leur prolifération puis leur différenciation en ostéoblastes. D'un point de vue pratique, l'ostéoconduction est mesurée après implantation d'un matériau dans un site osseux. Il s'agit, en général, d'études comparatives qui mettent en évidence le potentiel ostéoconducteur d'un matériau par rapport à un autre. Les évaluations effectuées peuvent être histologiques, avec la mesure de la formation d'os formé et de la vascularisation, ou mécaniques, avec des mesures de la force de la liaison os-matériau (Nakamura et al. 2008).

La composition chimique et la topographie de surface des échantillons ont une forte influence sur l'ostéoconduction. Le contact os-implant et la résistance aux tests mécaniques d'implants en titane apparaissent, en effet, significativement accrues en présence d'un revêtement d'HA, bioactif, à leur surface ou d'une rugosité importante, susceptible de stimuler la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes (Goldberg et al. 1995, Moroni et al. 2008). En outre, bien qu'elle n'apparaisse pas indispensable dans l'initiation du phénomène, la présence d'une macroporosité favorise l'ostéointégration des matériaux (Takemoto et al. 2005).

Les céramiques phosphocalciques présentent de très bonnes propriétés ostéoconductrices et leur capacité est déterminée par leurs caractéristiques et notamment leur composition chimique et leur microporosité. L'implantation dans des fémurs de chien de céramiques de BCP (HA/ β -TCP : 62/38) montre une ostéointégration plus précoce et une quantité d'os néoformé supérieure à tous les temps de l'étude par rapport à des échantillons d'HA (de porosité similaire) (Yuan et al. 2006a).

Wilson et al. ont, par ailleurs, étudié de manière combinée les effets de la composition et de la microporosité sur le potentiel ostéoconducteur des céramiques phosphocalciques. Ils ont comparé la formation d'os après implantation dans le rachis lombaire de chèvres d'échantillons de β -TCP, d'HA et BCP (HA/ β -TCP : 80/20) qui ont été frittés à des températures variables, et donc qui présentent des microporosités différentes. Ils ont ensuite classé les échantillons par rapport à leur potentiel ostéoconducteur : BCP frittées à faible et moyenne température (rugueuses et lisses) = β -TCP > HA frittée à faible température > BCP

Chapitre 04 :

frittée à haute température (rugueuses et lisses) > HA frittée à haute température. Au vue des résultats obtenus, ils indiquent que le paramètre qui déterminerait le potentiel ostéoconducteur serait la bioactivité des céramiques reliée à leur vitesse de dissolution (Wilson et al. 2006).

Dans une de leur étude, Habibovic et al. ont obtenus des résultats comparables après implantation en site orthotopique de différents phosphates de calcium : L'HA, l'apatite carbonatée et des céramiques de BCP dépourvues de micropores induisent peu de formation osseuse alors que celle-ci est très importante pour des échantillons de BCP microporeux (Habibovic et al. 2008).

Habibovic et al. confirment par ailleurs dans ce travail que les matériaux phosphocalciques ont non seulement des propriétés ostéoconductrices mais aussi, dans certains cas, des propriétés ostéoinductrices (Habibovic et al. 2008).

4.2. L'ostéoinduction

Les matériaux ostéoconducteurs ont de bonnes capacités de reconstruction lorsque qu'un contact direct entre l'os et le matériau est possible et que la zone à reconstruire est petite. Ils sont en revanche peu efficaces pour la régénération de larges pertes de substance osseuse (Johnson et al. 1996). Dans ces situations, il est nécessaire d'utiliser des substituts osseux qui permettent la différenciation ostéoblastique de cellules progénitrices (endogènes ou exogènes) et assure donc l'ostéogenèse dans l'ensemble du matériau. Deux grands domaines d'études concernent la recherche et le développement de tels matériaux. L'ingénierie tissulaire, d'une part, s'intéresse à l'élaboration de stratégies et méthodes efficaces pour associer des cellules progénitrices issues du patient sur des matériaux qui permettent leur différenciation

ostéoblastique. L'implantation de ces cellules a pour but d'initier et soutenir la formation osseuse et la vascularisation au sein de l'implant (Dawson et al. 2008, Grellier et al. 2009). Le second domaine d'investigation concerne le développement de matériaux ostéoinducteurs : il s'agit de matériaux qui sont capables d'accueillir les cellules progénitrices de l'hôte et d'induire leur différenciation ostéoblastique.

