

2024 Volume 6 **Numéro 1**

# LA REVUE PHARMACEUTIQUE

# des Dispositifs Médicaux



## Éditorial

Cher(e)s lect(ric)eurs,

Ce numéro Un de la Revue Pharmaceutique des Dispositifs Médicaux de 2024 est une première, puisqu'il s'agit du premier numéro spécial de la Revue. Ce numéro spécial porte sur une thématique chère à la communauté d'Euro-Pharmat : les biomatériaux et la biocompatibilité. Il s'agit tout d'abord d'une interview, format original, pour expliquer au mieux le processus complexe de la corrosion pouvant apparaître à plus ou moins long terme post-implantation de Dispositifs Médicaux (DM). Ensuite, plusieurs études de cas d'allergie post-implantation de DM vous sont proposées, avant de terminer par une revue des biomatériaux de régénération osseuse utilisés en implantologie dentaire et parodontologie.

Avant tout cela je vous propose de vous replonger dans cette notion de la biocompatibilité et d'y apporter un certain regard. La biocompatibilité est un sujet fréquemment évoqué par les praticiens qui posent des Dispositifs Médicaux Implantables (DMI), beaucoup moins par ceux qui utilisent des DM invasifs et rarement par les patients qui en sont pourtant les destinataires. Cependant les publications, les communications effectuées dans les congrès, les échanges avec les industriels montrent que ce concept n'est finalement pas compris de la même manière par tous ces acteurs. Pour expliquer ces différences il faut remonter à la genèse du dispositif médical et de l'implantologie. L'implant a été conçu à l'origine pour remplacer un tissu, une fonction. Les premières questions qui se sont posées ont été la faisabilité d'utiliser un implant chez l'homme au travers de sa fonctionnalité et de son ergonomie qui sont essentielles au succès de l'intervention. En ce qui concerne les dispositifs médicaux à usage unique, la notion de fonctionnalité a été aussi au cœur de leur développement. La biocompatibilité n'a donc pas été une question initiale dans le développement des dispositifs médicaux et ce n'est qu'au travers d'échecs thérapeutiques inexpliqués par la fonctionnalité ou par les conditions opératoires que l'importance des interactions entre les matériaux et les tissus a commencé à être identifiée et les premiers travaux initiés. Les premières publications sur ce sujet avaient une approche assez simpliste mais intéressante et n'envisageaient que trois cas de figure pour définir ces interactions : le matériau était soit bio-inerte, soit bio-tolérant, soit bio-actif. Les chercheurs avaient tendance à considérer que ces propriétés étaient universelles et s'appliquaient quels que soient les tissus en contact avec les matériaux. De même, seul le matériau principal du dispositif médical était pris en compte et les actions des nombreux additifs étaient ignorés. Dans le cas des polymères, les praticiens considéraient que tous ceux appartenant à une même famille chimique étaient génériques, ce qui s'est avéré une grave erreur lorsque les structures chimiques ou les degrés de polymérisation étaient très différents. Enfin, les interactions au sein de l'organisme entre des dispositifs médicaux composés de matériaux différents et leurs conséquences n'étaient pas envisagées. Les travaux de recherche ultérieurs ont permis d'affiner le concept et la véritable définition de la biocompatibilité a été établie à la Conférence Européenne sur les biomatériaux en 1986 (Chester, UK) : « La biocompatibilité est la capacité à provoquer une réponse appropriée de l'organisme hôte dans une application spécifique. » Cette définition a été affinée ultérieurement mais son principe n'a pas été remis en cause.

Cependant si ce concept est pertinent, il ne décrit pas les méthodes à mettre en œuvre pour évaluer la biocompatibilité. L'apparition des directives européennes sur les dispositifs médicaux 90/385/CE et 93/42/CE avec l'obligation d'un marquage CE pour ces produits de santé et la création des normes associées ont permis la rédaction des référentiels d'évaluation de cette biocompatibilité (norme ISO EN NF 10993).

Ces référentiels ont été utilisés conjointement par les industriels et les organismes notifiés afin d'attester de la sécurité et de l'efficacité des dispositifs médicaux. Ils se sont récemment considérablement renforcés dans la cadre de la publication du règlement CE 2017/745. Ces normes sont malheureusement insuffisantes pour démontrer la biocompatibilité d'un dispositif médical au sens de sa définition pour plusieurs raisons. La première se lit au travers des titres des normes proposées. En effet, le terme récurrent qui apparaît dans les référentiels est la toxicité. L'absence de toxicité est certes indispensable pour évaluer la sécurité d'un dispositif médical mais en aucun cas elle garantit sa biocompatibilité qui est une réponse positive à une interaction tissu-biomatériau. La seconde raison tient au fait que certaines normes sont dérivées des référentiels utilisés pour l'évaluation des médicaments. Elles sont non seulement inapplicables en l'état car dépourvues de méthodologie garantissant la reproductibilité des résultats mais également inappropriées pour les dispositifs médicaux. La norme ISO EN NF 10993 constitue cependant un progrès considérable dans l'évaluation de la biocompatibilité car elle prévoit une quantification des substances potentiellement extractibles à partir des dispositifs médicaux *in vivo* qu'elles soient métalliques, céramiques ou polymères. De même, elle remet en cause le principe d'assimilation qui était largement utilisé avec les directives européennes par les industriels pour l'évaluation de leurs dispositifs médicaux. Il permettait d'invoquer la biocompatibilité d'un DM si un produit de composition similaire était déjà sur le marché. Cette pratique était largement entachée d'erreurs car elle ne pouvait pas prouver que les indications, les compositions, les méthodes de fabrication et de stérilisation étaient strictement identiques pour ces dispositifs médicaux.

La nécessité d'établir l'absence de toxicité d'un dispositif médical est aujourd'hui incontournable et il existe des normes qu'il convient d'améliorer, notamment certains chapitres de la norme ISO EN NF 10993. Cependant, nous sommes au milieu du gué et il reste à développer les méthodes qui permettront d'attester de la biocompatibilité, en particulier sur le long terme, pour répondre aux besoins des patients. En effet sans le développement d'outils qui font appel à la culture cellulaire, à la biologie moléculaire et à des techniques de simulation, il ne sera pas possible de développer de nouveaux biomatériaux. Il ne sera pas non plus possible d'éviter les effets secondaires des dispositifs médicaux tels que les problèmes de corrosion observés avec les couples de friction des PTH métal-métal, ni les incidents survenus avec les dispositifs Essure® ou les premiers coils à avoir été mis sur le marché pour ne citer que ceux-là. La réalisation avant les premières implantations des travaux décrits aujourd'hui dans la norme pour évaluer l'hémocompatibilité des premières endoprothèses coronaires aurait pu éviter les premiers incidents dont les causes paraissent évidentes aujourd'hui. Enfin combien de temps a-t-il fallu pour évaluer les risques liés aux phtalates et assimilés contenus dans les PVC ?

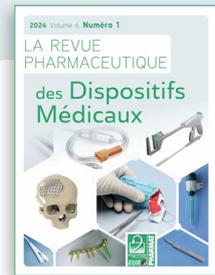
Les études de biocompatibilité devraient être mises en œuvre dès la conception du dispositif en particulier pour les DMI, ce qui est rarement le cas aujourd'hui. En effet, il faut bien avoir en tête que la perte de la biocompatibilité est associée à plus ou moins long terme à une perte de la fonctionnalité, ce qui peut avoir des conséquences létales pour le patient. Les évaluations doivent faire appel à des groupes de travail pluridisciplinaires comprenant des chimistes spécialistes des matériaux, des biologistes, des cliniciens car les interprétations des résultats expérimentaux sont complexes. Elles doivent envisager les DM qui peuvent être associés au cours d'une intervention ce qui est pratiquement impossible pour les industriels aujourd'hui car le choix des techniques relève des praticiens. Beaucoup de PME et même des sociétés importantes risquent de se trouver en difficulté dans un futur proche face à ce challenge. Les cliniciens risquent d'être confrontés à la disparition des DM « génériques », ce qui majorera les risques de ruptures d'approvisionnement.

Pour résoudre ces problèmes et pour obtenir pour les patients les plus grandes garanties de biocompatibilité des dispositifs médicaux, il me paraît nécessaire que soient créées des plateformes européennes accréditées et probablement financées par les états qui évalueraient la biocompatibilité des DM dès leur conception, accompagneraient les industriels au cours du développement et seraient associés à la matériovigilance. Ce type de plateformes qui proposerait des évaluations adaptées à chaque

DM et qui capitaliserait sur les connaissances acquises devrait offrir une tarification adaptée à toute entreprise actrice dans le domaine du dispositif médical afin de mettre à la disposition des patients des produits de santé sûrs et efficaces et favoriser le pluralisme industriel.

Enfin, les cliniciens n'ont actuellement jamais accès aux dossiers techniques des industriels relatifs aux études de biocompatibilité. Les arguments avancés par ces derniers sont fallacieux et renvoient aux secrets industriels ou à l'application de normes dont les limites ont été décrites, voire aux difficultés que les utilisateurs des DM auraient à comprendre les études. Ces pratiques doivent changer et les cliniciens qui sont les garants de la qualité des DM auprès des patients doivent pouvoir exiger de disposer de toutes les informations sur ces produits et ne pas se suffire de voir le logo CE appliqué sur une boîte. Il paraît paradoxal de vivre dans un monde où sur une simple boîte de conserve nous disposons de la totalité de sa composition et du nutriscore et où nous ne disposons pas des informations essentielles sur un DMI pour évaluer son efficacité.

**Pr Gaël GRIMANDI**  
vice-président Euro-Pharmat –  
coordonnateur du Collège Universitaire  
d'Euro-Pharmat



## Avis d'expert



**Comité de rédaction :** Bonjour Jean, peux-tu en quelques mots te présenter ?

**Jean Gerlinger :** Tout d'abord, je remercie le comité de rédaction de me donner la possibilité de m'exprimer sur la corrosion. J'ai 50 ans, je suis Professeur à l'Institut Mines Télécom, École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne. Après un diplôme d'ingénieur en Chimie (Toulouse) et une expérience en lycée comme vacataire (Paris), j'obtiens l'agrégation de Sciences-Physiques option Chimie en 2001 (ainsi que le CAPES). Je débute une thèse que je conclus en 2005. Enfin, je voudrais évoquer mes expériences internationales qui sont de grandes richesses autant professionnelles que personnelles utiles tous les jours (USA, Afrique du Sud, Russie,...).

**Comité de rédaction :** Pour toi, qu'est-ce que la corrosion ?

**Jean Gerlinger :** Je travaille pour l'École des Mines, également pour l'industrie entre autres. J'ai travaillé pour une compagnie qui historiquement, au sein de l'École des Mines, est fabricant d'implants orthopédiques. J'ai rencontré de nombreux cas de corrosion d'implants qui ne m'ont pas été décrits durant les cours. Mais au final, la corrosion est la rouille. Le travail du chercheur en corrosion est de comprendre le rôle de tous les facteurs, c'est-à-dire le chemin complet, qui a amené un métal à la rouille voire rien... Le fait de travailler dans les implants rajoute tous les aspects de biocompatibilité.

**Comité de rédaction :** Peux-tu nous expliquer brièvement les principes fondamentaux de la corrosion ?

**Jean Gerlinger :** Lors du développement de la corrosion, deux grands principes coexistent. Il s'agit des principes thermodynamique et cinétique.

Tout d'abord (principe thermodynamique), la stabilité d'une réaction chimique entre deux espèces chimiques est donnée par son potentiel d'oxydoréduction qui découle de la constante de réaction chimique, exprimé en volt. Par convention, le potentiel  $E^\circ$  d'une espèce chimique est mesuré par rapport à une électrode dite de référence de potentiel nul. Pour les intéressés, Marcel Pourbaix a proposé, dans les années 60, une échelle de potentiels standards des métaux. Grossièrement, plus  $E^\circ$  est positif, plus l'élément chimique sera considéré comme passif (ou noble). L'or en est le parfait exemple et il faut savoir que les égyptiens l'utilisaient déjà comme matériaux d'ornement des pharaons. Par opposition, plus  $E^\circ$  sera négatif, plus l'élément chimique sera réactif et sujet à développer de la corrosion. Au plus négatif des potentiels d'oxydo-réduction, le lithium occupe la dernière place de cette échelle et est très utilisé pour la fabrication des batteries de voiture. Pour vous, en tant que pharmaciens, gardez en tête que les éléments métalliques suivants sont considérés comme nobles – Or, Platine, Argent – et que les éléments métalliques suivants seront plus susceptibles de se corroder – Nickel, Fer, Chrome, Zinc et Aluminium. Ensuite (principe cinétique), comme dans tous les processus chimiques, la cinétique (ou vitesse) d'une réaction chimique est associée à cette composante thermodynamique. La cinétique d'une réaction



chimique correspond au taux de production ou de disparition d'une espèce chimique (tout dépend bien évidemment de ce qu'on choisit de suivre ou de mesurer, de doser ou de quantifier). Il convient de considérer l'arrachement d'un électron, dans un solvant (l'eau), pour donner un ion positif et un électron qui sera ensuite dans le métal. Les électrons arrachés dépendent de l'élément chimique considéré. Ces principes, je sais, complexes découlent de l'atomistique, une science difficile à enseigner mais qui donne des principes d'évolution des structures atomiques à toute épreuve. L'énergie,  $\Delta G^*$ , représente l'énergie qu'il faut dépenser pour arracher un électron. Une fois que cette énergie est dépensée pour arracher un électron, le long du chemin réactionnel, l'ion correspondant est alors formé. La cinétique de formation de cet ion correspond à la vitesse d'arrachement de l'électron dans le métal. Les processus ne sont pas réversibles car ils sont élémentaires. La difficulté de ces processus cinétiques est de déterminer les processus élémentaires qui mettent en jeu le plus souvent des électrons. À chaque étape, il est donc possible de calculer le travail dépensé, l'énergie, en utilisant l'équation de Nernst.

Ainsi, l'association de ces principes conduira à la mise en place du processus de corrosion propre aux métaux, différent selon le type d'élément métallique et variable selon la nature du produit fini associé à ces éléments métalliques et selon l'environnement dans lequel il se trouve.

**Comité de rédaction :** Quels sont les moyens utilisés par les industriels pour faire face au développement de la corrosion ?

**Jean Geringer :** Avant de penser aux moyens utilisés pour limiter le développement de la corrosion, il convient avant tout d'appréhender l'état de surface d'un métal. D'après Kapsa, un de mes mentors, la surface d'un métal est divisée en partie d'une couche de contamination de l'ordre du nanomètre, d'une couche d'oxydes également de quelques nanomètres, d'une couche de Beilby de quelques micromètres, d'une couche matériau écroui et du matériau brut. Un matériau brut, tel qu'un acier inoxydable, a une composition classique composée de Chrome, de Nickel, de Molybdène, etc... Lors d'une étape de traitement de surface, une modification du matériau brut a lieu. Cette transformation a lieu néanmoins si des contraintes de relaxation, à l'origine d'un écrouissage, se produisent. C'est l'image qui est donnée avec Cétautomatix, le maréchal ferrant du village dans les aventures de Astérix et Obélix, qui frappe à l'aide d'un marteau les éléments métalliques à chaud pour écrouir cet alliage et le renforcer par les contraintes internes qui existeront alors dans l'alliage. Ce procédé ancestral, de martelage régulier, est toujours utilisé dans les forges actuelles. La couche de Beilby quant à elle assure la liaison entre la couche d'oxydes (plus importantes propriétés mécaniques par rapport au métal même écroui) et ce matériau écroui qui est renforcé. Enfin, la couche d'oxydes est importante car elle permet de protéger le métal de toute réaction d'oxydation, de toute réaction de corrosion. Il est alors facile de comprendre que tout événement qui conduirait à endommager cette couche d'oxydes est néfaste pour les propriétés mécaniques du métal. Il s'agit notamment des frottements et/ou des chocs. Dans votre communauté, l'exemple des ancillaires qui présentent une durée de vie très courte est maintenant bien expliqué. Cette diminution de la durée de vie est expliquée simplement par des conditions de transport inadaptées, dans des camionnettes, sur une route de montagne et à vive allure. Les chocs engendrés entre les ancillaires et les containers en métal entraînent alors à de nombreux endroits la dégradation de la couche d'oxydes qui protégeait nativement les ancillaires. Cette dégradation involontaire de la couche d'oxyde des métaux a permis de comprendre le phénomène et a permis de prolonger la durée de vie des ancillaires de quelques jours à quelques mois.

**Comité de rédaction :** Quels sont les principaux alliages utilisés en santé ?

**Jean Geringer :** Les trois principaux alliages utilisés en santé sont : (i) l'acier inoxydable 316L ; (ii) l'alliage de cobalt chrome molybdène (Co-Cr-Mo) et (iii) les alliages de titane.

L'acier inoxydable couramment cité et utilisé pour la réalisation de dispositifs médicaux implantables est de type 316 L. Cette terminologie ne devrait pas être utilisée car elle fait référence à une norme applicable



aux États Unis. En Europe, l'alliage le plus proche renvoie à la référence X2CrNiMo 17-22 répondant à la composition suivante : Carbone 0,02 %, Fer 62 %, Nickel 10,5-13 %, Molybdène 2-3 %, Chrome 16-18 %. La présence de moins de 2 % de Carbone et plus de 12 % (10,5 % parfois) de Chrome caractérise un acier inoxydable. Ces aciers inoxydables sont, selon leurs compositions et indications, coulés, forgés et usinés. Il faut bien savoir que le choix de ces matériaux est conditionné par leurs propriétés mécaniques attendues qui dépendent des contraintes subies. D'après Milman, chaque métal est caractérisé par une courbe contrainte/déformation. Pour faire simple, pour les faibles allongements (faibles contraintes), la courbe est une droite qui correspond à la déformation élastique du matériau. Toute l'énergie emmagasinée par le matériau est redonnée à l'extérieur (pour une compression par exemple). Le matériau ne subit ainsi aucune déformation rémanente défini sous le terme d'élasticité pour les matériaux. On cherchera alors à utiliser tout matériau métallique dans ce domaine pour permettre la plus grande durée de vie. Néanmoins, par la suite, cette courbe rentre dans une zone qui est communément appelé le domaine plastique. Au-delà de cette zone de déformation plastique, lorsque le matériau est sollicité en traction par exemple, il subit des transformations irréversibles qui se manifestent par des glissements de dislocations à l'origine de la corrosion. Par exemple, la limite d'élasticité d'un acier inoxydable 316L est d'environ 500 MPa, ce qui est faible pour un métal. Les traitements mécaniques tels que l'écroutissage vont pouvoir augmenter cette valeur. Un acier de très bonne qualité peut atteindre jusqu'à 1 GPa.

