

Perspectives en reconstitution osseuse pré-implantaire

F. FERRÉ, B. FOURNIER, F. GAULTIER

New perspectives in pre-implant bone reconstruction

FRANÇOIS FERRÉ, MCU-PH, Université Paris Descartes. BENJAMIN FOURNIER, MCU-PH, Université Paris Diderot. FRÉDÉRIK GAULTIER, MCU-PH, Université Paris Descartes.

RÉSUMÉ

La chirurgie pré-implantaire contemporaine n'échappe pas au paradigme d'une médecine personnalisée, peu invasive, reproductible et pérenne. Ainsi, la prise en charge des défauts osseux des maxillaires connaît une évolution transformant les concepts et la pratique au quotidien. Les greffes autologues ont longtemps constitué la technique de choix indiquée pour pallier les pertes de substances verticales et/ou horizontales, préalable indispensable à la pose d'implants ; parallèlement de nouveaux procédés alternatifs se sont développés. L'utilisation de greffons allogéniques est désormais privilégiée pour de nombreuses indications thérapeutiques. En outre, les effets combinés liés au progrès de l'imagerie, de la CFAO et des techniques chirurgicales ont permis d'optimiser le pronostic et la pérennité des résultats. Pour autant, les limites inhérentes aux propriétés de ces substituts osseux nécessitent de faire éclore de nouvelles techniques. Les progrès des matériaux synthétiques, de l'impression 3D et de l'ingénierie tissulaire tendent à faire évoluer les concepts actuels et promettent de modifier les modalités de prise en charge des défauts osseux des maxillaires.

ABSTRACT

Contemporary pre-implant surgery cannot ignore the paradigm of a personalized, minimally invasive, reproducible and long-lasting approach of medicine. Consequently, the management of maxillary and mandibular bone defects undergoes permanent changes impacting approaches and daily practice. For a long time, autologous grafts have been the technique of choice to compensate for vertical and/or horizontal substance loss, the essential prerequisite for the placement of implants – although in the meantime, new alternative procedures have developed. The use of allogeneic bone grafts currently prevails in numerous therapeutic indications. Besides, combined effects resulting from the developments of imaging, CAD-CAM technologies and surgical techniques allowed to optimize the prognosis and durability of results. However, new techniques must be developed in order to overcome the limitations inherent to the properties of these bone substitutes. Developments of synthetic materials, 3D printing and tissue engineering have a significant impact on current approaches and will surely modify procedures related to the treatment of maxillary and mandibular bone defects.

Demande de tirés-à-part : ferrefrancois@hotmail.com

INTRODUCTION

La reconstitution osseuse pré-implantaire reste un défi chirurgical. En effet, la résorption osseuse post-extractionnelle et la prévalence des parodontites et des péri-implantites voient le nombre de patients nécessitant une telle intervention augmenté.

Les concepts implantaire ont évolué depuis l'avènement du procédé développé par Branemark, l'impératif d'un volume osseux entourant l'implant reste cependant d'actualité. De nombreuses études ont montré qu'une épaisseur osseuse résiduelle d'environ 1,8 mm (Spray et coll., 2000) permettait de pérenniser la santé péri-implantaire et donc d'améliorer le pronostic du traitement. Pour répondre à la gestion des situations de déficits osseux horizontaux, des implants plus étroits que les implants standards (3-3,5 mm contre 3,75-5 mm) ont été proposés (Klein et coll., 2014). De même, pour les déficits osseux verticaux, la longueur des implants disponibles a également diminué. Désormais, des implants dont les longueurs comprises entre 5 mm et 8 mm présentent des résultats équivalents à ceux des implants dits longs (Lee et coll., 2014). En outre, la mise au point de dispositifs prothétiques a également permis de contourner des difficultés liées à la gestion chirurgicale des déficits osseux sans que le pronostic implantaire ne soit impacté.

Cependant, de nombreuses situations cliniques nécessitent encore une reconstitution osseuse pour compenser le déficit osseux horizontal et/ou vertical.

RÉGÉNÉRATIONS OSSEUSES AUTOLOGUES

Idéalement, la régénération osseuse doit être ostéogénitrice, c'est-à-dire capable de générer de l'os directement à partir de précurseurs osseux (ostéoblastes) contenu dans le greffon. Seules les greffes osseuses autologues contiennent des ostéoblastes, mais également des ostéoclastes, des cellules du système immunitaire ainsi que des protéines et des facteurs de croissances (Khan et coll., 2005). Ainsi, ce type de greffe est considérée comme le traitement de référence (« Gold standard ») auquel les autres procédés sont comparés (Nkenke et Neukam, 2014). Bien que présentant de nombreux avantages : ostéogénécité, absence de réaction immunitaire (pas d'antigénécité), absence de surcoût ; les greffes autologues présentent des contraintes importantes, notamment la morbidité des sites donneurs et l'augmentation de la durée des interventions. Les prélèvements intra-buccaux sont directement accessibles pour les chirurgiens-dentistes et concernent principalement les zones rétro-molaires/branche montante de la mandibule et la région mentonnaire. Cependant, les prélèvements osseux peuvent s'accompagner de paresthésies. En outre, ces sites offrent des tailles de greffons limitées, compris entre 0,9 et 1,73 cm³ en fonction de leur provenance, limitant des reconstructions pour 1 à 4 dents. Cette limite implique dans les cas d'atrophie sévère, de réaliser des prélèvements extra-oraux. Plusieurs sites sont éligibles : calvaria, côtes flottantes, tibia ou encore os iliaque. Ce dernier est le site le plus souvent mis à contribution et peut fournir jusqu'à 50 cm³ de tissu osseux. Cependant, cela nécessite une intervention sous anesthésie générale et peut s'accompagner de douleurs post-opératoires persistantes, allant parfois jusqu'à des troubles de la marche dans 17 à 25% des cas (Nkenke et Neukam, 2014).

INTRODUCTION

Pre-implant bone reconstruction still remains a surgical challenge. Indeed, due to osseous resorption after extraction as well as the prevalence of periodontitis and peri-implantitis, the number of patients has been increasing.