L'ostéoinduction reproduit les mécanismes classiques de l'ostéogenèse : 1) migration de cellules souches progénitrices, 2) différenciation de ces cellules et ossification endochondrale

Chapitre 04 :

ou intramembranaire avec la formation de vaisseaux, 3) production de la moelle osseuse et 4) mise en place du remodelage osseux (De Bruijn et al. 2008).

Les méthodes les plus étudiées à l'heure actuelle pour élaborer des matériaux ostéoinducteurs sont les suivantes :

- Association d'un matériau avec des facteurs de croissances ou leur séquence d'ADN codante. La combinaison de protéines de la famille des BMPs – la BMP-2 et la BMP-7 notamment – avec des substituts osseux est particulièrement étudiée en raison de son efficacité (Saito et al. 2003).
- Développement de matériaux capables à eux seuls d'assurer ces processus d'ostéoinduction (Habibovic et al. 2007).

4.3 Les matériaux de comblements osseux:

4.3.1 Les matériaux d'origine naturelle

4.3.1.1 Les allogreffes :

Les prélèvements se font sur cadavres (dans les 24 heures après le décès), puis sont préparés (réduits en particules, traités à l'alcool éthylique), congelés dans de l'azote liquide et lyophilisés (pour réduire l'antigénicité de l'allogreffe). La déminération, quand elle a lieu, se fait par action de l'acide chlorhydrique. Le conditionnement est réalisé par des sachets sous vide.

L'extraction des glycoprotéines de surfaces est à l'origine des réponses immunitaires. La matrice collagène est réduite pour permettre une meilleure diffusion de protéines morphogénétiques.

Ces prélèvements subissent une stérilisation complémentaire pour réduire les risques de contamination qui peuvent varier selon les banques (radiations ionisantes, oxyde d'éthylène, chaleur) ; La néoformation osseuse sera ainsi variable d'une banque à l'autre. Le risque de contamination est limité, par sélection rigoureuse des donneurs et par traitements. Le devoir d'information prend ici toute son importance.

Chapitre 04 :

Inconvénients :

- transmission possibles : pathologies bactérienne ou virales (VIH, hépatite)
- altération de l'ostéo-induction par stérilisation (rayons gamma)
- réaction immunitaire, même si le greffon est irradié
- ostéo-conduction aléatoire au sein du greffon.

Exemples : GRAFTON ® DBM, OSTEOSET BDM ®.

4.3.1.2 Les xéno greffes

Les origines sont diverses : corail, seiche, mammifères (cheval, vache, cochon, mouton). L'origine bovine est la plus fréquente.

La structure (porosité) est proche de celle de l'os humain, elle réalise l'intérêt de ces xéno greffes. Leur ostéointégration dépend du potentiel ostéogène du site receveur. Leurs propriétés biomécaniques sont intéressantes car quasiment identiques à celle du tissu humain.

Leur indication réside dans les zones soumises à des contraintes (propriétés mécaniques intéressantes), mais non utilisables pour les grandes pertes de substance.

Dans la classification des tissus et organes d'origine bovine en fonction de leur infectiosité (classification O.M.S.), l'os est classé dans la catégorie IV (pas d'infection détectable).

Le risque de transmission (virus, prions) est faible, mais non nul. Les traitements consistent en l'élimination des débris cellulaires, la déprotéinisation, la délipidation, l'inactivation des virus et des prions, une stérilisation par irradiation.

4.3.1.3 Hydroxyapatite biologique (HA)

Ce sont des xéno greffes céramisées à très haute température et transformées en hydroxyapatites biologiques, minéral constitutif de l'os.

Chapitre 04 :

Matériaux ostéoconducteurs, biocompatibles, de formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ et de structure comparable à celle de l'os humain. Tous les composants organiques sont extraits à faible température (300°C) mais l'os maintient son architecture naturelle. Les traitements physiques et chimiques entraînent la disparition de la substance antigénique (protéines, protides, acides aminés) et une modification de structure et de composition de la phase inorganique.

Exemples : ENDOBON[®], BIO-OSS[®], LUBBOC[®], OXBONE[®], SURGIBONE[®],

OSTEOGRAFT[®].

4.3.1.4 Les carbonates de Calcium

Origines : corail, nacre, seiche.

Le corail naturel est purifié (élimination de la matrice organique) et stérilisé (rayons ionisants β). Ce matériau correspond à un carbonate de calcium, de formule CaCO_3 , cristallisé sous forme d'aragonite. Différentes espèces sont utilisées selon leurs caractéristiques structurales et les indications cliniques : le corail *Porites lutea* est préconisé en Odontologie.