Concernant les alliages de cobalt chrome molybdène, ceux-ci sont composés en majorité de chrome et de cobalt avec des pourcentages variables d'autres composés minoritaires tels que le molybdène, le nickel, le tungstène. Ils sont tous inoxydables par définition et les proportions de chacun des constituants dépendent des produits disponibles dans l'industrie et de leurs propriétés mécaniques. Il est extrêmement difficile de comparer les alliages entre eux et le terme générique alliage Chrome-Cobalt utilisé très couramment par les cliniciens doit être proscrit (Cobalt Chrome Molybdène). Ces matériaux présentent des avantages par rapport aux aciers inoxydables. Ainsi, ils présentent une radio-opacité supérieure et des propriétés mécaniques supérieures à masse identique.

Le titane, quant à lui est un matériau non ferreux particulièrement utilisé en orthopédie mais également en cardiologie. Les alliages de Titane possèdent eux des propriétés mécaniques beaucoup plus intéressantes que le titane pur. L'alliage Ti-6Al-4V est le seul à être utilisé pour la réalisation d'implants orthopédiques. Sa composition fait appel au Titane à hauteur de 90 %, à l'Aluminium 6 % et au Vanadium 4 %. Ses propriétés mécaniques sont particulièrement intéressantes (limite d'élasticité supérieure à celle du titane pur associé à une meilleure résistance à la traction). Les alliages nickel/titane (nitinol) sont des matériaux qui présentent des propriétés dites super-élastiques, mises à profit pour réaliser des dispositifs médicaux à mémoire de forme. En dessous d'une température critique, ces matériaux présentent des propriétés exceptionnelles d'élasticité qui sont mises à profit pour réaliser par exemple des endoprothèses auto-expansibles.

### Comité de rédaction : Comment se traduit le développement de ces phénomènes de corrosion chez des patients pris en charge en chirurgie orthopédique ?

**Jean Geringer** : Si nous prenons l'exemple d'une prothèse totale de hanche (PTH), le col fémoral peut être « fixé » sur la tige fémorale. Il est ainsi probable que des zones occluses métalliques vont contenir du sang. Cette situation peut être propice au développement de corrosion localisée, notamment un alliage de titane est particulièrement concerné car son film passif est considéré comme plus « fragile » que celui d'un acier inoxydable. Il est néanmoins entendu qu'une tige en titane ou en alliage de titane est mieux tolérée par le corps humain au regard de sa meilleure biocompatibilité.

Les alliages constitutifs d'une PTH évoluent au cours du temps au sein de la prothèse. En effet, les matériaux comme le col fémoral et la tête d'une prothèse sont soumis à des micro-frottements dans un environnement liquide (ex : mouvements de fretting-corrosion). Ces derniers produisent des débris d'usure qui sont principalement des oxydes, non physiologiquement présents au sein d'un organisme humain. Leur présence peut entraîner des réactions d'inflammation au niveau local. Le niveau d'inflammation



est dépendant du patient. Ces réactions d'inflammation peuvent être à l'origine de descellements voire de rupture prothétique dans certains cas, souvent sous-évalués.

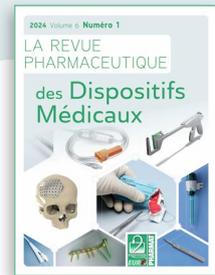
**Comité de rédaction :** Quels sont les processus physiologiques qui peuvent favoriser l'apparition de la corrosion chez nos patients ?

**Jean Geringer :** La réponse à cette question est complexe et présente une variation en fonction des tissus concernés mais également en fonction des patients. Nous pouvons citer deux éléments physiologiques qui peuvent influencer les phénomènes de corrosion des dispositifs médicaux implantables : l'impédance des tissus c'est-à-dire leur capacité à démontrer une résistance face au passage du courant, et la concentration en électrolytes des fluides présents dans le tissu en question. L'impédance des tissus dépend entre autres de leur taille mais également de l'état de santé du patient qui devra être pris en compte dans sa globalité. Ainsi, en fonction des médicaments ou de son régime alimentaire, l'impédance d'un tissu (comme le foie par exemple) pourra varier de plusieurs ordres de grandeur en fonction du patient.

En ce qui concerne la concentration en électrolytes, il faut retenir que plus le fluide environnant du tissu en contiendra plus l'implant métallique présent sera sujet potentiellement à la corrosion.

Les processus physiologiques entrant en jeu sont éminemment complexes et il est donc très difficile de prédire la durée de vie d'un implant métallique et notamment une PTH. Tout se passe bien, dans la plupart des cas, durant une quinzaine d'années. Cette échéance a été atteinte grâce à l'amélioration des matériaux et des traitements de surface. Vous avez compris néanmoins qu'il reste de très nombreuses conditions favorisant ce processus de corrosion, que celles-ci sont particulièrement difficiles à appréhender, conduisant à une sous-estimation de ce phénomène de corrosion dans la « vraie vie » du corps humain.

**Comité de rédaction :** Merci Jean d'avoir pris le temps de répondre à nos questions.



# Prothèse tricompartmentale de genou et allergie au cobalt : une étude de cas

## Tricompartmental knee replacement and cobalt allergy: a case report

PONCELET Florian<sup>1</sup>, BOU Jean-Claude<sup>2</sup>, GUENAULT Nathalie<sup>1</sup>, FLORET Emmanuel<sup>1</sup>

*Auteur correspondant : Florian Poncelet, Interne en Pharmacie, Hôpital Saint-Philibert ; Rue du Grand Brut ; 59160 Lomme, [florian.poncelet@sfr.fr](mailto:florian.poncelet@sfr.fr).*

### Résumé

Les allergies aux alliages métalliques peuvent se révéler impactantes dans les soins médicaux et en particulier lors d'interventions de pose de prothèse. Nous allons, au travers de ce travail, vous présenter le cas d'une patiente ayant été opérée d'une prothèse tricompartmentale du genou droit. Elle a été réopérée deux ans et demi plus tard suite à des douleurs chroniques ayant modifiées sa marche et un descellement précoce de sa prothèse en lien avec une allergie au cobalt jusqu'alors non identifiée. Une nouvelle pose de prothèse a donc été réalisée avec un revêtement hypoallergénique. Le parcours de prise en charge de la patiente a été compliqué par la méconnaissance de ce type d'allergie chez un patient et la difficulté de diagnostic.

### Mots-clés :

Réaction allergique, prothèse de genou, cobalt, réintervention

### Abstract

Allergies to metal alloys can have a serious impact on medical care, particularly during prosthetic operations. In this article, we will present the case of a patient who underwent surgery for a tricompartmental right knee prosthesis. She was re-operated on two and a half years later following chronic pain that affected her walking and an early loosening of her prosthesis linked to a previously unidentified allergy to cobalt. A new prosthesis was therefore fitted with a hypoallergenic coating. The patient's care pathway was complicated by the fact that this type of allergy was not well known in a patient and was difficult to diagnose.

### Keywords:

Allergic reaction, knee prosthesis, cobalt, reoperation

1. Pharmacie, Hôpital Saint-Philibert, Lomme, France

2. Traumatologie, Hôpital Saint-Philibert, Lomme, France

## I. Introduction

La pose de prothèse de genou est l'une des poses de prothèses les plus couramment réalisées. Elle peut être de deux types : unicompartmentale ou tricompartmentale, dépendant du nombre de compartiments du genou abîmé. Dans le cas où un seul compartiment est à remplacer, on parle de prothèse unicompartmentale (PUC) ; alors que si trois compartiments sont remplacés, une prothèse tricompartmentale (PTG) est nécessaire<sup>[1]</sup>. En 2018, en France, plus de 100.000 prothèses tricompartmentales de genou ont été posées<sup>[2]</sup>, principalement indiquées en cas d'arthrose. L'objectif de cette intervention est double pour le patient : l'amélioration de la mobilité et la diminution voire la disparition des douleurs au niveau du genou<sup>[3]</sup>.

Les prothèses peuvent être composées d'alliages métalliques à base des éléments chimiques suivants : nickel, cobalt ou chrome. Ces composants, au contact du patient, peuvent, par activation du système immunitaire, causer des réactions allergiques<sup>[4]</sup>. On estime que 13 % de la population générale est allergique au nickel, 2 % au cobalt et 1 % au chrome<sup>[5]</sup>.

L'objectif de cette étude de cas est de présenter, au travers d'une situation ayant eu lieu dans notre établissement, la difficulté de diagnostiquer une allergie aux alliages métalliques non connue, mais également sa prise en charge.

## II. Présentation du cas

Une femme de 46 ans souffrant d'arthrose fémoro-tibiale interne, et plus précisément d'une gonarthrose tricompartmentale avec antécédent de recentrage de l'appareil extenseur, a été implantée d'une prothèse tricompartmentale de genou droit en chrome-cobalt. Parmi les antécédents de la patiente, on note une dépression et une obésité modérée. Elle n'est porteuse d'aucun autre implant. À la suite de la pose de sa prothèse, la patiente a bénéficié d'un suivi postopératoire dont la première consultation, six semaines après l'intervention, n'a rien noté d'anormal.

Cependant, quelques mois plus tard, une algodystrophie s'est installée au niveau du genou

droit. Cette affection articulaire est caractérisée par des douleurs qui seront définies comme étant mixtes (mécaniques et neuropathiques) et associées à des troubles neurovégétatifs avec œdèmes ainsi que des chaleurs locales. Ces douleurs évolueront dans le temps en s'aggravant malgré les traitements prescrits pour les soulager jusqu'au renouvellement de la prothèse et auront pour effet une modification de la marche (marche en step ou steppage). Cette altération de la marche, généralement liée à une paralysie des muscles releveurs du pied (causée par une atteinte du nerf sciatique poplité externe), fait que le patient jette un peu le pied en avant en soulevant le genou pour ne pas que le pied accroche le sol, donnant l'impression qu'il veut monter une marche (d'où le terme de marche en step ou steppage). Suite à l'apparition de ces symptômes, la patiente fut prise en charge par le service de médecine de la douleur.

Durant la période entre la pose de la première et de la deuxième prothèse (soit environ deux ans et demi), de multiples consultations (douze en traumatologie/rhumatologie et sept en douleur) et de nombreux examens tels que des ponctions du genou, des scintigraphies et des radiographies ont été réalisés pour rechercher l'étiologie des troubles de la patiente. De multiples traitements ont également été prescrits, en particulier concernant la prise en charge de la douleur de la patiente (exemples : Amitriptyline ; Emplâtre avec de la lidocaïne ; Capsaïcine ; Paracétamol, etc..).

Environ un an après la pose de la prothèse, un examen radiographique des genoux met en évidence un descellement précoce de l'implant tibial, devant l'apparition d'un liseré péri-prothétique (Figure 1).

L'étiologie infectieuse ayant été éliminée au vu des résultats des différents examens précédents, une autre cause à ce descellement de prothèse et à ses symptômes est recherchée.

Lors des consultations anesthésique et chirurgicale préopératoires, la patiente avait indiqué une allergie au latex et à l'iode. L'allergie aux bijoux n'a pas été évoquée car elle n'en porte pas. Cette possibilité d'allergie aux métaux fut mentionnée durant une réunion de concertation pluridisciplinaire où une

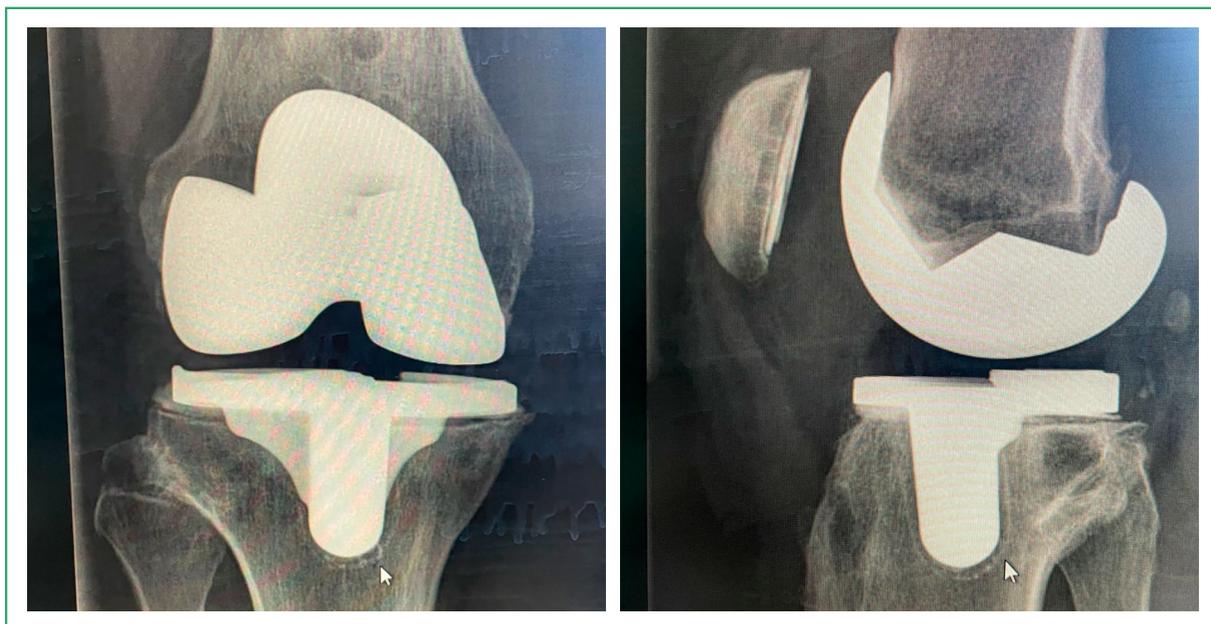


Figure 1 – Clichés radiologiques montrant le descellement précoce de la prothèse (montré par la flèche).

demande de confirmation de son absence a été demandée.

Un rendez-vous chez un allergologue fut donc nécessaire, malgré un délai d'environ 4 mois pour son obtention. Celui-ci a permis de mettre en évidence une allergie au cobalt grâce à l'utilisation d'un test non-invasif et indolore : le patch-test. Ce test consiste à déposer sur la peau plusieurs produits pendant au moins 48 heures afin de vérifier s'ils provoquent une réaction allergique, visible à travers un eczéma de contact<sup>[6]</sup>. Ici, la lecture des résultats a été faite trois jours après le dépôt des produits sur la peau. À part le cobalt,

d'autres substances ont également donné une réaction positive lors de ces tests : le baume du Pérou, le propolis et le latex.

Suite à ces résultats, un remplacement de la prothèse a été réalisé (Figure 2). Le dispositif médical utilisé fut du même fournisseur que lors de la première pose afin de faciliter la réintervention. Afin d'éviter de nouvelles réactions allergiques chez la patiente, un traitement de surface a été effectué sur la prothèse. Ce revêtement hypoallergénique est posé grâce à une technique de torche (spray), selon un processus automatisé permettant une répartition homogène du revêtement sur la

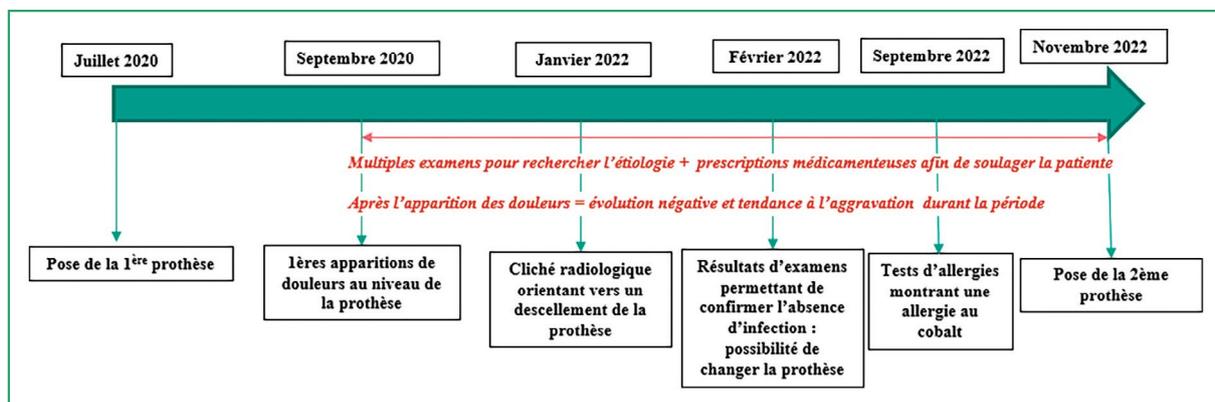


Figure 2 – Frise chronologique reprenant les points clés du parcours de la patiente.

prothèse. Le revêtement est composé de nitrure de Titane (TiNbN) et permet d'éviter aux parties de la prothèse en Chrome-Cobalt d'entrer en contact avec la patiente. Lors du retrait de la première prothèse, celle-ci était intacte et aucun signe de métallose n'a été observé.