Approaches in dental implantology have been evolving since the appearance of the procedures developed by Branemark; however, adequate bone volume around the implant is still required. Many studies showed that residual bone thickness of about 1.8 mm (Spray et al., 2000) allowed to preserve peri-implant health and as a consequence, treatment prognosis is improved. In order to manage cases of horizontal bone loss, implants narrower than standard implants (3-3.5 mm vs 3.75-5 mm) have been proposed (Klein et al., 2014). As for vertical bone loss, the length of implants has also been reduced. 5 to 8 mm-long implants can now provide results equivalent to those of so-called long implants (Lee et al., 2014). Besides, the development of prosthetic devices also allowed to overcome difficulties due to the surgical management of bone loss so that the implant prognosis is not impacted.

However, many clinical situations require bone reconstruction to compensate for horizontal and/or vertical bone defect.

AUTOLOGOUS BONE REGENERATION

Ideally, bone regeneration should be able to create bone directly from osseous precursors (osteoblasts) contained within the graft. Autologous bone grafts contain osteoblasts and also osteoclasts, immune system cells, proteins and growth factors (Khan et al., 2005). This is why this type of graft is considered as the gold standard treatment with which other procedures can be compared (Nkenke and Neukam, 2014). Although they have numerous advantages - osteogenicity, lack of immune response (no antigenicity), no additional cost - autologous grafts also induce considerable inconveniences, namely the morbidity of donor sites and longer surgical procedures. Intra-oral harvesting is directly accessible for dental surgeons and mainly concern the retromolar /ascending ramus areas of the mandible and the chin area. However, bone harvesting may generate paresthesia. Moreover, these sites can only provide small grafts, ranging from 0.9 to 1.73 cm³ according to where they come from, thus limiting reconstructions for 1 to 4 teeth. In cases of severe atrophy, this limitation requires to perform extra-oral harvesting. Several sites can be used: calvaria, floating ribs, shin bone or iliac bone. The latter is the most frequently used site and can supply up to 50 cm³ of bone tissue. However, it requires a surgical procedure performed under general anesthesia and may provoke persistent post-operative pains and even walking difficulties in 17 to 25% of the cases (Nkenke and Neukam, 2014).

GREFFONS OSSEUX ALLOGÉNIQUES CONFORMÉS PAR CFAO

Afin de limiter la morbidité de nos interventions, différents substituts osseux sont utilisés. Il s'agit de substituts synthétiques, de particules osseuses animales (xénogreffes) ou humaines (greffes allogènes). Ces substituts osseux sont ostéoconducteurs, c'est-à-dire qu'ils conduisent la formation osseuse mais ne peuvent l'induire. Ils constituent un réseau tridimensionnel colonisé par les cellules vasculaires et osseuses.

Initialement développé en chirurgie orthopédique afin de reconstruire les séquelles morbides de chirurgies carcinologiques, l'essor des substituts allogéniques est lié à la mise au point de banque de tissus permettant de collectionner, traiter, conditionner et stocker ces blocs osseux. En implantologie orale, leur usage a débuté dans les 1990 et connaît un essor important ces dernières années comme en témoigne le volume de blocs gérés par les banques de tissus (agence de biomédecine).

Deux grands types de protocoles sont employés dans le traitement des greffes : la cryo-préservation et la viro-inactivation. Le premier n'est autorisé en France que dans le cadre d'une chirurgie orthopédique. Les blocs osseux proviennent de patient vivant ou non et le traitement ainsi que la conservation du greffon sont obtenus, comme son nom l'indique, grâce à des températures extrêmement froides (-80°C). Ce traitement permet de conserver la plupart des propriétés mécaniques et biologiques des greffons.

Concernant les greffons viro-inactivés (méthode autorisée en France), les blocs osseux proviennent des têtes de fémurs de patient ayant subi une arthroplastie ou une prothèse totale de hanche. Les patients donateurs sont vivants et effectuent un don impliquant gratuité et consentement du patient donneur. Sous l'autorité de l'Agence Nationale de la Sécurité et du Médicament (ANSM), ce sont les banques de tissus qui assurent la sécurité du parcours des greffons, notamment l'anonymat donneur-receveur, la sécurité sanitaire liée au parcours des dons et la traçabilité de ces derniers. Les greffons subissent un cycle de stérilisation-conditionnement avec successivement un traitement mécanique dans le but de retirer les tissus au contact de la tête fémorale, puis sous l'action de différents traitements physicochimiques, les lipides sont éliminés. Cette étape est très importante car les lipides représentent une part importante de la moelle osseuse et leur élimination va permettre d'ouvrir les espaces trabéculaires nécessaires à la colonisation par les cellules du receveur. Les traitements complémentaires suppriment les éléments résiduels de la moelle osseuse et une irradiation aux UV assure la stérilisation du greffon. Selon les procédés employés, la trame minéralisée est conservée ou non. Lorsqu'elle est conservée, cette trame présente de meilleures propriétés mécaniques. Sinon, elle libère les Bone Morphogenic Proteins (BMPs) présentes naturellement dans la matrice minéralisée. Les BMPs sont des facteurs puissamment ostéoinducteurs.

Cependant, ils nécessitent d'être couplés avec d'autres protéines ainsi que des récepteurs pour être actifs. Cette étape de déminéralisation va, en revanche diminuer les propriétés mécaniques des allogreffes. Enfin, les

ALLOGENEIC BONE GRAFTS DESIGNED BY CAD-CAM

In order to limit the morbidity of surgical procedures, various bone substitutes can be used such as synthetic substitutes, animal bone particles (xenografts) or human bone particles (allografts). Bone substitutes are osteoconductive, meaning they can guide bone formation but cannot induce it. They make a three-dimensional network colonized by vascular and bone cells.

Initially developed in orthopedic surgery to reconstruct traumatic sequelae of cancer surgery, the development of allogeneic substitutes is due to the development of tissue banks allowing to collect, process, package and store these bone blocks. In oral implantology, their use started in the 1990s and has tremendously developed over the last few years, as shown by the volume of blocks handled by tissue banks (Agence de Biomédecine/ French Biomedicine Agency).