D'une porosité de 100 à 200 microns, similaire à celles de l'os spongieux, le carbonate de calcium est biocompatible et résorbable.

La cinétique de résorption dépend de l'espèce, du site d'implantation, du volume, de la taille et du volume des pores. Le processus est lié à l'action des cellules et des ostéoclastes, ainsi qu'à l'action des fluides interstitiels (dissolution de surface).

Exemple : BIOCORAL[®].

Il possède une résistance à la compression importante, mais est fragile et possède une faible résistance à la traction. Récemment, il a été employé comme support de facteurs ostéo-inducteurs (BMP) et de facteurs de croissance.

4.3.2 Les matériaux synthétiques

4.3.2.1 Les céramiques phosphocalciques

Ce sont des céramiques bioactives qui réalisent des échanges entre les cellules et les fluides biologiques. Leur composition chimique est similaire à celle de la phase minérale de l'os.

Chapitre 04 :

Les céramiques phospho-calciques manquent d'abord de propriétés mécaniques, mais acquièrent progressivement une résistance mécanique semblable à l'os spongieux.

4.3.2.1.1 Hydroxyapatite HA

Les hydroxyapatites synthétiques, de formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$, sont ostéophiles, ostéoconducteurs, non résorbables et biocompatibles. Il existe des hydroxyapatites poreuses ou denses (peu utilisés car ils ne permettent pas l'envahissement cellulaire et osseux).

Exemples : CERAPATITE®, TRANS-OSSATITE®.

4.3.2.1.2 Phosphate tricalcique : α TCP - β TCP

Forme poreuse du phosphate de calcium. Généralement encapsulé par du tissu conjonctif, le phosphate tricalcique $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ne stimule pas la croissance osseuse.

Exemples : BIOSORB®, CALCIRESORB®, CEROS®, CERASORB®, BIOSORB®, RTR®

4.3.2.1.3 Céramiques biphasées

Elles associent l'hydroxyapatite $\text{Ca}(\text{OH})_2$ et le β TCP $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Le rapport entre hydroxyapatite et β TCP est variable selon les fabricants.

Exemples : CALCIRESORB 35®, CERAFORM®, ALASKA®, MBCP®, CROSS-BONE®, SBS 60/40®

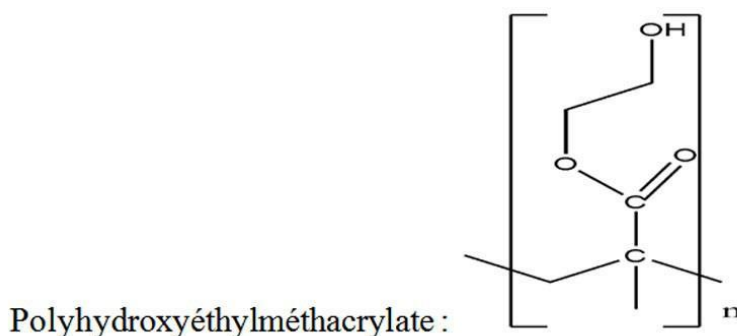
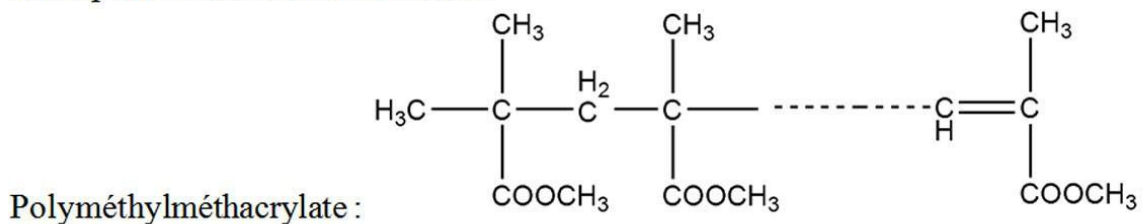
4.3.2.2 Polymères

4.3.2.2.1 Ciments acryliques

Ils sont élaborés à partir de polyméthylméthacrylate (PMMA) et de polyhydroxyéthylméthacrylate (PHEMA) associés à de l'hydroxyde de calcium $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

Ils sont ostéoconducteurs, ostéophiles et hydrophiles.

Exemples : BIOPLANT®, HTR®.



4.3.2.2 Polyesters aliphatiques

Ils sont dérivés des acides lactiques et /ou glycériques.