### III. Discussion et conclusion

Cette étude de cas expose la problématique d'une patiente avec une allergie aux alliages métalliques non connue et qui va présenter, suite à sa pose de prothèse du genou droit, des douleurs chroniques s'aggravant dans le temps et modifiant sa marche ainsi qu'un descellement précoce de sa prothèse. Le descellement est une complication généralement retrouvée plusieurs années après la pose de la prothèse<sup>[7]</sup>, et non en un peu plus d'un an, comme dans le cas présent.

Les allergies aux alliages métalliques, lorsqu'elles sont non identifiées avant une intervention de pose de prothèse peuvent avoir, pour les patients, des conséquences importantes<sup>[8,9]</sup>. Dans notre cas, elles peuvent être divisées en deux catégories avec des conséquences physiques et psychiques pour la patiente ainsi que des conséquences organisationnelles et économiques pour l'établissement de santé et la sécurité sociale. Après le renouvellement de sa prothèse, il a été noté une amélioration significative de la marche de la patiente avec une correction de son « steppage ». De plus, ses douleurs ont diminué même si elles n'ont pas complètement disparu. Aucun traitement de fond pour son allergie n'a été prescrit.

Ce cas montre la difficulté de diagnostiquer une allergie aux alliages métalliques lorsque celle-ci n'est pas connue en amont de la pose de la prothèse et notamment de disposer de test d'allergies de façon systématique avant une pose de matériel. Il montre l'importance du diagnostic lors de douleurs chroniques chez un patient polyallergique après la pose d'une prothèse.

Ce type de cas étant très difficile à diagnostiquer, des méthodes de ciblage des patients pouvant avoir ce type de problématique ont été décrites<sup>[10]</sup>. Depuis ce cas, l'équipe de chirurgie traumatologique accroît sa vigilance à dépister les patients en consultation et se rapproche de laboratoires

spécialisés dans les implants hypoallergiques. Les indications pour ce type d'implants resteront ciblées à ces cas précis (pas d'utilisation en routine).

On estime que dans les années à venir, une augmentation importante de ce type d'interventions aura lieu en France. Une étude a d'ailleurs estimé que sur la période 2018-2050, l'augmentation variera entre 30,8 et 152,8 % de premières poses de PTG selon les scénarios envisagés<sup>[2]</sup>. Au vu de la part de la population allergique aux alliages ou composés métalliques, ce type de cas pourrait également augmenter. Une vigilance accrue et des mesures systématiques pour prévenir ce genre d'incident pourraient donc être bénéfiques.

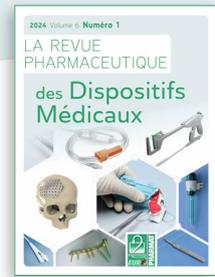
### IV. Conflits d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêt à déclarer en lien avec le sujet présenté dans cet article.

### V. Références

1. Hsu H, Siwiec RM. Knee Arthroplasty. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 19/02/2023]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507914/>
2. Erivan R, Tardieu A, Villatte G, et al. Knee surgery trends and projections in France from 2008 to 2070. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020;106(5):893-902.
3. Haute Autorité de santé. Implants articulaires de genou [Internet]. [Cité 13/01/2024]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1345397/fr/implants-articulaires-de-genou](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1345397/fr/implants-articulaires-de-genou)
4. Pacheco KA. Allergy to Surgical Implants. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(1):72-85.
5. Matar HE, Porter PJ, Porter ML. Metal allergy in primary and revision total knee arthroplasty: a scoping review and evidence-based practical approach. *Bone Jt Open.* 2021;2(10):785-95.
6. Vaidyanathan V, Sarda A, De A, Dhar S. Atopy patch test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(3):338-41.
7. Lachiewicz PF, Soileau ES. The rates of osteolysis and loosening associated with a modular posterior stabilized knee replacement. Results at five to fourteen years. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(3):525-30.

8. Gupta R, Phan D, Schwarzkopf R. Total Knee Arthroplasty Failure Induced by Metal Hypersensitivity. *Am J Case Rep.* 2015;16:542-7.
9. Bao W, He Y, Fan Y, Liao Y. Metal allergy in total-joint arthroplasty: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(38):e12475.
10. Thyssen JP, Menné T, Schalock PC, Taylor JS, Maibach HI. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):473-8.



# Hypersensibilité retardée malgré la pose d'une prothèse de genou fémoropatellaire hypoallergénique : à propos d'un cas

## Delayed hypersensitivity despite hypoallergenic femoro-patellar knee prosthesis: a case report

KILLISLY Inès<sup>1</sup> ; VIAUD Valérie<sup>1</sup> ; HURLUPE Cécilia<sup>1</sup> ; VENET Guillaume<sup>2</sup>

Auteur correspondant : Inès Killisly, Interne en pharmacie, CHD Vendée - Bd Stéphane Moreau, 85000 La Roche-sur-Yon, [ines.killisly@etud.univ-angers.fr](mailto:ines.killisly@etud.univ-angers.fr)

### Résumé

Nous rapportons le cas d'une patiente ayant présenté un phénomène allergique récidivant suite à l'implantation d'une prothèse unicompartimentale de genou (PUC) de type fémoro-patellaire. Après une première implantation, la patiente présentait des douleurs récurrentes et persistantes, avec un genou gonflé et douloureux.

Les tests allergologiques ont confirmé l'existence d'une réaction allergique de type IV à de nombreux métaux notamment cobalt, nickel et chrome.

Une dépose totale et mise en place d'une nouvelle prothèse dite « non allergisante » a permis une regression des symptômes. Après cinq mois, une recrudescence des symptômes inflammatoires similaires à ceux apparus avec la première prothèse complique la prise en charge de cette patiente. L'hypothèse d'une nouvelle allergie a été retenue.

Les recherches menées ne retrouvent aucune prothèse fémoro-patellaire compatible avec les critères de la patiente.

À défaut, il a été décidé d'implanter une prothèse totale de genou malgré les risques de complications sous-jacents.

Les réactions d'hypersensibilité retardées sont souvent sous-estimées mais constituent pourtant un facteur primordial à prendre en considération lors d'une chirurgie. Tous les dispositifs implantables métalliques peuvent être une source de réaction allergique et toxique y compris ceux décrits comme hypoallergéniques. Ce cas clinique en est l'illustration.

### Mots-clés :

Allergie, métaux, biocompatibilité.

1. Pharmacie, CHD Vendée

2. Service de chirurgie orthopédique, CHD Vendée

## Abstract

We report the case of a patient who presented a recurrent allergic reaction following a partial knee surgery, with a patellofemoral prosthesis. After an initial implantation, the patient presented recurrent and persistent pain, with a swollen and painful knee. Allergological tests have confirmed the existence of a type IV allergic reaction to numerous metals, notably cobalt, nickel and chromium.

Complete removal and installation of a new so-called "non-allergenic" prosthesis allowed regression of symptoms. After five months, a resurgence of inflammatory symptoms similar to those that appeared with the first prosthesis complicated the management of this patient. The hypothesis of a new allergy was retained.

The research carried out did not find any patellofemoral prosthesis compatible with the patient's criteria. Failing this, it was decided to implant a total knee prosthesis, despite the underlying risk of complications. Delayed hypersensitivity reactions are often underestimated but nevertheless constitute an essential key factor to take into consideration during surgery.

All metal implantable devices can be a source of allergic and toxic reactions, including those described as hypoallergenic. This case study is an illustration of this.

### Key words:

Allergy, metals, biocompatibility.

## I. Introduction

Environ 15 % de la population présenterait une allergie aux métaux : 17 % des femmes et 3 % des hommes pour le nickel, 1 à 3 % au chrome et au cobalt<sup>[1]</sup>.

Les dispositifs médicaux implantables (DMI) contenant des métaux sont susceptibles d'engendrer une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV. Cette réaction est liée à la libération d'ions métalliques au fort pouvoir allergisant qui vont activer des lymphocytes. Ces derniers libèrent une variété de cytokines qui entretiennent la réponse inflammatoire et déclenchent la participation de macrophages activés<sup>[2]</sup>.

La libération d'ions métalliques par les DMI peut intervenir au contact des fluides biologiques entraînant une corrosion des matériaux constitutifs et donc une usure, mais aussi lors des frottements qui s'opèrent entre les différents éléments de la prothèse. Nous rapportons le cas d'une patiente de 46 ans souffrant d'arthrose fémoro-patellaire droite sur patella instable et subluxée, pour laquelle une allergie au chrome, cobalt et nickel est découverte en post-opératoire de sa pose de prothèse fémoro-patellaire. Cette patiente a ensuite bénéficié d'un changement pour une prothèse dite hypoallergénique mais a déclaré à nouveau des symptômes d'hypersensibilité. Devant ce tableau clinique d'allergies multiples, des recherches approfondies ont dû être menées afin de trouver une nouvelle prothèse biocompatible pour cette patiente.

## II. Matériel et méthodes

Une recherche sur la chronologie des événements concernant cette patiente a été réalisée en collaboration avec le chirurgien et en s'appuyant sur le dossier patient informatisé.

Les différents fournisseurs de prothèse de genou fémoro-patellaire ont été contactés afin de trouver la prothèse anallergique la plus biocompatible possible dans le contexte allergique de cette patiente.

De plus, les experts en biocompatibilité de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes Université ainsi que le Coordonateur Régional de Matéiovigilance et de Réactovigilance ont été sollicités afin de compléter notre démarche d'investigation.

## III. Résultats

En 2018, cette patiente, âgée de 46 ans, en surcharge pondérale avec un indice de masse corporelle égal à 35, subit une première intervention avec une transposition et fixation de la tubérosité tibiale par deux vis Muller™ 4,5 Zimmer Biomet (contenant du nickel et du chrome). Les suites opératoires ont été prolongées par la persistance de gonalgies malgré le traitement fonctionnel et la kinésithérapie. Suite à l'apparition d'une collection

sous-cutanée en regard de la vis d'ostéosynthèse faisant penser à une infection du site opératoire, il a été décidé de réaliser l'ablation de ces vis. La ponction montrait de légers remaniements inflammatoires chroniques du tissu conjonctivo-adipeux sans signe de spécificité.

En 2021, suite à la réalisation d'un arthroscanner montrant une arthrose évoluée, il a été décidé d'implanter une prothèse fémoro-patellaire Gender Solutions™ en alliage Zimaloy™ (alliage chrome-cobalt-molybdène) et une patella en polyéthylène Nexgen™ Zimmer Biomet (Figure 1).

À plus de six mois post-opératoires, un problème d'épanchement puriforme aseptique est survenu, entraînant de gros problèmes fonctionnels et douloureux alors que les résultats des trois mois antérieurs étaient excellents. Après investigation, la patiente fait part de problèmes d'eczéma sur des boucles d'oreille et colliers en métal de pacotille durant l'enfance. Une allergie à la prothèse métallique est alors suspectée.

Afin d'étayer le diagnostic, un bilan allergologique a été réalisé. Les tests cutanés ont montré des réactions fortement positives pour le cobalt, le nickel, le chrome et également une positivité pour le manganèse et le fer. Au vu de la composition de la pièce fémoro-patellaire Gender Solutions™ et de

la patella Nexgen™ (Annexe I), le diagnostic retenu suite à la consultation allergologique était celui d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV aux métaux constitutifs de la prothèse fémoro-patellaire implantée à savoir majoritairement le chrome, le cobalt et le nickel.

Suite à ces résultats, la patiente a été réopérée en 2021 pour mettre en place un implant fémoro-patellaire Journey™ Smith & Nephew dit « non allergisant », car composé d'un alliage de zirconium (Oxinium™). La surface métallique de cet implant est transformée par chauffage dans l'air à plus de 500 °C pour créer un oxyde céramisé de 5 µm d'épaisseur. Cette prothèse ne contient pratiquement pas de nickel (< 0,0035 %), de chrome (< 0,020 %) et de cobalt (< 0,002 %) par rapport à un alliage chrome-cobalt<sup>[3-5]</sup>, (Annexe II). L'évolution semblait favorable jusqu'à ce qu'une chute mécanique cinq mois plus tard, engendre un épanchement abondant. À l'examen radiologique, aucune anomalie de positionnement ou de fixation des implants n'a été mise en évidence (Figure 2). Une ponction articulaire a été réalisée pour éliminer le diagnostic d'arthrite septique.

Les résultats ont montré une présence de fibrine intra-articulaire associée à de rares polynucléaires neutrophiles pouvant être compatibles avec une



Figure 1 – Schéma d'une prothèse unicompartimentale de l'articulation fémoro-patellaire. (source Zimmer Biomet)



Figure 2 – Clichés radiologiques de la prothèse fémoro-patellaire Journey™, Smith & Nephew.

réaction allergique. Au vu de l'inefficacité de la prise en charge médicamenteuse (anti-inflammatoire et infiltration de corticoïdes), il est alors décidé de réaliser un nouveau changement de prothèse compatible avec le terrain multi-allergique de la patiente. La chronologie des faits est résumée dans la figure ci-dessous (Figure 3).

Malgré la sollicitation de nombreux laboratoires, aucun ne dispose de prothèse uni-compartmentale dépourvue des trois composants allergisants. La seule alternative proposée est d'implanter une prothèse totale de genou (figure 4). Nous avons dû en conséquence, élargir nos recherches à des prothèses tricompartmentales.

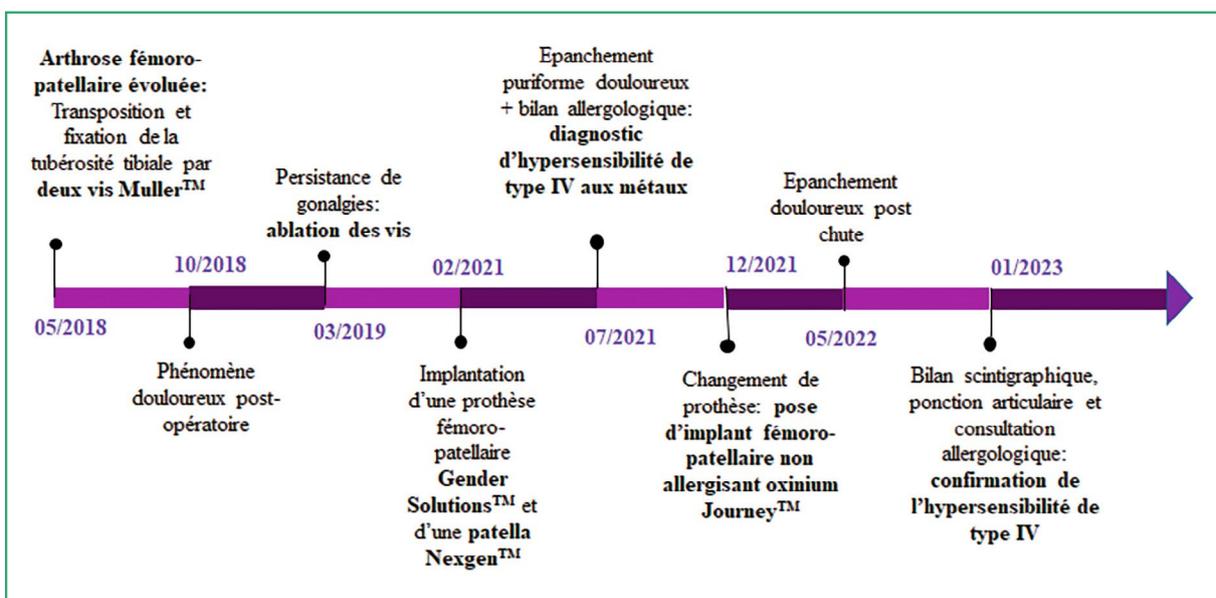


Figure 3 – Évolution chronologique de la prise en charge de cette patiente.

Nos investigations ont permis de retrouver trois prothèses totales de genou (PTG) dites non allergiques mais seulement une sans chrome, cobalt et nickel. À noter que du fer entre dans la composition de toutes les prothèses (Annexe III). On retrouve également des implants composés entièrement de céramique, mais ceux-ci ne sont pas commercialisés en France. Ils réduiraient le risque d'exposition au nickel, au cobalt et au chrome, mais il existerait en contrepartie, un risque théorique de fracture du bouclier fémoral<sup>[6]</sup>.



Figure 4 – Schéma d'une prothèse tri-compartimentale. (source Zimmer Biomet).

## IV. Discussion

L'hypersensibilité retardée aux DMI peut entraîner des signes cliniques variés et peu spécifiques : douleurs, impotence fonctionnelle, cicatrisation retardée, épanchement, instabilité de l'implant... L'établissement de ce diagnostic est réalisé après exclusion des autres causes :

- les clichés radiographiques permettent d'exclure un problème au niveau de l'implant en per et post-opératoire ;
- les tests sanguins et la ponction articulaire permettent quant à eux d'exclure

une étiologie infectieuse mais en l'absence de marqueur cytologique spécifique, ils ne contribuent pas au diagnostic de réaction d'hypersensibilité.

Les biopsies per-opératoires et le test cutané *in vivo* (patch-test) sont les méthodes de diagnostic et de surveillance les plus couramment utilisées à ce jour<sup>[7]</sup>.

Toutefois, la sensibilité et la spécificité du patch-test restent contestables et ne permettent pas d'affirmer le diagnostic d'hypersensibilité aux métaux. En effet, la peau est à distance de l'articulation et possède une constitution différente des tissus péri-prothétiques (cellules de Langerhans dans la peau *versus* cellules dendritiques et macrophages dans l'articulation). Les mécanismes immunologiques et histo-pathologiques ne sont donc pas transférables<sup>[8]</sup>. Par ailleurs, le test se déroule sur une courte période (2-7 jours) alors que la prothèse reste en place de nombreuses années.

Il existe également un autre test, le test MELISA, *Memory Lymphocyte Immuno Stimulation Assay*, utilisé comme outil diagnostique des allergies aux métaux. Celui-ci n'est pas réalisé en France mais est disponible en Suisse et en Allemagne.