Two main types of procedures are used in the treatment of grafts: cryopreservation and viro-inactivation. The first one is allowed in France only for orthopedic surgery. Bone blocks come from patients, whether alive or deceased, and the graft is processed and preserved thanks to ultra-low temperatures (-80°C), hence the name of the procedure. This treatment allows to preserve most of the mechanical and biological properties of grafts.

As for viro-inactivated grafts (method authorized in France), the bone blocks come from femoral heads of patients having undergone arthroplasty or total hip replacement. Donors are alive and make a free donation involving their full consent. Under the authority of the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM), tissue banks ensure the safety of grafts management, particularly the donor-recipient anonymity, the sanitary safety related to the management of donations and their traceability. Grafts undergo a sterilization-packaging cycle involving a mechanical processing aiming at removing tissues in contact with the femoral head and after that, under the action of several physico-chemical treatments, lipids are eliminated. This stage is crucial because lipids are an important component of bone marrow and their elimination will allow to open trabecular spaces that are necessary for the colonization by the recipient's cells. Additional treatments eliminate the residual elements of bone marrow and UV irradiation sterilizes the graft. According to the procedures, the mineralized matrix may be kept. When it is kept, the matrix provides better mechanical properties. Otherwise, it releases Bone Morphogenic Proteins (BMPs) naturally present in the mineralized matrix. BMPs are highly osteoinductive factors.

However, they need to be coupled with other proteins as well as receptors to be active. On the other hand, this demineralization stage will decrease the mechanical properties of allografts. Finally, blocks are dehydrated

blocs sont déshydratés et conditionnés de manière stérile. Ils peuvent ainsi se conserver sur une longue période à température ambiante. L'ensemble de ces étapes élimine voire supprime la quasi-totalité du risque antigénique.

Greffés, les blocs osseux vont être colonisés par les cellules du site receveur et produire un os néoformé (Fages et coll., 1998). Cette néoformation osseuse va se dérouler sur plusieurs mois et nécessite la pose d'implant de manière différée. En effet, la formation osseuse au contact de l'implant est moindre lorsque l'implant est posé simultanément au greffon par rapport à une pose différée (Artzi et coll., 2017).

L'absence de site donneur élimine le risque morbide inhérent au prélèvement, cependant l'utilisation de greffes allogènes et autologues peuvent s'accompagner d'expositions au niveau de la muqueuse incisée ou périphérique. Or, l'absence de cellules immunitaires prédispose les greffons allogéniques à un risque de contamination bactérienne plus élevé que celui des greffons autologues et donc à un échec de l'intégration du greffon. Pour améliorer le pronostic des greffes allogéniques, la mise au point de greffons préformés, personnalisés selon le défaut à corriger sont proposés depuis peu. La confection du greffon suit les étapes décrites ci-dessus, puis à partir des fichiers issus du CBCT, le greffon est conformé par CFAO et fourni sous forme lyophilisée. Grâce à ce procédé, l'étape de mise en forme du greffon per-opératoire, chronophage, est réduite et le risque de contamination est donc diminué.

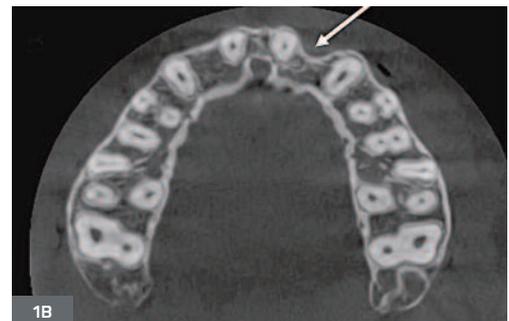
En outre, la conformation CFAO permet parfois de réaliser des greffes tunnelisées (fig. 1). Cette technique présente plusieurs avantages car elle permet de recouvrir le greffon sans réaliser d'incisions crestales évitant une exposition du greffon par réouverture des berges de la suture. L'absence d'incisions périostées diminue la réaction inflammatoire et donc les suites post-opératoires de l'intervention.

Peu d'études ont comparées de manière méthodique les résultats de greffes réalisées par cette technique par rapport à une voie d'abord classique. Cependant, les résultats histologiques semblent montrer une formation d'os vital supérieure dans ce cas. La limitation de cette technique reste l'accessibilité du site qui contre-indique parfois la tunnelisation.

and sterile-packed. They can be kept for a long time at room temperature. All these stages eliminate almost completely the antigenic risk.

Once grafted, bone blocks will be colonized by the cells of the receiving site and will produce neoformed bone (Fages et al., 1998). This bone neoformation occurs in several months and requires the delayed placement of the implant. Indeed, the bone formation in contact with the implant is smaller when the implant is placed at the same time as the graft compared with a delayed placement (Artzi et al., 2017).

The absence of donor site eliminates the morbid risk inherent to harvesting, however the use of allogeneic and autologous grafts may provoke exposures in the area of the incised or peripheral mucous membrane. Yet, the absence of immune cells predisposes allogeneic grafts to a higher risk of bacterial contamination than with autologous grafts and thus to a graft integration failure. In order to improve the prognosis for allogeneic grafts, the development of preformed bone grafts, custom-made according to the defect to be corrected has recently been proposed. The graft is prepared according to the stages described above; then from CBCT files, the graft is shaped with CAD-CAM technologies and freeze-dried. Thanks to this process, the highly time-consuming shaping phase of the per-operative graft is reduced and the contamination risk is thus smaller. Besides, CAD-CAM conformation sometimes allows to perform the tunnelling bone grafting technique (fig. 1). This technique has several advantages since it allows to cover the graft without performing crestal incisions, avoiding thus an exposure of the graft by reopening the suture edges. The absence of periosteal releasing incisions reduces the inflammatory reaction and thus the post-operative consequences of the procedure. Few studies have methodically compared the results of grafts performed with this technique and those performed with a conventional procedure. However, histological results tend to show a greater vital bone formation in this case. The limitation of this technique lies in the accessibility to the site which sometimes contraindicates the tunnelling method.