4.3.2.3 Bioverres

Ces silicates ($M_2O \cdot x SiO_2$ avec $M : Na, K, Li \dots$) peuvent contenir différents oxydes : Na_2O , CaO , K_2O , $P_2O_5 \dots$. En faisant varier les proportions, peuvent être produits des bioverres résorbables ou non.

Très ostéophiles (ostéo-conducteurs), ils induisent une formation osseuse rapide et réalisent une barrière retardant la migration épithéliale. Les bioverres présentent une résistance mécanique beaucoup plus importante que l'hydroxyde de calcium ou le phosphate de calcium. Une double couche de gel de silicate et de phosphate de calcium se forme à la surface quand ils sont exposés aux fluides biologiques.

Exemples : PERIOGLASS®, BIOGRAN®, BIOGLASS®.

4.3.2.4 Sulfates de Calcium

C'est le plus ancien des substituts osseux.

Le sulfate de calcium hémihydraté, de formule $CaSO_4$, correspond au "plâtre de Paris". Inorganique, ce matériau, non-poreux, se caractérise par une bonne résorbabilité (1 à 2 mois) et présente la possibilité d'inclure des antibiotiques.

Il ne possède pas d'activité ostéo-conductrice et présente une faible résistance mécanique.

Exemple : LIFECORE®, OSTEOSET.

4.3.3 Matériaux composites

Ils sont composés de deux parties :

- inorganique : phase phospho-calcique : hydroxyapatite, β -TCP, phosphate de calcium $Ca_3(PO_4)_2$
 - organique : collagène, chondroïtine sulfate, peptides, copolymère polyester lactique
- glycérol méthyl-4 hydroxybenzoate...

Biocompatibles, ils possèdent des propriétés biomécaniques intéressantes.

Chapitre 04 :

Leur potentiel d'ostéoconduction est variable selon les procédés de préparation.
Leur indication réside dans les zones soumises à contraintes mais peu étendues.
Le risque de contamination est limité (ESB, maladie de Creutzfeldt-Jakob).

Ils ont deux origines :

- origine synthétique : PEPGEN®
- origine bovine et/ou porcine : BIOSTITE®, BIO-OSS® COLLAGEN, RTR®, CALCIRESORB-COLLAGEN™, CERAPATITE-COLLAGEN™, COLLAPAT ®, COLLAGRAFT ®...

Exemple : BIO-OSS ® COLLAGEN : granules 0,25 – 2 mm : préparation à partir d'os cortical ou d'os spongieux. Sa résorption est lente.