Au vu de la chronologie des faits, de la symptomatologie de la patiente, des résultats allergologiques, de la ponction et de l'absence de descellement des implants visualisé sur les images radiologiques, le diagnostic d'allergie à la prothèse Oxinium™ Smith & Nephew reste l'hypothèse la plus probable, malgré qu'elle soit considérée comme une prothèse non allergique.

Les prothèses dites « non allergisantes » sont des prothèses qui présentent une couche extérieure d'un matériau de type céramique ou nitrure de titane. Cette couche est obtenue par différents processus de fabrication (cuisson ou trempage). Ce revêtement permet d'isoler les ions métalliques potentiellement allergisants. De ce fait, elles sont conseillées chez les patients ayant des antécédents d'allergies aux métaux.

Une étude *in vitro* a montré que l'alliage d'oxyde de zirconium entraînait moins de toxicité et d'inflammation cellulaire péri-implantaire que l'alliage de titane<sup>[9]</sup>.

Après étude de la composition de la prothèse uni-compartimentale Journey Oxinium™

Smith & Nephew, bien que les métaux allergisants soient présents en très faible quantité et normalement isolés du corps humain, leur présence à l'intérieur de la prothèse et la chute de la patiente amènent à penser à une altération du revêtement ayant provoqué une libération d'ions métalliques. Par ailleurs, une étude a montré qu'il existerait un risque d'atteinte du revêtement, soit lors de la pose, soit à plus long terme, qui exposerait le patient à une possible nouvelle réaction allergique par contact des couches sous-jacentes<sup>[10]</sup>. De ce fait, malgré la présence d'une couche externe isolante permettant de limiter l'exposition des ions métalliques aux fluides biologiques, les éléments entrant dans la composition de la prothèse ne peuvent pas garantir avec certitude, l'absence de réaction allergique.

Ainsi, le terme d'implants « hypoallergéniques » semblerait être plus adapté pour qualifier une prothèse réduisant le risque d'allergie par rapport aux qualificatifs « non allergisants » ou « anallergiques », usuellement employés.

De plus, il a également été décrit l'apparition d'une réaction allergique aux métaux suite à la pose d'un implant revêtu d'oxyde de zirconium par trempage<sup>[11]</sup>.

Enfin, il semblerait que les débris métalliques générés par les instruments en acier inoxydable comme les scies oscillantes soient une source importante de nickel biodisponible, pouvant être à l'origine de réaction allergique. En effet, le chrome et le nickel entrent dans la composition de l'acier inoxydable. Pour exemple, les lames de scie contiendraient 10 à 14 % de nickel<sup>[12]</sup>.

Malgré nos recherches, aucun autre cas d'allergie chrome cobalt nickel lors de la pose d'une prothèse de genou uni-compartmentale n'a été retrouvé dans la bibliographie, ni auprès des experts sollicités (Centre Régional de Matériorvigilance et experts en biocompatibilité de l'UFR de pharmacie de Nantes). À noter qu'aucune allergie à la prothèse Journey™ n'avait été recensée par le fournisseur. Face à ce constat et en l'absence de prothèse uni-compartmentale répondant aux critères de cette patiente, une totalisation de la prothèse a été décidée.

Le choix du chirurgien s'est porté sur la prothèse totale Nexgen Tivanium™ Zimmer Biomet avec une biocompatibilité la plus acceptable. Le seul

élément pouvant poser problème est le fer, que l'on retrouve en faible quantité et pour lequel le patch-test montre une réaction légèrement positive. Après avis de l'allergologue, il s'agit toutefois d'un taux faible avec des risques nettement plus restreints.

Par contre, le risque de descellement d'une PTG est quatre fois plus important si le patient présente des antécédents de sensibilité aux métaux avant l'implantation<sup>[13]</sup>.

Par ailleurs, la Société Française de Chirurgie Hanche et Genou recommande de remplir au cours de la consultation pré-opératoire, un questionnaire permettant d'interroger le patient sur ses éventuels antécédents allergiques<sup>[14]</sup>. Ce cas a permis de sensibiliser les orthopédistes de l'établissement sur le risque d'allergie. Un questionnaire interne élaboré à partir de celui proposé par la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT) est dorénavant complété en consultation pré-opératoire par le chirurgien orthopédiste.

Le diagnostic d'hypersensibilité à un DMI est encore aujourd'hui difficile à poser en post-opératoire et les solutions disponibles pour la prise en charge des patients concernés sont limitées.

Les risques d'allergies ne cessent d'augmenter du fait des conditions environnementales prédisposantes. Les implantations prothétiques articulaires augmentant de façon exponentielle, il ne serait pas surprenant de voir un nombre de cas d'hypersensibilité aux métaux et les complications résultantes accroître dans les prochaines années. Il paraît donc important de mettre en place des mesures de sensibilisation et de prévention afin de palier à ce risque allergique et ces difficultés de prise en charge chirurgicale.

## V. Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## VI. Remerciements

Nous remercions toutes les personnes ayant contribué à la rédaction et la relecture de cet article.

## VII. Références

- Mertel P, Cazenave A. Hypersensibilité aux métaux & prothèses de genou. Diagnostic & conduite à tenir. Paris: Société française de chirurgie de la hanche et du genou; 2015.
- Quenardel A, Reisz E, Castel-Molières M. L'allergie à une prothèse existe-t-elle ? Revue pharmaceutique des dispositifs médicaux. 2019;(3).
- Smith&Nephew. Oxinium Oxidized Zirconium – Materials science [en ligne]. 2022, [consulté le 8/12/2023]. Disponible sur : <https://www.smith-nephew.com/en/asset/oxinium-collection-of-evidence-8x93bn>
- Smith&Nephew. Metal composition Letter [en ligne]. 2018, [consulté le 11/12/2023]. Disponible sur : <https://smith-nephew.stylelabs.cloud/api/public/content/809d35017a024388a57e58256c55a740?v=29a6ac08>
- Smith&Nephew. Cobalt Chrome bearings – Is it time to change? [en ligne]. 2023, [consulté le 11/12/2023]. Disponible sur : <https://www.smithnephewlivesurgery.com/flexpaper/oxiniumandtrade-versus-cobalt-chrome>
- Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. J Bone Joint Surg Am. 2001;83(3):428-36.
- Wernly D, Steinmetz S, Cherix S, Borens O. Allergie aux implants orthopédiques : mythe ou réalité ? Rev Med Suisse. 2018;14(631):2243-7.
- Sheikh A. Allergie aux implants dentaires en titane : revue de la littérature [Thèse pour le diplôme d'État de docteur, Chirurgie dentaire]. Paris: Université Paris-Descartes; 2018.
- Hallab NJ, McAllister H, Jacobs JJ, Pawar V. Les particules d'alliage de zirconium et d'oxyde de zirconium produisent moins de toxicité et de cytokines inflammatoires que les particules d'alliage de cobalt et d'alliage de titane in vitro, dans les ostéoblastes, fibroblastes et macrophages humains. Réunion annuelle de l'Orthopaedic Research Society (ORS); 2012; San Francisco, Californie.
- Galetz MC, Fleischmann EW, Konrad CH, Schuetz A, Glatzel U. Abrasion resistance of oxidized zirconium in comparison with CoCrMo and titanium nitride coatings for artificial knee joints. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2010;93(1):244-51.
- Lützner J, Hartmann A, Dinnebier G, Spornraft-Ragaller P, Hamann C, Kirschner S. Metal hypersensitivity and metal ion levels in patients with coated or uncoated total knee arthroplasty: a randomised controlled study. Int Orthop. 2013;37(10):1925-31.
- Lachiewicz PF, Watters TS, Jacobs JJ. Metal Hypersensitivity and Total Knee Arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg. 2016;24(2):106-12.
- Granchi D, Cenni E, Tigani D, Trisolino G, Baldini N, Giunti A. Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. Biomaterials. 2008;29(10):1494-500.
- Société française de chirurgie de la hanche et du genou. Questionnaire allergie [en ligne]. [Consulté le 10/09/2023]. Disponible sur : <https://sfhg.fr/assets/media/images/infos-patient/questionnaire-allergie-sfhg.pdf>

## Documents supplémentaires

**Annexe I** : Détails des éléments pour lesquels la patiente est allergique entrant dans la composition de la pièce fémoro-patellaire Gender Solutions™ et de la patella Nexgen™ Zimmer Biomet.

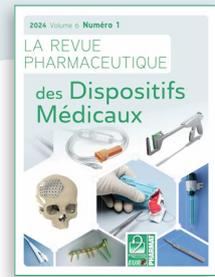
PIÈCE FÉMORO-PATELLAIRE GENDER SOLUTIONS™ ZIMMER BIOMET		PATELLA NEXGEN™ ZIMMER BIOMET	
<i>Matériau principal</i>	<i>Alliage Zimaloy™ : Chrome-Cobalt-Molybdène</i>	<i>Matériau principal</i>	<i>Polyéthylène</i>
Chrome	Présent ++	Chrome	Absent
Cobalt	Présent +++	Cobalt	Absent
Fer	Présent +	Fer	Absent
Manganèse	Présent +	Manganèse	Absent
Nickel	Présent +	Nickel	Absent

**Annexe II** : Détails des éléments pour lesquels la patiente est allergique entrant dans la composition de la prothèse fémoro-patellaire Journey™ Smith & Nephew.

JOURNEY™ SMITH & NEPHEW	
<i>Matériau principal</i>	<i>Alliage Oxinium™ : Zirconium</i>
Chrome	< 0,020 %
Cobalt	< 0,002 %
Fer	< 0,15 %
Manganèse	Absent
Nickel	< 0,0035 %

**Annexe III** : Comparaison des prothèses totales de genou hypoallergéniques de différents laboratoires.

	SCORE AS CRCO™ SCORE AMPLITUDE	ACSTM IMPLANCAST	NEXGEN TIVANIUM™ ZIMMER BIOMET
<i>Alliage principal</i>	<i>Alliage chrome cobalt avec revêtement en nitrure de titane</i>	<i>Alliage Implavit™ : chrome-cobalt-molybdène avec revêtement en nitrure de titane</i>	<i>Alliage Tivanium™ : titanium Ti-6Al-4V</i>
Chrome	Présent ++	Présent ++	Absent
Cobalt	Présent +++	Présent +++	Absent
Fer	Présent +	Présent +	Présent +
Manganèse	Présent +	Présent +	Absent
Nickel	Présent +	Présent +	Absent



# Étude de cas : allergie au nickel et pose d'une prothèse trapéziométacarpienne

## Case study: nickel allergy and trapezio-metacarpal prosthesis

GREAUD Alix<sup>1</sup>; LOISEL François<sup>2</sup>; LAKKIS CASTELAIN Florence<sup>3</sup>;  
GRUMBLAT Anne<sup>1</sup>; JEHL Maryline<sup>1</sup>

*Auteur correspondant : GREAUD Alix, interne de pharmacie hospitalière,  
Secteur CAMSP CHU de Besançon 3 Bd Fleming 25030 Besançon, [agreaud@chu-besancon.fr](mailto:agreaud@chu-besancon.fr)*

### Résumé

La pose d'implants en chirurgie orthopédique et traumatologique n'a fait que croître depuis plusieurs années. Parmi les complications post-opératoires, le risque allergique, et notamment celui lié aux composants des métaux, est *de facto* de plus en plus souvent rencontré. Le cas décrit ici présente une patiente de 55 ans ayant développé des symptômes après l'implantation d'une prothèse trapézo-métacarpienne. La persistance des douleurs a conduit à la réalisation d'un bilan allergologique de contact par patch-tests avec mise en évidence d'une allergie au nickel, allergène présent dans la prothèse. Le remplacement de celle-ci par une version sans nickel a entraîné une amélioration progressive, en faveur d'une pertinence de ce test dans la symptomatologie de la patiente.

Ce cas souligne l'intérêt d'une évaluation préopératoire du risque allergique lorsqu'une pose d'implant métallique est envisagée. À notre connaissance, aucune étude n'a établi de lien direct entre l'hypersensibilité au nickel et les complications post-implantation. Des recherches à plus grande échelle sont nécessaires pour comprendre cette relation. Une approche individualisée par patient et une sensibilisation des intervenants médicaux (chirurgiens, anesthésistes, médecins traitants) pourraient contribuer à réduire le risque allergique dans le domaine de la chirurgie orthopédique et traumatologique et ainsi améliorer le résultat clinique des patients.

### Mots-clés :

Arthroplastie digitale, hypersensibilité, métaux

1. Cellule d'Approvisionnement en Matériels Stériles et Pansements (CAMSP) – CHU de Besançon
2. Université de Franche-Comté, CHU de Besançon, SINERGIES, Service de chirurgie Orthopédique, Traumatologique, Plastique et Reconstructrice, SOS main, F-25000 Besançon, France
3. Service de dermatologie, unité d'allergologie, CHU de Besançon

## Abstract

The use of implants in orthopedic and trauma surgery has been steadily increasing for several years. Among postoperative complications, the risk of allergies, particularly those related to metals, is increasingly encountered. The case described here involves a 55-year-old patient who developed symptoms after the implantation of a trapezio-metacarpal prosthesis. The persistence of pain led to the performance of an allergological contact assessment through patch tests, revealing an allergy to nickel, an allergen present in the prosthesis. The replacement of the prosthesis with a nickel-free version resulted in gradual improvement, supporting the relevance of this test in the patient's symptoms.

This case emphasizes the importance of preoperative assessment of allergic risk when considering the placement of a metal implant. No study has established a direct link between nickel hypersensitivity and post-implantation complications. Larger-scale research is needed to understand this relationship. An individualized approach for each patient and raising awareness among healthcare professionals (surgeons, anesthesiologists, primary care physicians) could contribute to reducing the allergic risk in the field of orthopedic and trauma surgery, ultimately improving the clinical outcomes for patients.

### Key-words:

Digital arthroplasty, hypersensitivity, metals

## I. Introduction

Allergie et dispositifs médicaux implantables est une problématique qui concerne l'ensemble des spécialités chirurgicales utilisatrices d'implants. La chirurgie orthopédique et traumatologique est particulièrement impactée puisqu'elle représente 30 % des procédures chirurgicales en France en 2017<sup>[1]</sup>. Face à ces enjeux, les industriels ont mis au point des procédés technologiques permettant d'améliorer la biocompatibilité des implants (revêtement, élimination de certains métaux...). À noter que le diagnostic préimplantatoire d'allergie aux métaux n'est pas préconisé en systématique par

les sociétés savantes d'allergologie et d'orthopédie lors du parcours patient.

La rhizarthrose se définit comme l'arthrose touchant l'articulation trapézo-métacarpienne. Elle est fréquemment liée au vieillissement et prédominante chez les femmes<sup>[2]</sup>. Les fractures de la base du premier métacarpe ainsi que les gestes répétitifs chez les travailleurs manuels peuvent accélérer le processus dégénératif, bien que l'identification de facteurs de risque spécifiques demeure complexe. Les symptômes comprennent des douleurs à la base du pouce, limitant l'usage de la main. Radiographiquement, des caractéristiques telles que des ostéophytes, un pincement articulaire, voire une subluxation de la base métacarpienne (Figure 1), peuvent être observées. En l'absence de prise en charge, une déformation en Z de l'articulation peut se développer.



Figure 1 – Radiographie de main atteinte de rhizarthrose.

Légende : \* : Ostéophyte ° : Pincement articulaire  
→ : Subluxation de la base métacarpienne.

Le traitement de première intention est de type conservateur, avec la prescription d'une orthèse pour maintenir le pouce dans une position physiologique et limiter les mouvements douloureux involontaires. La prise en charge peut être complétée par une kinésithérapie, des antalgiques *per os* ou des infiltrations de corticoïdes.

En cas d'échec du traitement médical, une chirurgie est proposée. La première option est la trapézectomie, associée ou non à une ligamentoplastie d'interposition. La seconde option consiste en l'implantation d'une prothèse trapézo-métacarpienne (TMC). Longtemps traitement de référence, la trapézectomie est en passe d'être supplantée par la solution d'arthroplastie totale pour laquelle la récupération post-opératoire semble plus rapide<sup>[3,4]</sup>.

Le Dr Jean-Yves de la Caffinière, chirurgien français, a joué un rôle clé dans le développement de la première prothèse TMC dans les années 1970 (Figure 2)<sup>[5]</sup>, basée sur le modèle d'une « mini » prothèse de hanche. Il s'agissait d'une prothèse cimentée, constituée d'une tige métacarpienne avec une tête sphérique métallique et d'une cupule trapéziennne rétentive en polyéthylène (PE).

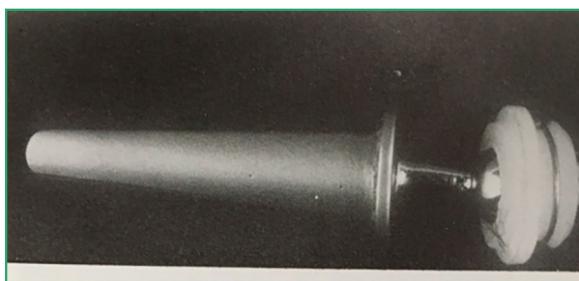


Figure 2 – Prothèse trapézo-métacarpienne du Dr de La Caffinière<sup>[5]</sup>.

Dans les années 1980, l'introduction d'implants revêtus d'hydroxyapatite a permis d'abandonner l'utilisation du ciment. Les autres voies d'amélioration ont porté sur la forme de la cupule trapéziennne (tronconique *versus* sphérique), sur le mode d'articulation (double mobilité ou semi rétentif ou classique) avec pour objectif de prévenir le risque de luxation de l'implant et le descellement à long terme.

Actuellement, les prothèses TMC adoptent le plus souvent une conception à double mobilité. Elles sont généralement indiquées dans le traitement de la rhizarthrose et de l'arthrose pérित्रapéziennne résistante à un traitement conservateur bien conduit. La principale contre-indication de cette intervention est un trapèze de taille inférieure à 8 mm, ne permettant pas de dégager un site implantatoire suffisant. La chirurgie présente une

efficacité notable, avec une récupération rapide. Des études suggèrent que jusqu'à 90 % des patients atteignent une récupération quasi-totale dans un délai de six à huit semaines<sup>[6,7]</sup>.