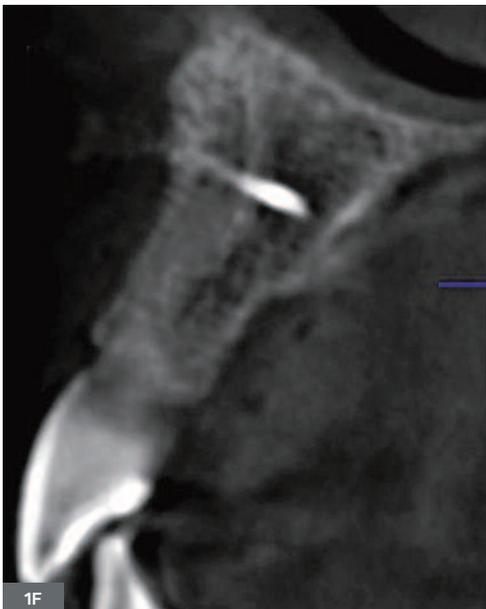
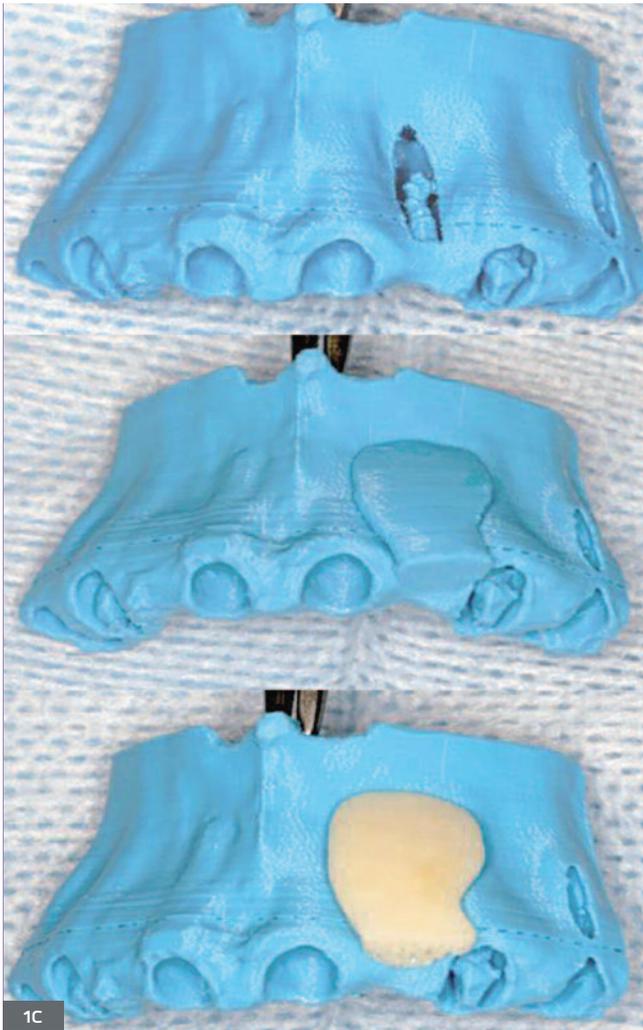


Fig. 1. Exemple de greffes allogéniques tunnelisées.

A et B. Vue clinique pré-opératoire et coupe axiale du CBCT. **C.** Modélisation du greffon allogénique par CAD-CAM et sa réplique en résine. **D.** Greffe tunnelisée. **E.** La cicatrisation à 2 semaines. **F.** CBCT avant la pose d'implant.

Fig. 1. Example of allogeneic grafts with a tunneled approach.

A and B. Preoperative clinical view and CBCT axial cross section. **C.** Modelling of allogeneic graft with CAD-CAM and its resin replica. **D.** Graft with tunnel technique. **E.** Healing at 2 weeks. **F.** CBCT before placement of implant.

DIRECTIONS FUTURES ET ÉVOLUTION DES CONCEPTS

Ainsi, la chirurgie pré-implantaire, à l’instar des autres disciplines chirurgicales évolue vers une médecine de plus en plus personnalisée et de moins en moins invasive. L’utilisation de tissus allogéniques repose sur un procédé qui comporte ses limites : lourdeur de la chaîne de production reposant sur le recyclage de tissus humain, risques biologiques et de traçabilité liés à cette chaîne (exemple du Puros®), disponibilités des tissus... Ainsi la recherche de procédés innovant vise à contourner ces faiblesses et à proposer des alternatives à l’avenir. Les progrès des matériaux synthétiques, de l’impression 3D et de l’ingénierie tissulaire tendent à faire évoluer les concepts actuels (fig. 2).

FUTURE PERSPECTIVES AND EVOLUTION OF CONCEPTS

Just like other surgical specialties, pre-implant surgery tends to be less and less invasive and more and more custom-made. The use of allogeneic tissues is based on a process that has its limitations: cumbersome procedures based on the recycling of human tissues, biological and traceability risks related to this chain of production (cf. Puros®), tissue availability... Finding innovative procedures would thus help to overcome these inconveniences and to suggest new alternatives in the future. The progress of synthetic materials, 3D printing and tissue engineering will surely have a significant impact on current concepts (fig. 2).