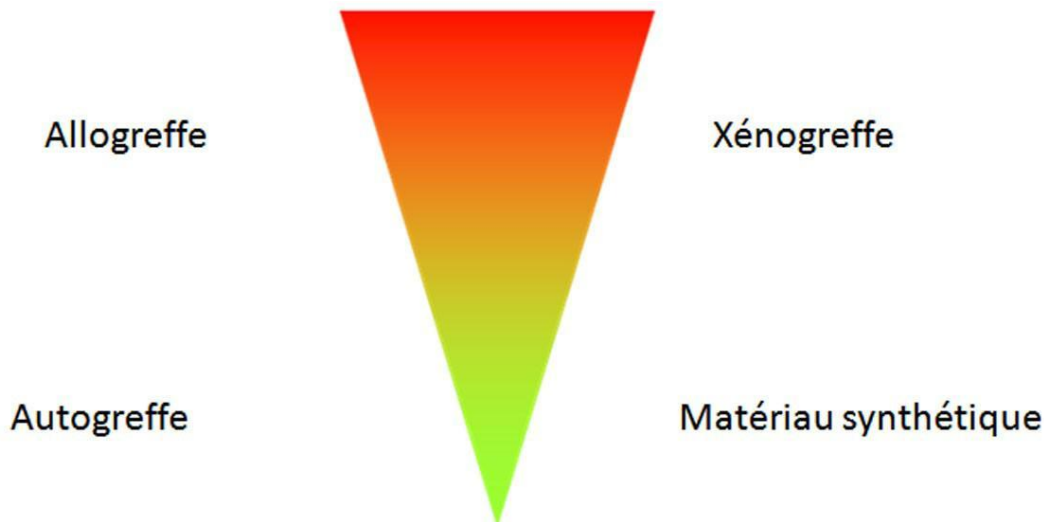


Figure 10 : Schématisation du risque de contamination

Des recherches sont actuellement en cours et concernent notamment les matériaux de comblement osseux cimentaires, la bio-ingénierie (facteurs ostéo-inducteurs et cellules ostéogéniques), les PRP (platelet Rich Plasma) et PRF (Platelet Rich Fibrin), et les comblements sur mesure.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Les substituts osseux peuvent être classés selon leur composition chimique : Carbonates de calcium, Céramiques phosphocalciques, Phosphates tricalciques, matériaux composites, polymères, bioverres et Sulfates de calcium, etc... Comme ils peuvent être classés selon leur origine : naturelle ou synthétique et leur caractéristiques d'utilisation : résorbabilité, injectabilité, prise et durcissement. Un substitut osseux ne doit pas être toxique, et ne doit pas provoquer d'effets indésirables sur les tissus environnants. Il doit être bioactif, et donc, avoir la capacité de créer des liaisons chimiques avec les tissus environnants. Ainsi, il permet sa colonisation par les cellules osseuses de l'os environnant.

Il doit également être totalement résorbable et remplacé par l'os néoformé. La vitesse de résorption ne doit être ni trop rapide ni trop lente, afin de bien maintenir l'espace jusqu'à ce qu'un tissu osseux de bonne qualité puisse prendre place. Il doit être au moins ostéoconducteur et si possible, ostéo-inducteur et exempt de tout agent pathogène ou allergène.

Il doit avoir une surface rugueuse afin de faciliter la néoformation osseuse.

Ses propriétés mécaniques et son module d'élasticité doivent être équivalents à ceux de l'os, au risque de modifier le remodelage.

Il doit être poreux afin de permettre son envahissement par les cellules osseuses environnantes. Ses macropores doivent avoir un diamètre supérieur à 100 μ m et sa porosité doit être d'au moins 40%.

En cas d'utilisation sous forme de granules, leur taille ne doit pas être inférieure à 10 μ m, sous peine d'être phagocytées par les macrophages, et de favoriser une réaction inflammatoire qui limiterait fortement la formation osseuse.

Bibliographie

Bibliographie

- AUTEFAGE A. (1992). Consolidation des fractures, Encyclopédie vétérinaire, Paris, 8p
- BARON R. (1975) Anatomie appliquée des carnivores domestiques chien et chat. Paris, 144p
- BOJRAB M.J. (1988). Techniques actuelles de chirurgie des animaux. 286, 289 p.
- BRINKER W.O., PIERMATTEI D.L., FLO G.L., (1994). Manuel d'orthopédie et de traitement des fractures des petits animaux. 2e édition, Paris. 9-12, 15-43, 78p
- BRUIJN J. D., Shankar K., Yuan H. and Habibovic P. (2008). Osteoinduction and its evaluation. Bioceramics and their clinical applications, Kokubo T., Woodhead publishing in materials: 199-219 in Autefage. (2009).
- CHANCRIN J. L. (1992). Anatomie et physiologie de l'os, in Encyclopédie Vétérinaire Paris. p. Orthopédie 2800. 8p.
- CORDEY J., GRUTTER R., JOHNER R. (2000). The mechanical strength of bones in torsion: application in human tibiae Injury, 31, Suppl. 3, 68-71p.
- DAWSON J. I. and Oreffo R. O. (2008). Bridging the regeneration gap: stem cells, biomaterials and clinical translation in bone tissue engineering. Arch Biochem Biophys 473 (2):124-31
- DELLINGER J. G., Wojtowicz A. M. and Jamison R. D. (2006). Effects of degradation and porosity on the load bearing properties of model hydroxyapatite bone scaffolds. J Biomed Mater Res A 77 (3):563-71
- DENNY H.B., BUTTERWORTH S.J. (2000). Fracture healing A guide to canine and feline orthopedic surgery, 4ème édition, Oxford Blackwell Science. 3-33p.
- DUAN Y. R., Zhang Z. R., Wang C. Y., Chen J. Y. and Zhang X. D. (2004). Dynamic study of calcium phosphate formation on porous HA/TCP ceramics. J Mater Sci Mater Med 15 (11):1205-11
- FOSSUM T. W. (2002). Small Animal Surgery, 2nd edition Mosby, St Louis, 1400 p
- GARTNER L. P. and J. L. HIATT (1997). Atlas en couleur d'histologie Pradel, Paris, 397 p.
- GRELLIER M., Granja P. L., Fricain J. C., Bidarra S. J., Renard M., Bareille R., Bourget C., Amedee J. and Barbosa M. A. (2009). The effect of the co-immobilization of human osteoprogenitors and endothelial cells within alginate microspheres on mineralization in a bone defect. Biomaterials 30 (19):3271-8
- HABIBOVIC P. and de Groot K. (2007). Osteoinductive biomaterials--properties and relevance in bone repair. J Tissue Eng Regen Med 1 (1):25-32