Les matériaux utilisés pour concevoir les prothèses articulaires doivent répondre à certaines exigences, notamment la résistance à l'usure, à la fatigue et aux chocs<sup>[8]</sup>. Les métaux les plus fréquemment retrouvés sont :

- Les aciers inoxydables médicaux tels que le 316L ou 316LN, alliages contenant du nickel à hauteur de 10 à 13 %<sup>[9]</sup>.
- Les alliages cobalt-chrome, présentant une variation significative du pourcentage de nickel (jusqu'à 25 %)<sup>[10]</sup>.
- Les alliages de titane, composés de titane (90 %), d'aluminium (6 %) et de vanadium (4 %)<sup>[10]</sup>.

D'autres métaux d'utilisation moins courante peuvent faire partie de la composition chimique d'une prothèse : le tantale, les oxydes de zirconium, l'argent, etc.<sup>[10]</sup>.

L'allergie aux métaux se présente principalement comme une hypersensibilité de type IV médiée par les lymphocytes T, se manifestant quelques jours à quelques semaines après des contacts avec le métal concerné. Les symptômes incluent un eczéma localisé ou diffus, une mauvaise cicatrisation, des douleurs inexplicables, et un œdème<sup>[11]</sup>. Le mécanisme physiopathologique reste mal compris. Cette réaction doit être distinguée de la métallose, résultant du frottement entre deux pièces métalliques entraînant l'accumulation de métal dans les tissus. Cette dernière implique l'immunité innée *via* les monocytes et les macrophages<sup>[12]</sup>. Des études suggèrent qu'environ 10 à 15 % de la population générale présente une hypersensibilité cutanée aux métaux, avec le nickel en tête (14 %), suivi du chrome (2 %) et du cobalt (1 %). Une étude américaine avance des chiffres encore plus élevés, avec 18,7 % pour le nickel, 8,4 % pour le cobalt et 4,3 % pour le chrome<sup>[13]</sup>.

Il pourrait y avoir des réactions croisées entre différents allergènes métalliques tels que le nickel, le chrome et le cobalt, mais les études actuelles s'orientent plutôt vers une sensibilisation concomitante<sup>[14]</sup>.

L'exposition au nickel provient de diverses sources telles que le maquillage et pigments de tatouages,

les bijoux, piercings, les cigarettes, les boutons de vêtement, exposant plus fréquemment les femmes, environ quatre fois plus susceptibles de développer une hypersensibilité au nickel que les hommes. Avant l'arrêté européen du 18 juillet 2000<sup>[15]</sup>, les bijoux n'étaient pas réglementés en termes de taux de nickel et autres métaux lourds. Par conséquent, les piercings, entraînant une effraction cutanée, permettaient au nickel, présent en grande quantité dans les bijoux fantaisie, de pénétrer et de sensibiliser les personnes qui les portaient, principalement des femmes. Depuis, l'Europe a fixé un taux maximum de libération de 0,5 mg/cm<sup>2</sup>/semaine pour les produits destinés à un contact prolongé avec la peau, bien que de nombreuses dérives persistent<sup>[16]</sup>.

L'allergie au nickel présent dans les implants est une complication rarement évoquée par les médecins. Son diagnostic est complexe et basé sur l'exclusion de causes plus fréquentes. En chirurgie orthopédique, après l'élimination des causes mécaniques (descellement), infectieuses, voire d'un syndrome douloureux régional complexe, par un bilan clinique, biologique et anatomo-pathologique, la question de l'allergie à un composant de l'implant est posée. Des tests cutanés *in vivo* (patch-test) sont effectués par un allergologue, utilisant au minimum la batterie standard européenne composée de 26 allergènes, incluant le chrome, le cobalt et le nickel<sup>[17]</sup>. Ces tests peuvent être élargis à une batterie métaux plus étendue, intégrant des métaux tels que le palladium, le titane, le zinc, ainsi que d'autres métaux potentiellement allergisants. Malgré des débats sur leur validité diagnostique dans la détection de l'hypersensibilité aux métaux, notamment dans le cadre des symptômes post-implantation, les patchs tests restent un outil courant dans la pratique médicale<sup>[18-20]</sup>. Une alternative plus spécifique est le test MELISA, basé sur une évaluation sanguine de la transformation lymphocytaire. Cependant, ce test coûteux, non remboursé en France, n'est actuellement pratiqué que chez nos voisins allemands et suisses.

L'objectif de ce cas présenté est de souligner l'importance de prendre en compte le risque allergique lors du processus d'implantation d'une prothèse articulaire chez un patient.

## II. Cas clinique

La patiente, une femme de 55 ans, ancienne vendeuse en boucherie, est adressée par son médecin traitant en chirurgie orthopédique en raison d'une rhizarthrose de la main gauche. Ses antécédents médicaux n'évoquent pas de terrain à risque allergique. Après diagnostic de rhizarthrose et échec du traitement médical de première intention, elle subit une première intervention avec implantation d'une prothèse TMC en cobalt, chrome et acier inoxydable (prothèse A) (Figure 3). Un an plus tard, devant l'absence d'amélioration clinique, la patiente sollicite un avis dans un autre centre. Une intervention d'interposition tendineuse au sein de l'articulation scapho-trapézo-trapézoïdienne est réalisée devant une suspicion d'arthrose symptomatique à l'étage sus jacent.



Figure 3 – Cliché radiographique après implantation de la prothèse A.

La persistance des douleurs suite à cette deuxième intervention, sans détérioration radiologique, conduit la patiente à prendre avis dans un troisième centre deux ans plus tard (Figure 4).

L'examen clinique révèle un œdème de la main, des cicatrices sans particularité, et une réduction de la force et des amplitudes articulaires. Une radiographie montre l'implant en apparence en bonne situation. Le score de Kapandji, score mesurant la distance de l'extrémité distale du pouce au pli palmaire (de 0 à 10)<sup>[21]</sup>, est de 5/10.

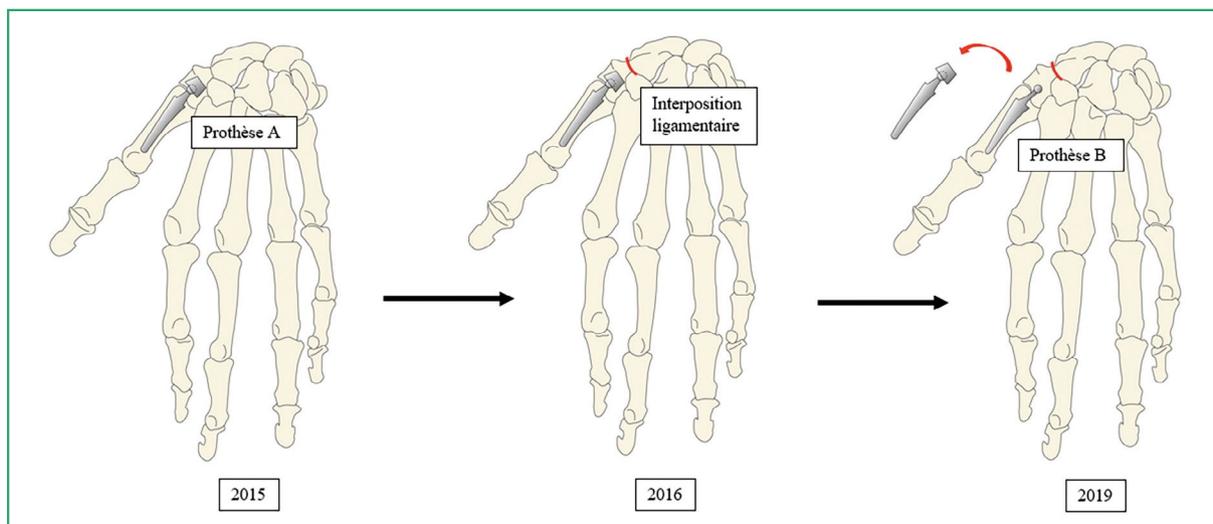


Figure 4 – Chronologie des interventions chirurgicales.

Trois diagnostics sont envisagés – une allergie aux métaux de la prothèse, une infection subclinique ou un descellement mécanique.

Une approche diagnostique progressive est débutée, avec un bilan sanguin afin d'écartier une infection péri-prothétique, suivi d'une recherche approfondie d'infection ostéo-articulaire par biopsie chirurgicale. Un scanner avec ablation des artefacts est réalisé pour éliminer un descellement péri-prothétique et enfin des tests cutanés pour exclure une allergie.

Trois mois plus tard, les résultats des examens prescrits, et notamment le patch-test, ont révélé une allergie au nickel, sans réaction ni au chrome, ni au cobalt. Les autres examens biologiques n'ont montré aucune anomalie, et le scanner n'a pas révélé d'ostéolyse ni de descellement.

L'analyse des caractéristiques techniques précises de la prothèse permet de mettre en évidence la présence de nickel parmi les éléments en :

- Acier inoxydable 316L : teneur de 13 % en nickel ;
- Alliage cobalt-chrome : teneur de 1 % en nickel

Une ablation de la prothèse A est proposée à la patiente, avec mise en place d'une nouvelle prothèse hypoallergénique (prothèse B) en titane (Figure 5). Un prélèvement de tissu autour de la prothèse a été effectué pendant l'intervention et son examen anatomo-pathologique a révélé la présence de granulomes et de dépôts de fibrine,

caractéristiques observées lors d'une réaction à corps étrangers. Ce résultat permet de conforter le diagnostic d'allergie au nickel. Les suites post-opératoires sont favorables, avec une cicatrice normale et une bonne position des implants confirmée à la radiographie.



Figure 5 – Cliché radiographique après implantation de la prothèse B.

À deux mois, la patiente a montré une récupération partielle des amplitudes, avec un score de Kapandji évalué à 8/10. À cinq mois, une nette amélioration des amplitudes articulaires a été observée, avec

une utilisation presque normale de la main gauche. Cependant, à neuf mois, des douleurs persistantes et un œdème localisé à la cicatrice ont été notés, évoquant la possibilité d'un névrome secondaire aux reprises chirurgicales multiples.

À un an de suivi, bien que persiste un léger œdème et une légère douleur au repos, ceux-ci s'atténuent lors de l'activité. La sensibilité à la cicatrice persiste, mais la thèse du névrome a été écartée à l'échographie. Malgré ces manifestations, l'utilisation accrue de la main gauche suggère une évolution positive au fil du temps.

### III. Discussion et conclusion

Nous rapportons un cas intéressant de douleur après implantation d'une prothèse TMC contenant du nickel chez une patiente allergique à ce métal, pour laquelle le retrait du matériel et la mise en place d'une prothèse en titane a apporté une nette amélioration des symptômes nous laissant suspecter un lien de causalité entre l'allergie au nickel et la symptomatologie.

La Société Française de Chirurgie Hanche et Genou (SFCHG), a élaboré un « Questionnaire allergie »<sup>[22]</sup> dédié à la détection et à l'évaluation de l'hypersensibilité aux métaux avant l'implantation. Bien que spécifique aux articulations du genou et de la hanche, ce questionnaire peut être adapté sans difficulté à d'autres sites articulaires. Il s'inspire des modèles allemands, où le diagnostic d'hypersensibilité aux métaux avant l'implantation revêt un caractère médico-légal. Cette initiative reflète une prise de conscience accrue au sein de la communauté chirurgicale quant à l'importance de prévenir les effets indésirables liés aux métaux constitutifs des implants.

En conclusion, notre étude de cas présente des complications après implantation d'une prothèse TMC, probablement due à une intolérance aux matériaux constitutifs. Les résultats du bilan allergologique ainsi que l'amélioration clinique consécutive au retrait de la prothèse sont en faveur de l'implication du nickel dans les symptômes observés. Alors que des études existent pour les prothèses de genoux<sup>[23,24]</sup>, peu de données sont retrouvées dans la littérature concernant allergie et prothèses TMC. Cette lacune souligne l'importance de documenter

et de comprendre davantage les réactions liées à ce type d'implant.

Il existe un faible niveau de preuve entre allergie au nickel et complications postérieures à l'implantation<sup>[25,26]</sup>. Des recherches pourraient apporter un éclairage sur l'intérêt des tests cutanés dans la sélection des implants appropriés. Il est à noter qu'une étude multicentrique est actuellement en cours en France, suggérant une prise de conscience croissante au sein de la communauté médicale et ouvrant la voie à une meilleure compréhension de cette problématique.

En conclusion, notre cas stimule la réflexion sur la nécessité d'une vigilance accrue face aux réactions allergiques aux matériaux implantables, encourageant ainsi la poursuite des recherches pour optimiser les protocoles de sélection d'implants et améliorer les résultats cliniques des patients.

### IV. Remerciements

Mr Emmanuel LAURENT du Département d'anatomie, UFR Sciences de la Santé, Université de Franche-Comté, Besançon – pour son aide précieuse à la création des schémas.

Mme Sophie LAMBERT – pour la traduction du résumé.

### V. Liens d'intérêt

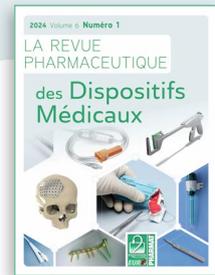
F Loisel est consultant pédagogique ponctuel pour la société Evolutis (industriel qui propose une solution de prothèse TMC).

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### VI. Références

1. DREES. La spécialisation en chirurgie [en ligne]. 2019. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr>
2. Baron D. Arthrose digitale [en ligne]. 2018, [consulté le 11/01/2024]. Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr>
3. Loisel F, Gallinet D, Rochet S, et al. Prothèse trapézométacarpienne Isis® et trapézectomie partielle avec greffe de cartilage : étude fonctionnelle comparative. Chir Main. 2011;30(S1):148-52.

4. Loisel F, Ghislandi X, Sergent P, et al. Évaluation prospective continue monocentrique d'une prothèse de resurfaçage dans la rhizarthrose à 5 ans de recul. *Chir Main*. 2011;30(6):457.
5. Tubiana R. *Traité de la chirurgie de la main*. Paris: Éditions Masson; 1980.
6. Obert L, Couturier C, Marzouki A, et al. Prothèse ISIS : Évaluation biomécanique et clinique multicentrique préliminaire. *Chir Main*. 2011;30(S1):136-43.
7. Lerebours A, Marin F, Bouvier S, et al. Trends in Trapeziometacarpal Implant Design: A Systematic Survey Based on Patents and Administrative Databases. *J Hand Surg Am*. 2020;45(3):223-38.
8. Wernly D, Steinmetz S, Cherix S, Borens O. Allergie aux implants orthopédiques : mythe ou réalité ? *Rev Med Suisse*. 2018;631:2243-7.
9. Grosso S. Revêtements architecturés de Ti, TiN et TiO élaborés par pulvérisation cathodique au défilé sur des fils en acier inoxydable : relation entre la composition chimique, la microstructure et les propriétés d'usage [Thèse de matériaux, mécanique, génie civil et électrochimie]. Grenoble: Université Grenoble Alpes; 2017.
10. Clouet J, Grimandi G, Maillard N, Nativel F, Thievaud D. Manuel des dispositifs médicaux et de soins standards. *Euro Pharmat* ; 2021. p. 161-6.
11. Savarino L, Tigani D, Greco M, Baldini N, Giunti A. The potential role of metal ion release as a marker of loosening in patients with total knee replacement: a cohort study. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(5):634-8.
12. Baumann CA, Crist BD. Nickel allergy to orthopaedic implants: A review and case series. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(Suppl 4):S596-603.
13. Warshaw E, Belsito D, DeLeo V, et al. North American Contact Dermatitis Group patch-text results, 2003-2004 study period. *Dermatitis*. 2008;19(3):129-36.
14. Crepy MN. Dermatoses professionnelles allergiques aux métaux. Document pour le médecin du travail. 2010;121:91-104.
15. La secrétaire d'État à la santé et aux handicapés, la secrétaire d'État au budget, la secrétaire d'État aux petites et moyennes entreprises, au commerce, à l'artisanat et à la consommation, le secrétaire d'État à l'industrie, 2000. Arrêté du 18 juillet 2000 relatif à l'interdiction de mise sur le marché de certains produits contenant du nickel. JO du 19 juillet 2000.
16. DGCCRF. Loyauté et sécurité des bijoux fantaisie [en ligne]. 2017, [consulté le 11/01/2024]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr>
17. Crepy MN. Les allergènes de la batterie standard dans l'environnement professionnel et non professionnel. Document pour le médecin du travail. 2008;(113):99-117.
18. Jacobs J, Hallab N, Urban R, Wimmer M. Wear particles. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(Suppl 2):99-102.
19. Crawford GH. The role of patch testing in the evaluation of orthopedic implant-related adverse effects: current evidence does not support broad use. *Dermatitis*. 2013;24(3):99-103.
20. Meneghini R, Hallab N, Jacobs J. The biology of alternative bearing surfaces in total joint arthroplasty. *Instr Course Lect*. 2005;54:481-93.
21. Kapandji A. Cotation clinique de l'opposition et de la contre-opposition du pouce. *Ann Chir Main*. 1986;5(1) 67-73.
22. SFCHG. Prothèses articulaires et allergies [en ligne]. [Consulté le 9/01/2024]. Disponible sur : <https://sfhg.fr>
23. Muguet Guenot L, Bernier C. Une prothèse de genou douloureuse. *Rev Fr Allergol*. 2016;56(3):295.
24. Bulaïd Y. Quel bénéfice pour les patients allergiques aux métaux réopérés par des prothèses revêtues ? Étude rétrospective à propos de 30 cas de PTG AS e.motion® [Thèse pour le diplôme d'État de docteur, Médecine]. Amiens: Université de Picardie Jules-Verne; 2017.
25. Bogdanova-Bennett A, Sagi A, Asopa V, Field RE, Sochart DH. Nickel hypersensitivity and skin patch testing in total hip replacement surgery: a systematic review. *EFORT Open Rev*. 2021;6(10):825-38.
26. Kimber I, Basketter DA. Allergic Sensitization to Nickel and Implanted Metal Devices: A Perspective. *Dermatitis*. 2022;33(6):396-404.