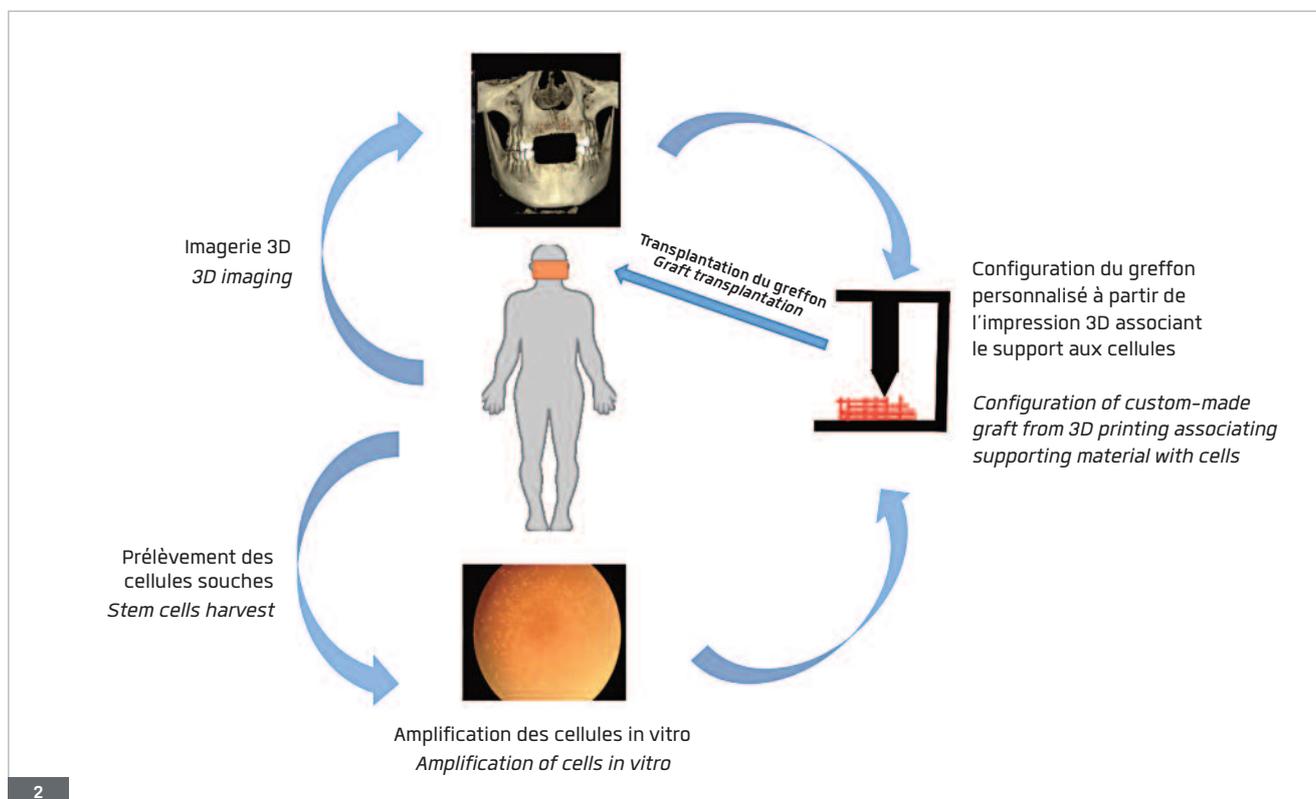


Fig. 2. Schéma de proposition de protocole de greffon personnalisé à partir de cellules souches.

Fig. 2. Detailed proposal for personalized protocol of graft from stem cells.

LES BIOMATÉRIAUX

Si les matériaux xénogéniques voire allogéniques sont les plus étudiés et présentent des résultats cliniques éprouvés et pérennes, les matériaux synthétiques sont également utilisés en tant que substituts osseux. Les céramiques calcium-phosphates sont les plus employés. Elles résultent de la combinaison entre hydroxyapatite et phosphate tri-calcique (β-TCP), appelé également calcium phosphate bi-phasique (BCP) (LeGeros et coll., 2003). Leur composition chimique, leur porosité (comprise entre 100 et 400

BIOMATERIALS

If xenogeneic and even allogeneic materials are the most studied materials and have provided proven and long-lasting clinical results, synthetic materials are also used as bone substitutes. Calcium-phosphate ceramics are the most frequently used. They result from the association of hydroxyapatite and tricalcium phosphate (β-TCP), also called biphasic calcium phosphates (BCP) (LeGeros et al., 2003). Their chemical composition and their porosity (comprised between 100 and 400 μm) can

µm) sont assimilables à ceux de l'os trabéculaire ce qui favorise la pénétration des fluides organiques, une néovascularisation ainsi que l'adhésion, la migration et la différenciation cellulaire. Elles induisent notamment la différenciation des ostéoblastes et des ostéoclastes permettant ainsi le dépôt d'une matrice extra-cellulaire osseuse (Stanovici et coll., 2016). Si la composition de ces substituts synthétiques a peu évolué depuis des années, leur nature synthétique permet de concevoir des conformations géométriques pouvant tirer parti des progrès de l'impression 3D. En outre, ces substituts ne présentent pas de risques de contamination et ne nécessitent pas de sacrifice animal. Cependant les propriétés d'ostéoinduction de ces matériaux sont insuffisantes pour traiter des défauts osseux de grande étendue. Dans ces conditions, l'adjonction de cellules capables de se différencier en cellules osseuses est indispensable pour obtenir une ostéogénicité nécessaire à une régénération osseuse.

LES CELLULES SOUCHES

Les cellules souches présentent un intérêt majeur. À l'heure actuelle, seules les cellules souches adultes mésenchymateuses ont été étudiées au cours d'essais cliniques humains pour la reconstructions des mâchoires. Ces cellules sont issues de la moelle osseuse, du tissu adipeux ou encore du sang circulant (tableau 1).

TABLEAU 1 – TABLE 1
Propriétés de différenciation des cellules souches.
Differentiation properties of stem cells.

POTENTIEL - POTENTIAL	CAPACITÉ DE DIFFÉRENCIATION - DIFFERENTIATION CAPABILITY	EXEMPLE - EXAMPLE
TOTIPIOTENT	Ensemble des cellules de l'organisme et des annexes embryonnaires <i>Body cells and embryonic annexes</i>	Zygote - Zygote
PLURIPOTENT	Cellules des trois feuillets embryonnaires <i>Cells of the three embryonic layers</i>	Cellules souches embryonnaires <i>Embryonic stem cells</i>
MULTIPIOTENT	Un seul feuillet embryonnaire - <i>One single embryonic layer</i>	Cellules souches mésenchymateuses <i>Mesenchymal stem cells</i>
UNIPOTENT	Un type cellulaire - <i>One cellular type</i>	Hépatocytes - <i>Hepatocytes</i>

Ces cellules ont des propriétés de différenciation moindre que les cellules souches embryonnaires ou reprogrammées mais présentent également un risque tératogène moindre (tableau 2).

be compared to those of trabecular bone which stimulates the penetration of organic fluids, neovascularization as well as cell adhesion, migration and differentiation. They also induce osteoblast and osteoclast differentiation thus allowing the deposit of a bone extra-cellular matrix (Stanovici et al., 2016). If the composition of synthetic substitutes have not evolved a lot over the years, their synthetic nature allows to design geometrical conformations that can benefit from the latest 3D printing developments. Besides, these substitutes do not involve contamination risks and do not require animal sacrifices. However, osteoinduction properties of these materials are too low to handle extensive bone defects. In such cases, the addition of cells capable of differentiating into bone cells is required to activate the osteogenic phase necessary for bone regeneration.