Annexes

HABIBOVIC P., Kruyt M. C., Juhl M. V., Clyens S., Martinetti R., Dolcini L., Theilgaard N. and van Blitterswijk C. A. (2008). Comparative in vivo study of six hydroxyapatite-based bone graft substitutes. *J Orthop Res* 26 (10):1363-70

HENCH L. L., Splinter R. J., Allen W. C. and Greenlee T. K. (1972). Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res* 2 177-141

HERGINOU Ph., BEAUJEAN F. (1997), Moelle osseuse de patients présentant une pseudarthrose. *Rev. chir. orth.*, 83, 33-40p.

JARCHO M. (1981). Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics. *Clin Orthop Relat Res* (157):259-78

JOHNSON A.L. DUNNING.D.(2005) Guide Pratique de chirurgie orthopédique du chien et chat ,New York.

J.COLAT-PARROS, F.JORDANA (2009/2010) société française de biomatériaux dentaire.

JOHNSON K. D., Frierson K. E., Keller T. S., Cook C., Scheinberg R., Zerwekh J., Meyers L. and Sciadini M. F. (1996). Porous ceramics as bone graft substitutes in long bone defects: a biomechanical, histological, and radiographic analysis. *J Orthop Res* 14 (3):351-69

KLENKE F. M., Liu Y., Yuan H., Hunziker E. B., Siebenrock K. A. and Hofstetter W. (2008). Impact of pore size on the vascularization and osseointegration of ceramic bone substitutes in vivo. *J Biomed Mater Res A* 85 (3):777-86

KOKUBO T. (1991). Bioactive glass ceramics: properties and applications. *Biomaterials* 12 (2):155-63

KOKUBO T. (2008). *Bioceramics and their clinical applications*. Woodhead Publishing:

LEGEROS R. Z. (2002). Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Relat Res* (395):81-98

LEONARD E.P.(1975).Chirurgie Orthopédique du chien et du chat 3^e Edition paris.79.78p

MALAVAL V.N Comparaison de 6 montages combines clou-plaque chez le chien : étude mécanique expérimental en torsion Thèse pour obtenir le grade de DOCTEUR

VETERINAIRE, Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE, 2009

MATHON D(1994). Anatomie et physiologie de l'os, CES de traumatologie ostéoarticulaire et orthopédie animales, , ENVT. 07-11p

NAKAMURA T, Takemoto, M. (2008). Osteoconduction and its evaluation. *Bioceramics and their clinical applications*, Kokubo T., Woodhead publishing in materials

Annexes

NGUYEN H., Morgan D. A. and Forwood M. R. (2007). Sterilization of allograft bone: effects of gamma irradiation on allograft biology and biomechanics. *Cell Tissue Bank* 8 (2):93-105

NGUYEN S. et BOUROUINA R. (2008) Manuel d'anatomie et de physiologie 4^e édition. Lamane, Paris, 421p.

REZWAN K., Chen Q. Z., Blaker J. J. and Boccaccini A. R. (2006). Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* 27 (18):3413-31

RHINELANDER F.W. et WILSON J.W. (1982). Blood supply to developing, mature and healing bone. In: SUMNER-SMITH G. (ed) : *Bone in clinical orthopaedics*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1982, 81-157.

SAITO N. and Takaoka K. (2003). New synthetic biodegradable polymers as BMP carriers for bone tissue engineering. *Biomaterials* 24 (13):2287-93

STEVENSON S. (1991) .Consolidation osseuse chez le jeune *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 26, 3, 181-185p.

TORTORA G.J., GRABOWSKI S.R et PARENT J.C. ,(1999) principes d'anatomie et de physiologie, ed C.E.C , Québec, 1204p.

VIGUIER E. (2003). *Physio pathogénie des fractures épiphysaires* Point Vét. 34, Numéro spécial: Affections ostéo-articulaires du chien et du chat en croissance, 92-95p.

Wilson C. E., Kruyt M. C., de Bruijn J. D., van Blitterswijk C. A., Oner F. C., Verbout A. J. and Dhert W. J. (2006). A new in vivo screening model for posterior spinal bone formation: comparison of ten calcium phosphate ceramic material treatments. *Biomaterials* 27 (3):302-14

YOUMACHEV (2002) traumatologie et orthopédie