# Revue des biomatériaux de régénération osseuse utilisés en implantologie dentaire et parodontologie

## Biomaterials used for bone regeneration in dental implantology and periodontology

PAGANO Jean-Nicolas<sup>1,#</sup>, CARRE Emmanuelle<sup>2</sup>

*Auteur correspondant : Jean-Nicolas PAGANO, pharmacien chargé des affaires réglementaires post-marché, Cristalens Industrie, 4 rue Louis de Broglie, 22300, Lannion, [jeannicolas.pagano@gmail.com](mailto:jeannicolas.pagano@gmail.com).*

### Résumé

Cet article propose un état des lieux des biomatériaux favorisant la régénération osseuse en implantologie dentaire et parodontologie. Les objectifs de ce travail sont d'identifier les biomatériaux de régénération osseuse couramment utilisés et d'en présenter les principales indications, familles, propriétés, critères de choix et statut réglementaire.

Les biomatériaux favorisant la régénération osseuse sont constitués de trois grandes catégories : les substituts osseux, les membranes de régénération osseuse et les concentrés plaquettaires. Leurs associations sont courantes, souvent afin d'optimiser la qualité de la greffe osseuse.

### Mots-clés :

Odontologie, substituts osseux, greffe osseuse, membrane dentaire, concentrés plaquettaires

### Abstract

This article provides an overview of biomaterials that promote bone regeneration in dental implantology and periodontology. The objectives of this work are to present the main indications and identify the bone regeneration biomaterials currently used, the different families, properties, selection criteria and regulatory status of these products.

Bone substitutes, bone regeneration membranes and platelet concentrates are three biomaterials that promote bone regeneration. They are commonly used in combination, often to optimise the properties of the bone graft.

### Keywords:

Odontology, bone substitutes, bone graft, dental membrane, bone regeneration, platelet concentrates

1. Service des Dispositifs Médicaux Stériles, Pharmacie, Hôpitaux Civils de Lyon

2. Pharmacie Centrale, 69230, Saint Genis Laval

\*Affiliation actuelle : Cristalens Industrie, 22300, Lannion

## I. Introduction

En implantologie dentaire et en parodontologie, il est courant de faire appel aux biomatériaux afin de favoriser la régénération osseuse. Cela consiste principalement en une régénération de l'os alvéolaire, un os spongieux formant un manchon autour de la dent et se développant avec elle. Par exemple, en cas de capital osseux insuffisant lors de la pose d'implants dentaires, le recours aux biomatériaux permet d'optimiser l'intégration durable de l'implant. Ils sont également utiles après extraction d'une dent ou lors de maladies parodontales, afin de traiter la résorption des parois osseuses de l'alvéole. Afin de minimiser la perte osseuse sur le site, il est possible d'utiliser un matériau de comblement placé au sein même de l'alvéole. L'effet de ces matériaux de comblement peut durer dans le temps (quelques semaines à plusieurs mois généralement) et induire une régénération osseuse complète, primordiale pour garantir le succès d'une pose d'implant dentaire ou d'un traitement parodontal. C'est pourquoi le terme de « biomatériaux de régénération osseuse » est le plus approprié.

Cette revue fait ainsi le point sur les trois grandes familles de biomatériaux utilisées pour la régénération osseuse en implantologie dentaire et parodontologie : les substituts osseux, les membranes de régénération osseuse et les concentrés plaquettaires. Leurs indications sont présentées. Les sources bibliographiques utilisées ont été sélectionnées en privilégiant les études comparatives et les méta-analyses, afin de faire le point sur les propriétés favorisant la régénération osseuse des différentes familles de biomatériaux. Les différentes associations possibles entre biomatériaux sont expliquées avec leur but recherché. Pour chaque famille de biomatériaux, les principales spécialités existantes sur le marché sont présentées permettant la comparaison de leur composition, origine, forme, modalités de préparation avant utilisation et statut réglementaire.

## II. Indications des biomatériaux de régénération osseuse en implantologie osseuse et en parodontologie

Les biomatériaux de régénération osseuse, substituts osseux, membranes et concentrés plaquettaires, sont fréquemment utilisés en pré-, per- et post-implantaire, ainsi qu'en parodontologie.

Le parodonte désigne l'ensemble des tissus de soutien de la dent, constitué par la gencive et le ligament alvéolodentaire appartenant aux tissus mous, alors que le cément et l'os alvéolaire sont des tissus durs (Figure 1).

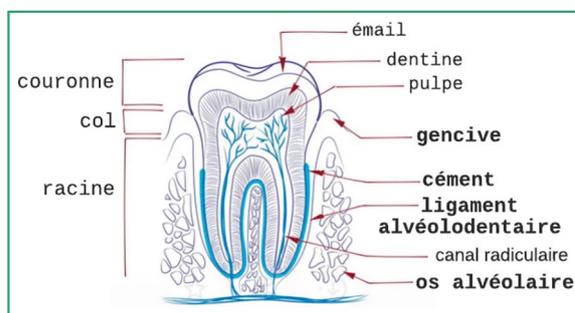


Figure 1 – Structure dentaire.  
(figure issue de <https://create.vista.com/fr>)

### 1. Indications pre-implantaires

Le soulèvement de sinus ou comblement sinusien est une technique chirurgicale utilisée lors d'un affaissement du plancher sinusien, causé par un édentement non traité, des maladies parodontales ou des traumatismes. Le volume osseux est insuffisant pour permettre la stabilité primaire de l'implant dentaire. Le praticien utilise alors la procédure d'augmentation du plancher du sinus maxillaire, aussi appelée *sinus lift* ou greffe du sinus. La technique consiste à élever la membrane de Schneider qui tapisse le sinus afin de déposer les matériaux de greffe osseuse. L'augmentation du volume osseux au niveau du plancher sinusien permet d'effectuer la pose implantaire. Il s'agit de la greffe osseuse la plus courante en chirurgie

dentaire. La perte d'une molaire au niveau du maxillaire s'accompagne fréquemment d'une perte en volume osseux<sup>[1]</sup>.

Le comblement alvéolaire et l'augmentation de la crête alvéolaire permettent de corriger un processus de résorption osseuse inadapté. L'os alvéolaire se développe avec la dent. Il désigne la portion du maxillaire ou de la mandibule qui entoure les racines des dents. Après une extraction dentaire, l'os alvéolaire se résorbe et forme la crête alvéolaire. L'utilisation de biomatériaux a pour effet d'éviter l'alvéolyse et de favoriser la cicatrisation osseuse. Elle préserve donc le capital osseux<sup>[2]</sup>.

## 2. Indications per-implantaires

Lors de la pose de l'implant, une exposition du filetage de l'implant peut être observée. Parfois les spires de l'implant sont exposées à cause d'un volume osseux insuffisant. Il est alors important de détecter l'anomalie et de combler le manque d'os grâce à une greffe osseuse en per-implantaire. En effet, la greffe d'os est primordiale pour mettre fin à la résorption osseuse, puis permettre la régénération osseuse. Cela permet d'éviter un risque de déchaussement de l'implant ultérieurement. L'objectif peut être multiple : améliorer la stabilité implantaire, l'esthétique ou augmenter la longueur de l'implant.

## 3. Indications post-implantaires

Après la pose implantaire, certaines spires de l'implant dentaire peuvent être exposées, immédiatement ou à distance de l'implantation. Une exposition ultérieure est possible après une nécrose de l'os alvéolaire, naturelle à la suite de la perte de dent mais supposée s'arrêter avec le comblement osseux. Ce cas de figure lors d'une récession gingivale due à une inflammation (mucosite), notamment en cas de négligence de l'hygiène dentaire, peut également être observé. La mucosite est alors réversible mais elle peut se propager à l'os péri-implantaire pour former une péri-implantite, entraînant une perte osseuse. En association avec la greffe osseuse, une membrane agissant comme une barrière est fréquemment

utilisée (paragraphe IV.3). Elle permet de maintenir un espace stable et empêche la colonisation du défaut osseux par les tissus mous environnants. L'angiogenèse et la régénération osseuse sont favorisées par le caillot sanguin, ainsi protégé par la membrane et par la greffe osseuse.

## 4. Indications en parodontologie

Les parodontites ont une étiologie infectieuse. Elles entraînent une destruction progressive des tissus de soutien. Le premier objectif du traitement est d'éliminer la plaque bactérienne et de contrôler l'inflammation et l'infection. Une fois la destruction tissulaire arrêtée, il est nécessaire d'enclencher un processus de régénération de l'os alvéolaire qui entoure la dent.

# III. Substituts osseux en implantologie dentaire et parodontologie

## 1. Les familles de substituts osseux

Selon leur origine, les substituts osseux allogéniques et les xéno greffes ou substituts osseux synthétiques peuvent être distingués. Ils sont utilisés seuls ou en association avec l'os autogène prélevé sur le patient. Cette dernière technique est à éviter car le risque de complications est accru<sup>[3]</sup>. Le Tableau I résume les propriétés que possèdent les différentes familles de greffes osseuses.

### A. Les substituts osseux allogéniques

Les substituts osseux allogéniques sont fabriqués à partir d'os humains, prélevés sur des donneurs vivants ou des cadavres dans les 24 heures suivant le décès. Ils sont actuellement principalement utilisés aux États-Unis.

Divers traitements sont réalisés sur le prélèvement et déterminent deux grandes catégories<sup>[3]</sup> :

- *Freeze Dried Bone Allograft* (FDBA) qui est un os minéralisé lyophilisé. Il correspond à

Tableau I : Propriétés et particularités propres aux différentes classes de greffes osseuses<sup>[3,5,6,7,9]</sup>.

ORIGINE	OS AUTOGÈNE	ALLOGREFFES	XÉNOGREFFES	GREFFES SYNTHÉTIQUES
<b>Composition</b>	Matrice osseuse riche en collagène Cellules ostéogéniques Facteurs de croissance	Matrice osseuse despécifiée DFDBA <sup>1</sup> : Riche en collagène Absence de cellules Facteurs de croissance en petite quantité	Matrice inorganique minéralisée despécifiée Absence de cellules Absence de facteurs de croissance	Absence de cellules Absence de facteurs de croissance
<b>Avantages</b>	Ostéo-conducteur/ inducteur/génique Biocompatible +++ Qualité de l'os formé	Ostéo-conducteur Ostéo-inducteur (< autogreffes) Qualité de l'os formé	Ostéo-conducteur Qualité de l'os formé	Ostéo-conducteur Pas de risque de contamination Faible coût Disponibilité
<b>Inconvénients</b>	Deuxième site chirurgical Morbidity Qualité Variable Peu disponible	Réaction immunitaire Transmission virale (rare) Qualité variable	Réaction immunitaire Transmission virale (négligeable) Fragilité	Nombreuses formulations Nombreux procédés de fabrication Qualité de l'os formé Absence totale de cellules Mauvaise bioactivité (améliorée par les bioverres)

la partie minérale de l'os après le traitement de déprotéinisation.

- *Demineralized Freeze Dried Bone Allograft* (DFDBA) qui est un os déminéralisé et lyophilisé correspondant à la partie protéique structurale (collagène). Les traitements physicochimiques et la stérilisation sont moindres que pour les greffes minéralisées.

Tous les prélèvements suivent une procédure de stérilisation par radiations ionisantes, oxyde d'éthylène ou chaleur pour limiter le risque de contamination, mais celui-ci n'est pas nul. Une réaction immunitaire est ainsi possible. Dans ce contexte, le consentement éclairé du patient est exigé et le praticien doit veiller à son devoir d'information (loi du 4 mars 2002).

## B. Les xéno greffes

Les xéno greffes sont le plus souvent d'origine animale (bovine ou porcine), ou issues de coraux. La partie organique étant supprimée, seule la structure minérale restée intacte est utilisée. L'origine bovine reste la plus fréquente. Dans ce cadre, l'os d'origine bovine est classé

catégorie IV (classification de l'Organisation Mondiale de la Santé OMS) correspondant à une absence d'infection détectable, avec un risque de transmission (virus, prions) faible mais non nul<sup>[4]</sup>. Ainsi, l'hydroxyapatite naturelle est obtenue sous forme d'une matrice osseuse anorganique, ou *Anorganic Bone Mineral* (ABM).

## C. Les alloplastiques ou substituts osseux d'origine synthétique

Les alloplastiques ou substituts osseux d'origine synthétique sont faciles à manipuler et permettent de s'affranchir du problème de production limitée des substituts osseux d'origine naturelle. Ils doivent eux aussi faire la preuve de leur biocompatibilité et bioactivité (propriété d'un biomatériau de réaliser une liaison chimique avec les tissus environnants sans interposition de couche fibreuse).

Les propriétés physico-chimiques et mécaniques, telles que la résistance à la compression, à la traction, à la torsion, l'élasticité et la rigidité, doivent se rapprocher de celles de l'os remplacé. Il en est de même pour la configuration macroscopique (forme et porosité) et microscopique (microporosité, microrugosité).

Les substituts osseux d'origine synthétique permettent d'éviter tout risque de transmission virale et de réactions immunitaires.

Cinq grandes familles de substituts osseux synthétiques peuvent être décrites (Tableau II).

- Céramiques phospho-calciques :
  - Hydroxyapatite (HA) ;
  - Phosphate tricalcique (TCP) : couramment sous la forme Béta TCP ;
  - Céramiques biphasées : Composées d'hydroxyapatite à 60 % et à 40 % de Béta TCP.
- Polymères
  - Ciments acryliques : fabriqués à base de polyméthylmétacrylate (PMMA) et de polyhydroxyéthylméthacrylate (PHEMA) associés à de l'hydroxyde de calcium  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  ;
  - Polyesters aliphatiques : dérivés des acides lactiques et des acides glycérique.
- Bioverres : silicates, contenant des oxydes en proportions variables (oxyde de silicium :  $\text{SiO}_2$ , oxyde de sodium :  $\text{Na}_2\text{O}$ , oxyde de calcium :  $\text{CaO}$ , et oxyde de phosphore :  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) les rendant ou non résorbables.
- Sulfate de calcium : substitut osseux le plus ancien, aussi appelé « plâtre de Paris ».
- Matériaux composites : composés d'une partie organique d'origine animale (bovine ou porcine) et d'une partie inorganique d'origine synthétique.

## 2. Propriétés des substituts osseux

Issus de l'ingénierie tissulaire, les substituts osseux sont considérés comme des « *scaffolds* » (échafaudages), répondant à la définition suivante : matériau biocompatible, naturel ou synthétique, utilisé temporairement ou de façon permanente, poreux, perméable et tridimensionnel<sup>[5]</sup>.

Les substituts osseux doivent remplir une partie ou la totalité des fonctions suivantes pendant la formation du néo-tissu<sup>[5,6]</sup> :

- Favoriser l'adhésion des cellules, leur développement, les interactions cellule-biomatériau, et le dépôt de la Matrice Extra-Cellulaire (MEC) ;

- Favoriser l'angiogenèse, un transport suffisant des gaz, des nutriments et des facteurs de régulation pour permettre la survie, la prolifération et la différenciation des cellules ;
- Se biodégrader à un rythme contrôlable, correspondant approximativement au taux de régénération des tissus ;
- Ne pas être immunogène, ni tumorigène.

La régénération osseuse repose sur trois principes<sup>[3]</sup> :

- Ostéoconduction : propriété passive d'un matériau à recevoir la repousse osseuse, grâce à l'invasion vasculaire et cellulaire provenant du tissu receveur au contact du matériau greffé. Le biomatériau est un échafaudage tridimensionnel structurant pour la croissance des ostéoprogéniteurs et des vaisseaux sanguins.
- Ostéoinduction : processus de stimulation par des protéines conduisant à la prolifération et/ou à la différenciation de cellules souches en matrice osseuse minéralisable. La présence de facteurs de croissance induit cet effet.
- Ostéogenèse : processus de formation d'os *de novo* à partir de cellules ostéogéniques (ostéoblastes ou celles souches) contenues dans le biomatériau. L'os autogène a des propriétés ostéogéniques car il contient des cellules osseuses vivantes.

L'os autogène est considéré comme le *gold standard* de l'augmentation osseuse car c'est le seul matériau présentant les 3 propriétés précédentes. Il offre la meilleure prédictibilité. À noter néanmoins que les prélèvements issus de patients âgés présentent des facultés de régénération inférieures, et que cette option présente une morbidité non négligeable à prendre en compte<sup>[3]</sup>.

## 3. Critères de choix et statut réglementaire des substituts osseux

Les critères de choix d'un substitut osseux sont multiples. Il n'existe pas de substitut osseux idéal qui puisse tous les respecter, ce qui explique la large offre disponible sur le marché. Les principales

caractéristiques biologiques et recherchées sont : une bioactivité (ostéo-inducteur, ostéo-conducteur et ostéo-génique), une biocompatibilité, être non immunogène, non infectieux, biorésorbable, facilité d'utilisation, bon ratio coût/efficacité, supporter la stérilisation, et présenter des propriétés mécaniques adéquates<sup>[3,5,7]</sup>.

D'un point de vue règlementaire, les allogreffes sont considérées comme des tissus d'origine humaine et doivent faire l'objet d'une prescription médicale nominative à transmettre au fournisseur. L'information et l'obtention du consentement libre et éclairé du patient est obligatoire. L'établissement qui réalise la greffe doit transmettre à la banque de tissus les informations de traçabilité de pose : nom, prénom et date de naissance du receveur, la référence du produit, le nom du médecin ayant effectué la greffe, la date de la greffe, l'indication de greffe, les complications immédiates éventuelles. L'arrêté du 8 septembre 2021 relatif au management de la qualité du circuit des dispositifs médicaux implantables dans les établissements de santé s'applique. Pour répondre aux besoins de traçabilité définis dans la directive 2004/23/CE, le praticien doit conserver un exemplaire de la fiche de greffe, le document de distribution et le certificat de validation du tissu dans le dossier du patient pendant une durée de 30 ans.