STEM CELLS

Stem cells are extremely interesting. Until now, only adult mesenchymal stem cells have been studied during human clinical trials for jaw reconstruction. These cells come from bone marrow, adipose tissue or from bloodstream (table 1).

Their differentiation properties are lower than embryonic or "reprogrammed" stem cells but on the other hand, they have a smaller teratogenic risk (table 2).

TABLEAU 2 – TABLE 2

Essais cliniques référencées concernant l'utilisation de cellules souches pour le traitement de défauts osseux des maxillaires. *Referenced clinical trials concerning the use of stem cells in the treatment of maxillary and mandibular bone defects.* (Octobre 2017 - October 2017).

INTITULÉ - TITLE	RECRUTEMENT RECRUITMENT	RÉSULTATS DE L'ÉTUDE STUDY RESULTS	CONDITIONS CONDITIONS	PROTOCOLE INTERVENTIONS	LOCALISATIONS LOCATIONS
<ul style="list-style-type: none"> Mise en place d'un implant dentaire en complément d'une greffe autologue de cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse alvéolaire <i>Dental implant placement in adjunction with autologous alveolar bone marrow derived mesenchymal stem cells (aBM-MSCs)</i> 	<p>En cours, pas de recrutement</p> <p><i>Active, not recruiting</i></p>	<p>Aucun résultat disponible</p> <p><i>No results available</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Thérapie implantaire <i>Implant therapy</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Biologique : biocomplexe : greffe autologue de cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse/ colle de fibrine/éponge de collagène Procédure : mise en place de l'implant en deux étapes <i>Biological: biocomplex: aBM-MSCs/fibrin glue/collagen fleece</i> <i>Procedure: two-stage surgical implant placement</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> Action de la fibrine riche en plaquette (PRF) avec ou sans cellules souches mésenchymateuses du sang périphérique sur la stabilité implantaire <i>The effect of platelet rich fibrin matrix with and without peripheral blood mesenchymal stem cells on implant stability</i> 	<p>Recrutement pas encore ouvert</p> <p><i>Not yet recruiting</i></p>	<p>Aucun résultat disponible</p> <p><i>No results available</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Implants dentaires <i>Dental implants</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Biologique : implant dentaire avec matrice PRF Biologique : implant dentaire avec matrice PRF et CSM du sang périphérique <i>Biological: dental implant with PRFM</i> <i>Biological: dental implant with PRFM and PBMSCs</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> Reconstruction osseuse maxillaire et mandibulaire à l'aide de cellules souches mésenchymateuses <i>Reconstruction of jaw bone using mesenchymal stem cells</i> 	<p>Recrutement en cours</p> <p><i>Recruiting</i></p>	<p>Aucun résultat disponible</p> <p><i>No results available</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Atrophie osseuse <i>Bone atrophy</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Médication : BCP avec cellules souches mésenchymateuses (CSM) autologues <i>Drug: BCP with autologous mesenchymal stem cells (MSC)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Institut de Dentisterie Clinique, Université de Bergen, Bergen, Hordaland, Norvège <i>Institute of Clinical Dentistry, University of Bergen, Bergen, Hordaland, Norway</i>
<ul style="list-style-type: none"> Action des cellules souches dérivées du coussinet adipeux buccal sur l'augmentation du volume du sinus maxillaire <i>Effect of buccal fat pad derived stem cells in maxillary sinus augmentation</i> 	<p>Recrutement en cours</p> <p><i>Recruiting</i></p>	<p>Aucun résultat disponible</p> <p><i>No results available</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Résorption de l'os alvéolaire <i>Alveolar bone loss</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Procédure : cellules souches dérivées du coussinet adipeux buccal + greffe osseuse allogénique cryogénisée déminéralisée + PRF Procédure : greffe osseuse allogénique cryogénisée déminéralisée + PRF <i>Procedure: BFPSCs + DFDBA + PRF</i> <i>Procedure: DFDBA + PRF</i> 	<ul style="list-style-type: none"> École Dentaire de Shahid Beheshti, Université des Sciences Médicales, Téhéran, République Islamique d'Iran <i>School of Dentistry at Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran</i>
<ul style="list-style-type: none"> Cellules souches dérivées du coussinet adipeux buccal avec tunnelisation corticale dans la reconstruction mandibulaire postérieure <i>Buccal fat pat derived stem cells with cortical tenting in posterior mandible reconstruction</i> 	<p>En cours, pas de recrutement</p> <p><i>Active, not recruiting</i></p>	<p>Aucun résultat disponible</p> <p><i>No results available</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Résorption de l'os alvéolaire Atrophie osseuse <i>Alveolar bone loss</i> <i>Bone atrophy</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Procédure : cellules souches dérivées du coussinet adipeux buccal + greffe osseuse allogénique cryogénisée déminéralisée + PRF Procédure : greffe osseuse allogénique cryogénisée déminéralisée + PRF <i>Procedure: BFPSC + DFDBA + PRF</i> <i>Procedure: FDBA + PRF</i> 	<ul style="list-style-type: none"> École Dentaire de Shahid Beheshti, Université des Sciences Médicales, Téhéran, République Islamique d'Iran <i>School of Dentistry at Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Islamic Republic of Iran</i>