Les greffes osseuses d'origine animale ou synthétique sont des dispositifs médicaux implantables (DMI) de classe III selon la règle 18 du Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux. Pour un substitut osseux d'origine animale ou synthétique, la pose du substitut osseux ne nécessite pas de prescription médicale nominative, ni de retour de traçabilité de pose vers le fabricant (contrairement aux allogreffes). Le règlement (UE) 2017/745 demande aux fabricants de dispositifs médicaux implantables de fournir une carte d'implant offrant aux patients un accès aisé à toutes les informations pertinentes concernant le dispositif qui leur a été implanté.

Le coût d'un substitut osseux varie d'environ 40 à 500 € TTC (Toutes Taxes Comprises) suivant la forme et le volume nécessaire. En effet, il existe de nombreuses granulométries/dimensions et des volumes/poids différents. Depuis l'arrêté du 12 octobre 2023, certains substituts osseux utilisés en chirurgie orale et maxillo-faciale ont intégré la

liste des produits et prestations remboursables (LPPR). Les indications prises en charge sont les traitements des défauts des tissus durs dans les situations cliniques suivantes : les défauts osseux de la crête alvéolaire ainsi que les anomalies et malformations dentofaciales.

Contrairement aux autogreffes, les allogreffes et les xéno-greffes ne sont pas ostéogéniques car elles subissent un processus de stérilisation qui peut éliminer et impacter la qualité des cellules osseuses vivantes du biomatériau. Elles ont plutôt un rôle d'échafaudage permettant le processus d'ostéoconduction (migration, attachement, prolifération des ostéoblastes).

La présence de collagène est une caractéristique à prendre en compte, car il permet de stimuler l'activité des ostéoblastes et des fibroblastes, qui synthétiseront à leur tour du collagène et permettra la formation d'une matrice osseuse. En effet, cette matrice collagénique soutiendra à la fois la prolifération et la différenciation des cellules souches ostéogéniques, avec la mise en œuvre de signaux qui stimuleront le remodelage de la MEC et inhibant l'ostéoclastogénèse, mais également en accélérant la revascularisation<sup>[8]</sup>. Cette propriété du collagène au sein des substituts est possible avec l'os autogène (composé de collagène à 90 %), l'os allogène DFDBA qui est de l'os humain délipidé, non déprotéinisé (les fibres de collagène sont conservées), et dans certaines spécialités de xéno-greffes qui sont enrichies en collagène, référencées dans le tableau II.

Les Tableaux I et II résument respectivement les propriétés que possèdent les différentes familles de greffes osseuses, ainsi que les produits disponibles sur le marché.

## IV. Les membranes de régénération osseuse

### 1. Définition et indications

En chirurgie orale, la membrane désigne une barrière physique qui protège la greffe osseuse et prévient la perte de matériaux. Elle assure la fermeture de la plaie et donne aux cellules osseuses le temps nécessaire à la régénération.

Tableau II : Récapitulatif par famille des principaux substituts osseux.

FAMILLE	FABRICANT	SPECIALITÉ	COMPOSITION	ORIGINE	FORME
<b>Xénogreffe</b>		Xenograft®	Phosphate de calcium (phase minérale : 100 % d'HA <sup>1</sup> pure)	Os spongieux : bovine	Particules
		Botiss cerabone®	Phosphate de calcium (phase minérale : 100 % d'HA <sup>1</sup> pure)	Os spongieux : bovine	Particules
	Straumann	Xenoflex®	90 % d'HA <sup>1</sup> pure + 10 % de collagène de type I	Os spongieux : bovine Collagène de type I : porcine	Bloc
		Xenoflex® cylindre	90 % d'HA <sup>1</sup> pure + 10 % de collagène de type I	Os spongieux : bovine Collagène de type I : porcine	Stylo applicateur
		Bio-Oss®	Phosphate de calcium (phase minérale : 100 % d'HA <sup>1</sup> pure)	Os spongieux : bovine	Particules
	Geistlich	Bio-Oss Pen®	Phosphate de calcium (phase minérale : 100 % d'HA <sup>1</sup> pure)	Os spongieux : bovine	Stylo applicateur
		Bio-Oss Collagen®	90 % de particules de Bio-Oss® + 10 % de collagène de type I	Os spongieux : bovine Collagène de type I : porcine	Bloc
		Creos Xenogain®	Phosphate de calcium (phase minérale : 100 % d'HA <sup>1</sup> pure)	Os spongieux : bovine	Particules Stylo applicateur
	Nobel Biocare	Creos Xenogain® collagène	90 % Phosphate de calcium (phase minérale : 100 % d'HA <sup>1</sup> pure) + 10 % collagène de type I	Os spongieux : bovine / Collagène de type I : porcine	Bloc Stylo applicateur
	Biotech Dental	Collapat II®	90 % Phosphate de calcium (phase minérale : 100 % d'HA <sup>1</sup> pure) + 10 % collagène de type I	Os spongieux et collagène de type I : bovine	Bloc

FAMILLE	FABRICANT	SPÉCIALITÉ	COMPOSITION	ORIGINE	FORME
<b>Allogreffes</b>	Biotech Dental	Phoenix®	Os minéralisé	Humaine	Poudre d'os cortico-spongieux Poudre d'os spongieux
	BIOBank	//	Os minéralisé	Humaine	Stylo applicateur : poudre d'os spongieux ou poudre d'os cortico-spongieux Plaquette d'os cortico-spongieux (+ poudre d'os cortico-spongieux) Lame d'os cortical (+ poudre d'os cortico-spongieux) Bloc d'os spongieux
<b>Greffes synthétiques</b>		Straumann	BoneCeramic®		Particules
	Céramique phosphocalcique	Biotech Dental	Guidor® easy-graft	Synthétique	Stylo applicateur
	Bioverre	Noraker	Glassbone® Injectable Putty	Verre bioactif : 45 % de silicium, 24,5 % de calcium, 24,5 % de sodium et 6 % de phosphore	Stylo applicateur
			Glassbone® granules		Particules

<sup>1</sup>HA : Hydroxyapatite ; <sup>2</sup>β-TCP : Phosphate tricalcique sous forme Béta ; <sup>3</sup>PLGA : polymère d'acide polylactique-co-glycolique

À l'origine, les membranes étaient utilisées seules en Régénération Tissulaire Guidée (RTG) pour recouvrir le défaut et maintenir l'espace libéré par l'extraction dentaire. Rapidement, le principe de la Régénération Osseuse Guidée (ROG) consistant à l'ajout de matériaux de comblement osseux (os autogène ou substituts osseux) pour leurs propriétés ostéoconductrices, voire ostéoinductrices, a été développé.

Ainsi, les membranes sont indiquées pour la RTG ou la ROG en chirurgie pré- ou post-implantaires. En pré-implantaire, elles favorisent la réussite implantaire. En post-implantaire, elles sont utilisées en cas de péri-implantite (infection entraînant l'inflammation des tissus mous et une perte de l'os de soutien péri-implantaire). Enfin, ces membranes sont également utilisées en parodontologie pour combler les défauts osseux présents autour des racines dentaires.

## 2. Les familles de membranes de regeneration osseuse

Il existe deux grands types de membranes selon leurs propriétés de résorbabilité. Les membranes non résorbables vont conserver leur intégrité structurelle pendant toute la période de cicatrisation, impliquant une seconde intervention chirurgicale afin de retirer la membrane non résorbable *in fine*. Au contraire, les membranes résorbables présenteront l'avantage d'être naturellement métabolisées et conduiront à une résorption totale.

### A. Membranes non résorbables :

Il faut distinguer les membranes en téflon et celles en titane. Les membranes en téflon sont composées de polytétrafluoroéthylène expansé (e-PTFE ou Gore-tex®) ou de polytétrafluoroéthylène haute densité (d-PTFE). Les membranes ou grilles en titane utilisent la faible densité de ce métal afin d'obtenir des matériaux légers et très résistants. Ainsi, les grilles en titane présentent en général une macroporosité de 0,3 mm, ne permettant pas de les qualifier de barrières cellulaires, et ne doivent pas être privilégiées dans le cas d'une ROG classique.

### B. Membranes résorbables :

Il faut distinguer les membranes collagéniques, réticulées ou non réticulées, et les membranes synthétiques. Les premières sont constituées de collagène d'origine bovine, porcine (tendon d'Achille, derme, péricarde) ou humaine (dure-mère, placenta). Le collagène qui compose les membranes est souvent un mélange de fibres de collagène de type I (os, tendons, ligaments, fibrocartilages et cornée) et III (élastine de la paroi des vaisseaux sanguins et de la peau). Les membranes synthétiques sont quant à elles principalement composées de copolymères d'acide poly-L-lactique (PLLA) et polyglycolique (PGA).

## 3. Les propriétés des membranes de regeneration osseuse

Les membranes doivent être biocompatibles, ostéoconductrices, sans risque infectieux, étanches vis-à-vis des cellules non ostéogéniques et conserver leur intégrité durant le processus de cicatrisation puis de régénération.

La membrane joue un rôle mécanique. Elle protège le greffon osseux et le caillot sanguin, favorable au recrutement des cellules progénitrices et des ostéoblastes. Elle maintient l'espace pour la régénération de l'os et des tissus mous, tout en favorisant l'angiogenèse.

Elle a aussi un rôle physique car c'est une barrière cellulaire étanche qui empêche les fibroblastes et les cellules épithéliales de venir coloniser le site opéré. Elle rend la colonisation seulement possible pour les cellules ostéogéniques qui ont une vitesse de prolifération inférieure aux tissus mous. À cela, s'ajoute un rôle de prévention de la résorption de la crête osseuse<sup>[7,9,10]</sup>.

Les membranes qui restent submergées sous les tissus mous pendant la guérison sont dites « non exposées » à la cavité buccale. Elles offrent une meilleure réponse régénératrice par rapport aux sites où la membrane a été exposée, et un meilleur résultat clinique lors des reconstructions par ROG<sup>[11]</sup>. En effet, l'exposition entraîne la colonisation et l'inflammation de la gencive.

La porosité des membranes permet une néo-vascularisation du site opéré et la prolifération

des cellules ostéogénitrices. La Figure 2 montre l'importance de la membrane pour assurer l'étanchéité, afin de préserver la zone de colonisation par les cellules osseuse, conduisant au processus d'intégration tissulaire. Cette étanchéité est importante dans le processus de cicatrisation permettant au tissu hôte de s'intégrer à la membrane et de créer un joint entre l'os et le matériau pour éviter la migration de cellules épithéliales ou d'ostéoblastes à l'intérieur de la cavité qu'elle protège.

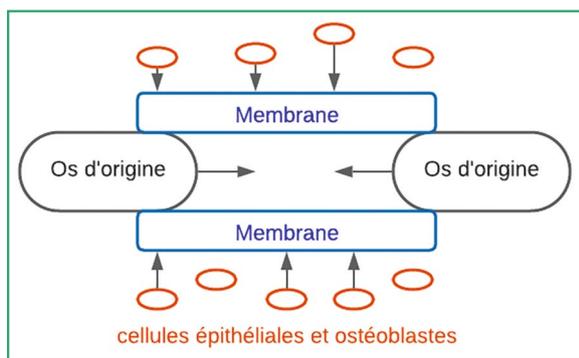


Figure 2 – Rôle de la membrane dans le concept de la Régénération Osseuse Guidée.

La stabilité de la membrane est un paramètre particulièrement important afin d'éviter les risques d'exposition de la greffe et/ou de l'implant. En cas d'absence d'étanchéité, un risque de résorption osseuse et de déhiscence est décrit. Ainsi, par prévention, la stabilisation des membranes à l'aide de la vis de couverture de l'implant dentaire, de sutures ou de broches métalliques peut être envisagée.

#### 4. Critères de choix et statut réglementaire des membranes de régénération osseuse

Les membranes de régénération osseuse ont le statut de DMI de classe III. La traçabilité doit être effectuée de la même manière que pour les substituts osseux d'origine animale ou synthétique et conservée pendant 10 ans.

Le prix de ces membranes varie d'environ 65 à 260 euros TTC (membranes en collagène réticulé < membranes en collagène non réticulé < membranes synthétiques).

Le Tableau III présente les propriétés de chaque catégorie de membranes, afin d'éclairer le choix du praticien. Les temps de dégradation indiqués dans le tableau III correspondent à la perte de l'effet barrière, moment où la membrane n'assure plus ses fonctions. La dégradation totale du biomatériau est bien plus longue, de l'ordre de plusieurs mois, et varie en fonction des tissus environnants, de la vascularisation du site et de l'association ou non à une greffe osseuse.

D'un point de vue pratique, une membrane facilement manipulable rendra la pose aisée et favorisera donc la réussite du protocole d'implantation. Elle devra associer malléabilité et une certaine rigidité pour résister aux pressions extérieures. En général, les membranes en collagène possèdent une face lisse à placer en regard de la gencive ou des tissus mous et une face plus rugueuse à placer en regard de l'os (face au défaut).

En termes de propriétés de régénération osseuse il est communément établi qu'aucune différence n'existe entre membranes résorbables et non résorbables<sup>[12]</sup>. Le Tableau IV présente les principales spécialités de membranes disponibles. Elles sont à découper à la taille du défaut, à appliquer sèche ou après hydratation avec du sang autogène ou du sérum physiologique. Leur fixation peut nécessiter l'aide de pins, vis ou suture.

## V. Les concentrés plaquettaires

### 1. Définition

Le mécanisme d'action des concentrés plaquettaires est d'apporter des facteurs de croissance au niveau du défaut tissulaire afin de stimuler la régénération osseuse mais également celle des tissus mous (gencive et ligament alvéolodentaire qui assure l'union entre le ciment radiculaire de la dent et l'os alvéolaire)<sup>[19,20]</sup>. La préparation du concentré plaquettaire est réalisée à partir de sang autologue en circuit clos afin de limiter le risque infectieux. Les principales formes de concentrés plaquettaires disponibles sur le marché sont le Plasma Riche en Plaquettes (PRP), la Fibrine Riche en Plaquettes (PRF) et le Plasma Riche en Facteurs de Croissance (PRGF)<sup>[21-23]</sup>.

Tableau III : Récapitulatif des avantages et inconvénients des principales catégories de membranes de régénération osseuse<sup>[6,7,9,10,13-18]</sup>.

FAMILLE	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS	COMPOSITION	POINTS POSITIFS	POINTS NÉGATIFS
<b>Membrane Non résorbable</b>	Bio-inerte, biocompatible Conserve l'efficacité de la fonction barrière jusqu'au retrait Facilement fixée avec des vis Peut être renforcée avec du titane	Chirurgie de retrait : augmente la morbidité Doit être retirée en cas d'exposition : surveillance fréquente	<b>e-PTFE<sup>1</sup></b>	La plus ancienne : recul et expérience ++	Exposition fréquente Colonisation bactérienne
			<b>d-PTFE<sup>2</sup></b>	Limite la colonisation bactérienne Durabilité	Exposition fréquente
			<b>Grilles en titane</b>	Très bonnes propriétés mécaniques Stabilisation des plaies	Non étanche Exposition fréquente car propriétés tranchantes
<b>Membrane Résorbable</b>	Pas de chirurgie de retrait : diminue la morbidité Régénération plus rapide Meilleur rapport coût/efficacité Pas de retrait si exposée	Durée de la fonction barrière peu prévisible Moins bonne résistance À associer à un biomatériau osseux Plus difficile à fixer et à suturer	<b>Collagène non réticulé (natif)</b>	Bonne biocompatibilité Très bonne régénération des tissus Manipulation facile	Risque de déchirure Résorption rapide et accélérée en cas d'exposition Pas de maintien du matériau en cas d'exposition Allergie possible
			<b>Collagène réticulé</b>	Amélioration de la résistance à la dégradation Très bonne régénération des tissus Vascularisation précoce	Manipulation délicate Biocompatibilité diminue avec le degré de réticulation Allergie possible
			<b>Synthétique (PLLA ou PGA****)</b>	Bonnes propriétés mécaniques	PLLA : durée de résorption très longue et produits de dégradation pro-inflammatoires diminuant la biocompatibilité

<sup>1</sup>e-PTFE : polytétrafluoroéthylène expansé ; <sup>2</sup>d-PTFE : polytétrafluoroéthylène haute densité ; <sup>3</sup>PLLA : copolymères d'acide poly-L-lactique ;

<sup>4</sup>PGA : copolymères d'acide polyglycolique

## 2. Les familles de concentrés plaquettaires

La classification de Dohan *et al.*<sup>[24]</sup> ordonne les préparations de concentrés plaquettaires en quatre familles :

- Le P-PRP : *Pure Platelet-Rich Plasma* ou Plasma Riche en Plaquettes Pures. Ce PRP est pauvre en leucocytes.

- Le L-PRP : *Leucocyte and Platelet-Rich Plasma* ou Plasma Riche en Plaquettes et en Leucocytes. Le L-PRP est riche en leucocytes.
- Le P-PRF : *Pure Platelet-Rich Fibrin* ou Fibrine Riche en Plaquettes Pures. C'est un PRF pur, pauvre en leucocytes.
- Le L-PRF : *Leucocytes Platelet-Rich Fibrin* ou Fibrine Riche en Plaquettes et en

Tableau IV : Récapitulatif par famille des principales membranes de régénération osseuse.