<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité et fiabilité de la méthode de reconstruction du procès alvéolaire maxillaire à l'aide de phosphate tricalcique synthétique et de CSMM - <i>Effectiveness and safety of method of maxilla alveolar process reconstruction using synthetic tricalcium phosphate and autologous MMSCs</i> 	<p>Recrutement sur invitation</p> <p><i>Enrolling by invitation</i></p>	<p>Aucun résultat disponible</p> <p><i>No results available</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maxillaire partiellement édenté • Atrophie de l'os alvéolaire • Résorption de l'os alvéolaire • <i>Partially edentulous maxilla</i> • <i>Alveolar bone atrophy</i> • <i>Alveolar bone loss</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Procédure : biopsie de la muqueuse buccale • Procédure : élévation du plancher sinusien avec implantation d'un matériau issu de l'ingénierie tissulaire • Prothèse : implant dentaire • <i>Procedure: oral mucosa biopsy</i> • <i>Procedure: sinus lift with implantation of tissue engineered construction</i> • <i>Device: dental implant</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Institut Budgétaire de l'État fédéral « Hôpital clinique central et centre de consultations externes » de l'Administration des Affaires du Président de la Fédération Russe, Centre des technologies biomédicales, Moscou, Fédération de Russie. • Université d'état de médecine A.I Evdokimov, département Stomatologie, Moscou, Fédération de Russie. • <i>Federal State Budgetary Institution "Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center" of the Business Administration for the President of the Russian Federation; Center for Biomedical Technologies, Moscow Russian Federation</i> • <i>A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow Russian Federation</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de kystes de l'os maxillaire à l'aide d'une greffe osseuse autologue de cellules souches mésenchymateuses • <i>Treatment of maxillary bone cysts with autologous bone mesenchymal stem cells (MSV-H)</i> 	<p>Terminé</p> <p><i>Completed</i></p>	<p>Aucun résultat disponible</p> <p><i>No results available</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kyste maxillaire • Perte de substance osseuse • <i>Maxillary cyst</i> • <i>Bone loss of substance</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Biologique : traitement par MSV • <i>Biological: MSV treatment</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hôpital universitaire Rio Hortega, Valladolid, Espagne • Bionand, Parc Technologique d'Andalousie, Université de Malaga, Malaga, Espagne • Institut de Biologie et de Génétique Moléculaires, Valladolid, Espagne. • <i>Rio Hortega University Hospital, Valladolid, Valladolid, Spain</i> • <i>Bionand, Parque tecnológico de Andalucía, Universidad de Málaga, Málaga, Spain</i> • <i>Instituto de Biología y Genética Molecular, Valladolid, Spain</i>

Elles ont la capacité de se différencier principalement en lignées mésenchymateuses : cellules osseuses, cartilagineuses et graisseuses en fonction de leur environnement cellulaire. Les études sur l'animal montrent que ces cellules participent de manière directe (en se différenciant en ostéoblastes) et de manière indirecte (diminution de la réaction inflammatoire, recrutement des progéniteurs locaux) à la néoformation osseuse. Plusieurs études ont montré leur efficacité, à restaurer *in vivo*, des défauts osseux des maxillaires. Différentes procédures ont été proposées et concerne divers défauts osseux. Il s'agit de lésions parodontales, de lésions péri-implantaires, de greffes sinusiennes ou encore d'augmentation de volume crestal (Yamada et coll., 2013 ; Nagata et coll., 2012). En dehors de la variabilité des cellules, les supports utilisés divergent selon les études. Il peut s'agir de matériaux synthétiques (β -TCP), de particules xénogéniques (Bios-oss®), de substituts allogéniques ou encore de *platelet rich fibrin* (PRF). Les résultats de ces premières études sont encourageants. Ils montrent que le procédé est sûr, prédictible et comparable aux greffes utilisées à ce jour. Par ailleurs, les différentes sources cellulaires (moelle osseuse de maxillaire ou d'os iliaque, périoste de mandibule, ...) ne montrent pas de différence entre elles (Shanbhag 2015). Il est donc envisageable d'utiliser des cellules souches orales pour de telles applications. Cependant, pour envisager à plus large échelle une application des cellules souches dans le traitement des défauts osseux des maxillaires, il reste nécessaire d'optimiser les différentes étapes de la chaîne, depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du greffon « cellulaire ». Dans cette optique, l'utilisation de l'impression 3D pourrait être un élément crucial.

They are mainly able to differ into mesenchymal lineages: bone, cartilage and fat cells according to their cellular environment. Studies on animals have shown that these cells are involved both directly (by differentiating into osteoblasts) and indirectly (decrease of inflammatory reaction, recruitment of local progenitor cells) in bone neoformation. Several studies have highlighted their ability to restore in vivo maxillary and mandibular bone defects. Several procedures were developed to treat various bone defects such as periodontal lesions, peri-implant lesions, sinus lift surgery or crestal sinus augmentation (Yamada et al., 2013; Nagata et al., 2012). Apart from cell variability, supporting materials are not the same according to studies. It may be synthetic materials (β -TCP), xenogeneic particles (Bios-oss®), allogeneic substitutes or even platelet rich fibrin (PRF). The results of these first studies are encouraging. They show that the process is reliable, predictable and comparable to grafts that are currently used. Besides, no difference was highlighted among the various cellular sources (jaw or iliac bone marrow, mandibular periosteum) (Shanbhag, 2015). It is thus possible to use oral stem cells for such procedures. However, if we want to consider the use of stem cells on a larger scale to treat maxillary and mandibular bone defects, it is still necessary to optimize all the stages of the process, from harvesting to the manufactured "cellular" graft. To this end, the use of 3D printing might be a key element.

IMPRESSION 3D

Contrairement aux processus soustractif, l'impression 3D utilise des procédés additifs. Plusieurs types d'impression 3D existe : soit de type jet d'encre, soit de type microextrusif ou encore assisté par laser. Utilisé initialement dans des domaines éloignés de la biologie, leur usage en ingénierie tissulaire est en plein développement. Ainsi, ils permettent de concevoir des combinaisons entre matériaux et cellules avec une résolution spatiale très précise. Cette technologie récente a déjà été utilisée pour la régénération, in situ, de tissu cutané, cartilagineux (Cui et coll., 2012) ou de valve aortique (Duan et coll., 2013). Récemment, une étude française propose la mise au point de substitut osseux constitués de support d'hydroxyapatite associé à des cellules souches mésenchymateuses déposées par impression assistée par laser. Ces substituts osseux permettent de restaurer des pertes de substances volumineuses créés au niveau de la calvaria de souris (Keriquel et coll., 2017).

CONCLUSION

Alors que les connaissances liées à l'imagerie, aux biomatériaux et à la biologie osseuse se développaient jusqu'ici de manière indépendante, ces différents domaines s'articulent désormais étroitement, permettant l'émergence de nouveaux procédés thérapeutiques comme le montre les greffes allogéniques conformées par CFAO. De fait, la médecine devient toujours plus personnalisée et tend vers la restauration ad integrum des tissus et fonctions biologiques altérés. Les recherches dans les domaines de l'impression 3D, des cellules souches et des biomatériaux vont contribuer à faire évoluer profondément les modalités pré-implantaires de prise en charge des défauts osseux des maxillaires.

3D PRINTING

Unlike subtractive processes, 3D printing uses additive processes. There are several types of 3D bioprinting: ink jet, micro-extrusion or laser-assisted. Initially used in contexts remote from biology, their use in tissue engineering is growing fast. With them, it is possible to develop combinations of materials and cells with a very accurate spatial resolution. This recent technology has already been used to regenerate, in situ, cutaneous, cartilaginous tissue (Cui et al., 2012) or aortic valve tissue (Duan et al., 2013). A French study has recently proposed the development of bone substitute made of hydroxyapatite support associated with mesenchymal stem cells placed with laser-assisted printing. These bone substitutes allow to restore extensive substance loss created in mouse calvaria (Keriquel et al., 2017).

CONCLUSION

While knowledge in imaging, biomaterials and osseous biology has developed separately until recently, these fields are now closely related, allowing the appearance of new therapeutic procedures such as allogeneic grafts created with CAD-CAM technologies. Medicine actually becomes more and more personalized and tends towards ad integrum restoration of altered tissues and biological functions. Further research in 3D bioprinting, stem cells and biomaterials will contribute to developing pre-implant procedures to treat maxillary and mandibular bone defects.

Traduction : Marie Chabin

BIBLIOGRAPHIE

- CUI X., BREITENKAMP K., FINN M.G., LOTZ M., D'LIMA D.D. – Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology. *Tissue Eng Part A* 2012;18(11-12):1304-1312.
- DUAN B., HOCKADAY L.A., KANG K.H., BUTCHER J.T. – 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. *J Biomed Mater Res A* 2013; 101(5):1255-1264.
- ARTZI Z., ANAVI-LEV K., KOZLOVSKY A., CHAUSHU L., SCHWARZ F., TAL H. – Bone-to-Implant Contact and New Bone Formation Within Human Freeze-Dried Bone Blocks Grafted Over Rabbit Calvaria. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2017;32(4):768-773.
- FAGES J., POIRIER B., BARBIER Y., FRAYSSINET P., JOFFRET M.L., MAJEWSKI W., BONEL G., LARZUL D. – Viral inactivation of human bone tissue using supercritical fluid extraction. *ASAIO J.* 1998;44(4):289-293.
- KAIGLER D., AVILA-ORTIZ G., TRAVAN S., TAUT A.D., PADIAL-MOLINA M., RUDEK I., LANIS A., GIANNOBILE W.V. – Bone Engineering of Maxillary Sinus Bone Deficiencies Using Enriched CD90+ Stem Cell Therapy: A Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res* 2015;30(7):1206-1216.
- KERIQUEL V., OLIVEIRA H., RÉMY M., ZIANE S., DELMOND S., ROUSSEAU B., REY S., CATROS S., AMÉDÉE J., GUILLEMOT F., FRICAIN J.C. – In situ printing of mesenchymal stromal cells, by laser-assisted bioprinting, for in vivo bone regeneration applications. *Sci Rep* 2017;7(1):1778.
- KHAN S.N., CAMMISA F.P. JR, SANDHU H.S., DIWAN A.D., GIRARDI F.P., LANE J.M. – The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg* 2005;13(1): 77-86.
- KLEIN M.O., SCHIEGNITZ E., AL-NAWAS B. – Systematic review on success of narrow-diameter dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:43-54.
- LEE S.A., LEE C.T., FU M.M., ELMISALATI W., CHUANG S.K. – Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for the management of limited vertical height in the posterior region: short implants (5 to 8 mm) vs longer implants (> 8 mm) in vertically augmented sites. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(5):1085-1097.
- LEGEROS, R.Z., LIN S., ROHANIZADEH R., MIJARES D., LEGEROS J.P. – Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. *J Mater Sci Mater Med* 2003;14(3):201-209.
- NAGATA M., HOSHINA H., LI M., ARASAWA M., UEMATSU K., OGAWA S., YAMADA K., SUZUKI K., OGOSE A., FUSE I., OKUDA K., UOSHIMA K., NAKATA K., YOSHIE H., TAGAGI R. – A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption. *Bone* 2012;50(5):1123-1129.
- NKENKE E., NEUKAM F.W. – Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol* 2014;7(2):S203-17.
- SHANBHAG S., SHANBHAG V. – Clinical applications of cell-based approaches in alveolar bone augmentation: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015;17(1): e17-34.
- SPRAY J.R., BLACK C.G., MORRIS H.F., OCHI S. – The influence of bone thickness on facial marginal bone response: stage 1 placement through stage 2 uncovering. *Ann Periodontol* 2000;5(1):119-128.
- STANOVICI J., LE NAIL L.R., BRENNAN M.A., VIDAL L., TRICHET V., ROSSET P., LAYROLLE P. – Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery. *Curr Res Transl Med* 2016;64(2):83-90.
- YAMADA Y., NAKAMURA S., ITO K., UMEMURA E., HARA K., NAGASAKA T., ABE A., BABA S., FURUICHI Y., IZUMI Y., KLEIN O.D., WAKABAYASHI T. – Injectable bone tissue engineering using expanded mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2013;31(3):572-580.