FAMILLE	SOUS FAMILLE	NOM DE MARQUE	FABRICANT	COMPOSITION	ORIGINE	TEMPS DE DÉGRADATION
<b>Membrane non résorbable</b>	d-PTFE	Permamem®	Straumann	d-PTFE	Synthétique	Non résorbable, retirée après 3 à 4 semaines
	PTFE	Creos syntoprotect®	Nobel Biocare	100 % dense (« non-expanded ») PTFE		Non résorbable, retirée après 3 à 4 semaines
	PTFE renforcé en titane	Creos syntoprotect Ti-reinforced®	Nobel Biocare	100 % dense (« non-expanded ») PTFE et titane		Non résorbable, retirée après 3 à 4 semaines
<b>Membrane résorbable</b>	Collagène non réticulé	Jason®	Straumann	Collagène natif multicouche de type I et III	Péricarde porcin	Lent : 12 semaines
		Collprotect®	Straumann	Collagène natif de type I et III dense		Intermédiaire : 8 à 12 semaines
	Collagène non réticulé	Bio-Gide®	Geistlich	Collagène natif bicouche de type I et III	Porcine	6 à 8 semaines (jusqu'à 6 mois pour une dégradation complète)
		Bio-Gide Shape®	Geistlich	Collagène natif bicouche de type I et III		6 à 8 semaines
		Bio-Gide Perio®	Geistlich	Collagène natif bicouche de type I et III		6 à 8 semaines
		Bio-Gide® Compressed	Geistlich	Collagène natif bicouche de type I et III		6 à 8 semaines
	Collagène non réticulé	Osseoguard®	Zimmer Dental	Collagène natif de type I	Talon d'Achille bovin	6 à 9 mois
		Copios Pericardium®	Zimmer Dental	Collagène natif de type I	Péricarde bovin	24 semaines
		Creos Xenoprotect® et Creos Mucogain®	Nobel Biocare	Collagène natif de type I	Porcine	6 à 8 semaines
	Collagène réticulé	NeaCova®	Biotech Dental	Collagène natif de type I et III	Porcine	12 semaines
	Synthétique	Guidor matrix barriere®	Sunstar Guidor	Bicouche d'acide polylactique traité par un ester d'acide citrique	Synthétique	6 semaines minimum

Leucocytes. Ce sont des préparations riches en leucocytes et avec un réseau de fibrine à haute densité.

La classification de PAW<sup>[25]</sup>, qui à l'origine concerne le PRP, rajoute deux critères intéressants pour identifier la composition et connaître l'efficacité du biomatériau. Il s'agit tout d'abord de la présence ou non d'activateurs plaquettaires ainsi que le type d'anticoagulant utilisé, sachant que les dérivés du citrate sont à privilégier pour augmenter la stabilité du PRP. C'est un critère effectivement important car le PRP permet d'éviter le recours aux activateurs plaquettaires et aux anticoagulants. Le second critère précise la concentration en plaquettes.

Les concentrés plaquettaires contiennent les sept facteurs de croissance naturellement présents dans les plaquettes, indispensables à la cicatrisation des plaies :

- Les trois isomères du facteur de croissance dérivé des plaquettes : PDGFaa (*Platelet-Derived Growth Factor AA*), PDGFbb (*Platelet-Derived Growth Factor BB*) et PDGFab (*Platelet-Derived Growth Factor AB*)
- Deux facteurs de croissance transformateurs : TGFb1 (*Transforming Growth Factor beta 1*) et TGFb2 (*Transforming Growth Factor beta 2*)
- Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire : VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)
- Le facteur de croissance de l'épiderme : EGF (*Epidermal Growth Factor*).

Il existe un grand nombre de protocoles d'utilisation<sup>[24]</sup>. La problématique actuelle porte sur l'absence de standardisation des préparations de PRP, conduisant à une composition variable du PRP obtenu.

En 2004, une nouvelle famille de concentrés plaquettaires, le PRF (Fibrine Riche en Plaquettes) a été développée<sup>[22]</sup>. Celui-ci est particulièrement utilisé pour faciliter la cicatrisation des tissus mous et durs en utilisant les propriétés filamenteuses insolubles de cette protéine. Ainsi, sa formation normalement déclenchée au moment de la coagulation sanguine grâce à l'action de la thrombine sur le fibrinogène, lui permettra de jouer le rôle de matrice pour la migration cellulaire

au sein du caillot sanguin, et permettre *in fine* la cicatrisation de la plaie. La préparation du PRF présente des avantages par rapport à celle du PRP : aisée, absence d'anticoagulant, coût plus faible. De plus, l'absence de thrombine bovine permet une polymérisation plus lente qui se rapproche le plus possible d'une matrice de fibrine physiologique<sup>[22,23]</sup>. La fibrine formée permettra ainsi d'initier la néoangiogenèse et son réseau tridimensionnel favorisera la migration cellulaire, avec une activité chimiotactique permettant aux cellules endothéliales de migrer à travers le caillot de fibrine<sup>[26]</sup>. La préparation du PRF est autorisée en cabinet dentaire libéral.

### 3. Critères de choix et statut réglementaire des concentrés plaquettaires

Lors du choix d'un type de concentré plaquettaire, les paramètres à prendre en compte sont : la concentration en plaquettes, le volume de produit obtenu, la présence ou l'absence de leucocytes, la rapidité de la cinétique de libération des facteurs de croissance et la praticité du dispositif de préparation.

#### A. La concentration en plaquettes :

Ce paramètre ne souffre actuellement d'aucun consensus international, ni de *gold standard*. Cela s'accompagne de variations importantes d'un facteur 1,6 à 3,2 suivant les modalités de préparation (Tableau V). Il est à noter qu'une concentration trop importante entraîne un effet inhibiteur sur la régénération des tissus oraux<sup>[24]</sup>, et que ce facteur de concentration est dépendant du patient, du manipulateur, de la capacité de la technique choisie à exclure entièrement les hématies.

#### B. Le volume de produit :

Des disparités existent entre les produits sur le marché tant au niveau du volume de produit fini obtenu que de la concentration plaquettaire (exemple : 3,5 mL pour l'A-PRF selon le process de Choukroun avec une concentration plaquettaire

de 3,2 versus 5,5 mL pour l'AP-PRF du fabricant Regenlab et une concentration plaquettaire de 1,6).

### **C. La présence ou non de leucocytes :**

Certaines études semblent montrer qu'une formulation sans leucocytes optimiserait la préparation de concentré plaquettaire. Filardo et al. ont mis en avant que les leucocytes augmentent la douleur et l'inflammation<sup>[27]</sup>. Anitua et al. ont montré qu'ils accélèrent la dégradation de la fibrine<sup>[28]</sup>. Cependant, ces deux études n'ont pas été réalisées dans le cadre de la chirurgie orale, mais respectivement dans un contexte d'injections articulaires sur des patients atteints d'ostéoartrite et sur des cellules tendineuses. À l'inverse, les leucocytes sont connus pour améliorer la cicatrisation et les défenses immunitaires grâce à leur libération de cytokines et de facteurs de croissance<sup>[26]</sup>. De plus, Omar et al. ont démontré l'effet pro-ostéogénique des leucocytes<sup>[29]</sup>. Cette ambiguïté explique pourquoi l'A-PRF cherche à augmenter la concentration en leucocytes, alors que le PRGF (*Endogenous Regenerative Technology*) cherche à les éliminer en totalité.

### **D. La rapidité et la cinétique de libération des facteurs de croissance :**

Pour le PRP, une forte libération des facteurs de croissance à 15 min et 60 min est observée<sup>[21]</sup>. Le PRF préparé selon le protocole défini par Choukroun, permet d'obtenir une membrane de fibrine dense qui libère de grandes quantités de facteurs de croissance pendant 7 jours<sup>[22]</sup>. L'élément clef du PRF est le réseau de fibrine obtenu par polymérisation lente, ce qui permet la libération soutenue des facteurs de croissance au cours du remodelage de la matrice cicatricielle<sup>[23]</sup>. Une libération de FGF (*Fibroblast Growth Factor*) pour activer la sécrétion de collagène par les fibroblastes et de TGF beta1 (*Transforming Growth Factor*) stimulant la synthèse du collagène type 1 est ainsi observée. Parmi les cytokines, l'IL 1 (InterLeukine1) contribue à augmenter la synthèse de collagène par les fibroblastes et à limiter la production des enzymes dégradant les protéines (métalloprotéinases).

Une partie de l'exsudat du PRF est utilisée car il contient une grande quantité de fibronectine et vitronectine qui favorisent l'adhésion des cellules osseuses et du collagène.

### **E. La praticité du dispositif de préparation :**

Elle est améliorée par un temps de centrifugation court, la facilité d'emploi du kit et la stabilité du PRP ou du PRF obtenu. L'absence d'anticoagulant et d'activateur facilite la procédure. La procédure du PRF, contrairement au PRP, est standardisée, simplifiée et il y a absence totale de manipulation chimique du sang et aucun risque de réaction immunitaire avec la thrombine bovine<sup>[23]</sup>.

D'autres difficultés existent, communes aux PRP et PRF. Il s'agit tout d'abord de la difficulté de prélèvement chez certains patients et le fait que le prélèvement soit opérateur dépendant. Il s'agit ensuite de l'absence de résistance mécanique offerte par ces préparations qui nécessitent de surcroît le recours à un substitut osseux de soutien. Contrairement aux membranes classiques de ROG, le site n'est ainsi pas protégé, ce qui peut entraîner un risque infectieux. Enfin, le délai de résorption est court (8 à 10 jours) et raccourci en cas d'exposition endo-buccale.

D'un point de vue clinique, l'intérêt des concentrés plaquettaires n'est toujours pas démontré. À noter un manque cruel d'études pour comparer leurs performances cliniques. Le tableau V présente différents concentrés plaquettaires utilisés en chirurgie orale et leurs caractéristiques.

Les concentrés plaquettaires sont considérés comme des produits d'origine humaine à visée thérapeutique. Le praticien doit veiller au consentement éclairé du patient. Un cadre juridique clair est attendu. Pour le moment « les praticiens médecins ou chirurgiens-dentistes qui utilisent ces concentrés plaquettaires doivent rigoureusement se conformer aux obligations déontologiques : être formés au prélèvement sanguin, à la préparation [...] ; ils doivent en outre respecter les règles de bonnes pratiques de soins, en particulier pour assurer la sécurité des patients vis-à-vis de risque infectieux »<sup>[30]</sup>.

Les équipements de centrifugation et d'application sont des dispositifs médicaux, marqués CE.

Tableau V : Principaux concentrés plaquettaires utilisés en chirurgie orale.

CONCENTRÉ PLAQUETTAIRE	A-PRP	L-PRF	A-PRF	S-PRF	PRGF
Laboratoire	Regenlab	Intra-Lock	Process de Choukroun	Process de Choukroun	BTI Biotechnologie Institute
Consommables stériles	<b>Tubes</b> : 1 rouge 10 ml en plastique sans anticoagulant (AC) ; 1 bleu 10 ml avec gel de séparation et AC ; 1 jaune 10 ml avec AC et 2 ml d'acide hyaluronique ; <b>Aiguille papillon</b> ; <b>Dispositif de transfert</b>	100 <b>tubes</b> de prélèvement de 9 ml ; 25 <b>aiguilles à ailettes</b> ; 1 tourniquet ; <b>Boîte Xpression</b>	100 <b>tubes</b> A-P rouges par boîte (50 blisters) ; 1 boîte de 25 <b>préleveurs</b> BC 12 ou 24 préleveurs Safty Blood ; <b>Box A-PRF</b>	24 <b>tubes</b> verts par boîte (15 blisters) ; 1 boîte de 25 <b>préleveurs</b> BC 12 ou 24 préleveurs Safty Blood ; <b>Box A-PRF</b>	<b>Tubes</b> ; <b>Calcium</b> ; Vacuette ; Seringue ; pipette de prélèvement ; <b>dispositif de transfert</b>
V sanguin prélevé	10 ml	9 ml	10 ml	10 ml	9 ml
V produit final	5 à 6 ml	Non Renseigné	3 à 4 ml	3 à 4 ml	2 ml
V produit obtenu / V prélevé	5,5/10	Non Renseigné	3,5/10	3,5/10	2/9
Concentration plaquettaire	×1,6	Non Renseigné	×3,2	×3,2	×2,5
Stabilité	4 h	Non Renseigné	4 h	4 h	3 h
Anticoagulant dans le tube	Citrate de sodium	Absence	Absence	Absence	Citrate de sodium
Activateur	Thrombine autologue et/ou gluconate de calcium	Absence	Absence	Absence	Chlorure de calcium
Temps et vitesse de centrifugation	5 min à 3 100 tr/min	12 min à 2 700 tr/min	14 min à 1 300 tr/min	14 min à 1 300 tr/min	8 min à 6 000 tr/min
Présentation après centrifugation	Solution, gel après activation	Caillot, membrane	Caillot, membrane	Liquide	Caillot, membrane
Spécificités	Gel tixotropique (séparateur)	/	L'aiguille fournie dans le kit ne doit pas être utilisée	L'aiguille fournie dans le kit ne doit pas être utilisée. Lancer une seule centrifugation pour les tubes A-PRF et S-PRF	/

V: Volume

## VI. Liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de liens d'intérêt à déclarer en lien avec le sujet présenté dans cet article.

## VII. Références

- De Gabory L, Catherine JH, Molinier-Blossier S, et al. Recommandations de bonnes pratiques de la SFORL lors des chirurgies implantaire en rapport avec le sinus maxillaire. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 2020;137(1):51-7.
- Feneyrou C. Le point sur les différentes techniques d'augmentation verticale de la crête osseuse postérieure mandibulaire [Thèse pour le diplôme d'État, Chirurgie dentaire]. Toulouse: Université Toulouse-III; 2014.
- Davarpanah M, Szmukler-Moncler S, Rajzbaum P, Sater S, Zyman P, Jakubowicz-Kohen B. Manuel d'implantologie clinique : consolidation des savoirs et ouvertures sur l'avenir. 4<sup>e</sup> éd. Malakoff: Éditions CdP; 2018. (JPIO).
- World Health Organization. WHO Tables on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies. 2010.
- Payne KFB, Balasundaram I, Deb S, Di Silvio L, Fan KFM. Tissue engineering technology and its possible applications in oral and maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(1):7-15.
- Yamada M, Egusa H. Current bone substitutes for implant dentistry. *J Prosthodont Res*. 2018;62(2):152-61.
- Traini T, Piattelli A, Caputi S, et al. Regeneration of human bone using different bone substitute biomaterials. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2015;17(1):150-62.
- Markowicz M, Koellensperger E, Neuss S, Steffens GCM, Pallua N. Enhancing the vascularization of three-dimensional scaffolds: new strategies in tissue regeneration and tissue engineering. *Topics in Tissue Engineering*. 2005;2:16.
- Palacci P, Ericsson I. Esthétique et implantologie. Gestion des tissus osseux et péri-implantaires. Paris: Quintessence international; 2001.
- Meyer C, Camponovo T, Euvrard E, Chatelain B. Les membranes en chirurgie pré-implantaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2012;113(4):212-30.
- Machtei EE. The effect of membrane exposure on the outcome of regenerative procedures in humans: a meta-analysis. *J Periodontol*. 2001;72(4):512-6.
- Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. *J Prosthodont Res*. 2013;57(1):3-14.
- Watzinger F, Luksch J, Millesi W, et al. Guided bone regeneration with titanium membranes: a clinical study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38(4):312-5.
- Tal H, Kozlovsky A, Artzi Z, Nemcovsky CE, Moses O. Long-term bio-degradation of cross-linked and non-cross-linked collagen barriers in human guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(3):295-302.
- Kannapel M. Les membranes non-résorbables en polytétrafluoroéthylène à haute densité [Thèse pour le diplôme d'État, Chirurgie dentaire]. Nancy: Université de Lorraine; 2018.
- Coïc M, Placet V, Jacquet E, Meyer C. Propriétés mécaniques des membranes de collagène. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2010;111(5-6):286-90.
- Tardif H. Techniques de reconstructions osseuses dans les secteurs mandibulaires postérieurs atrophés [Thèse pour le diplôme d'État, Chirurgie dentaire]. Université Claude-Bernard-Lyon-I; 2018.
- Schwarz F, Rothamel D, Herten M, et al. Immunohistochemical characterization of guided bone regeneration at a dehiscence-type defect using different barrier membranes: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(4):402-15.
- Lelieur F, Pagano JN, Breton P, Rioufol C, Carre E. Gestion des tissus mous : chirurgie muco-gingivale et substituts. Congrès Europharmat; 12-14 octobre 2021; Lyon.
- Favrelle L, Pagano JN, Rioufol C, Carré E. Plasma riche en plaquettes : caractéristiques des systèmes de recueil proposés sur le marché. Congrès Europharmat webinar; 6-9 octobre 2020.
- Kobayashi E, Fujioka-Kobayashi M, Sculean A, et al. Effects of platelet rich plasma (PRP) on human gingival fibroblast, osteoblast and periodontal ligament cell behaviour. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):91.
- Dohan S, Choukroun J, Dohan A, et al. Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation. *Implantodontie*. 2004;13(2):87-97.
- Mercier V. Stimulation de la cicatrisation du tissu gingival et du tissu osseux par l'utilisation de concentrés plaquettaires [Thèse pour le diplôme d'État, Chirurgie dentaire]. Université de Nancy-I; 2011.
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-67.
- DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthroscopy*. 2012;28(7):998-1009.
- Clark RAF. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:355-67.

27. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(10):2082-91.
28. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A.* 2006;77(2):285-93.
29. Omar OM, Granéli C, Ekström K, et al. The stimulation of an osteogenic response by classical monocyte activation. *Biomaterials.* 2011;32(32):8190-204.
30. Ministère de la Santé et des Solidarités. Guide de prévention des infections liées aux soins en chirurgie dentaire et en stomatologie [Internet]. 2<sup>e</sup> éd. 2006. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide\\_de\\_prevention\\_des\\_infections\\_liees\\_aux\\_soins\\_en\\_chirurgie\\_dentaire\\_et\\_en\\_stomatologie.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_de_prevention_des_infections_liees_aux_soins_en_chirurgie_dentaire_et_en_stomatologie.pdf)