

Régénération en Odonto-stomatologie

G. RÉTHORÉ, K. FLEGEAU, P. WEISS

Regeneration in Odontology and Stomatology

GILDAS RÉTHORÉ (PHD, DDS), INSERM, UMR 1229, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS), UFR d'Odontologie de Nantes, Université de Nantes, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. KILLIAN FLEGEAU (DOCTORANT), INSERM, UMR 1229, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS), Université de Nantes. PIERRE WEISS (PHD, DDS, HDR), INSERM, UMR 1229, Regenerative Medicine and Skeleton (RMeS), UFR d'Odontologie de Nantes, Université de Nantes, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes.

INTRODUCTION

Au jour d'aujourd'hui, l'utilisation de dispositifs médicaux permet la réparation de fonctions, comme par exemple une prothèse amovible en odontologie. Cependant, ceux-ci vieillissent et ne s'adaptent pas aux modifications du vivant. Cette solution mécanique doit donc s'interfacer avec d'autres technologies prenant en compte la matière vivante.

Ces technologies relatives au domaine de la médecine régénératrice (MR) permettent d'intervenir au niveau de l'organe, du tissu, de la cellule ou du gène. Outre les connaissances dans les domaines de la physiologie, de la biologie cellulaire et de la vectorisation (transfert de gènes, délivrance de médicaments), ces interventions nécessitent la mise en œuvre d'expertises en biomatériaux, nano-vecteurs, thérapie cellulaire et ingénierie tissulaire associant biomatériaux et cellules.

D'une façon générale, la MR aspire à dépasser la réparation et les inconvénients que cela implique. L'objectif est donc la restauration de l'organe tel qu'il était avant la maladie, le traumatisme ou les effets du vieillissement, par la régénération des tissus (Traphagen et Yelick, 2009). La MR comprend de nombreux domaines reconnus tels que les dispositifs médicaux et les biomatériaux mais aussi des domaines plus récents comme l'ingénierie tissulaire avec les thérapies cellulaire et génique. Ces stratégies de MR au sens large, font partie de la médecine 4R « Remplacer, Réparer, Régénérer et Reprogrammer » et représentent un axe majeur de recherche dans les laboratoires.

INTRODUCTION

Today, medical devices are able to repair functions, like for example dental removable prostheses. However, this kind of devices get old and cannot not adapt to changes of living organisms. As a consequence, this mechanical solution must interact with other technologies taking into account the living matter.

These technologies related to regenerative medicine (RM) allow to intervene on organs, tissues, cells or genes. Besides knowledge in physiology, cellular biology and vectorization (gene transfer, medicine prescription), these procedures require specific expertise in biomaterials, nano-vectors, cell therapy and tissue engineering associating biomaterials and cells.

Generally speaking, RM aspires to outperform purely reparative procedures and thus to overcome inconveniences due to these procedures. The goal of RM is to restore organs such as they were before the disease, the trauma or the effects of ageing, by regenerating tissues (Traphagen and Yelick, 2009).

RM includes numerous well-known fields such as medical devices and biomaterials but also more recent fields like tissue engineering with cell and gene therapies. RM strategies in the broad sense of the term are part of 4R medicine: "Repair, Replacement, Regeneration and Reprogramming" and are a major research focus in laboratories.

Le grand succès actuel de la MR est la greffe de peau, où la peau régénérée *in vitro* est utilisée pour soigner les grands brûlés. De nombreuses autres études cliniques sont actuellement en cours avec des domaines d'applications variés comme la cornée, les os, l'urètre et le pancréas.

Contrairement à ces quelques applications, la recherche en MR pour la majorité des tissus et organes de l'organisme en est encore au stade préclinique ; c'est le cas pour les vaisseaux sanguins, le cœur (Mathieu et coll., 2012), les muscles, les os, des oreilles, la trachée, le foie, les reins, le pancréas, des intestins et les glandes salivaires (Stock et Vacanti, 2001). Dans la sphère oro-faciale, la régénération de l'os, du parodonte, de la pulpe dentaire, ou de la dent entière restent les grands défis de la recherche translationnelle. Ces technologies qui en sont encore à leurs balbutiements (pulpe dentaire, dent entière) ou plus largement étudiées (os et parodonte) seront sûrement au cœur de nos pratiques dans les 10 à 20 prochaines années.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DE LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATRICE

La MR est une stratégie thérapeutique encore en cours de développement, visant à réparer une lésion ou un organe malade grâce à des cellules souches qui vont se différencier pour remplacer les cellules lésées ou malades (Définition INSERM (<http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/medecine-regenerative>)). La MR est basée sur la thérapie cellulaire qui consiste à utiliser nos cellules pour inciter notre corps à se régénérer.

Trois différentes stratégies de MR sont en cours d'étude :

1. La thérapie cellulaire.
2. L'ingénierie tissulaire.
3. La thérapie cellulaire supportée ou assistée.

LA THÉRAPIE CELLULAIRE

La thérapie cellulaire correspond à l'utilisation de cellules différenciées ou non. Cette stratégie consiste à implanter des cellules afin de restaurer un tissu ou un organe de façon durable en remplaçant les cellules déficientes. Ces cellules peuvent être de différentes natures : i) cellules souches totipotentes (capables de donner tous les types cellulaires) ou ii) pluripotentes (capables de donner plusieurs types cellulaires). Elles peuvent également être : i) autologues (provenant du patient lui-même) ou ii) allogéniques (provenant d'un donneur). Ces cellules peuvent être administrées par voie générale (parentérale) avec l'espoir qu'elles viennent se greffer sur la zone à régénérer (homing), ou implantées localement dans la lésion à régénérer.

L'INGÉNIERIE TISSULAIRE (IT)

La deuxième stratégie, l'ingénierie tissulaire (IT), a été définie par Woodfield en 2001 comme un domaine interdisciplinaire combinant les champs de compétences en chimie, ingénierie et sciences du vivant pour le développement de substituts biologiques afin de restaurer, de maintenir ou d'améliorer les fonctions tissulaires (fig. 1). L'IT est basée sur le développement de Matrices Extracellulaires Synthétiques (MES) qui sont des structures biomimétiques. L'IT est l'association d'un « scaffold » (ou MES) avec des cellules en présence de molécules capables de stimuler la prolifération et la différenciation cellulaire (facteurs de croissance).

Skin grafting is currently the big success in RM: in vitro regenerated skin is used to treat severe burn victims. Many other clinical trials are currently in progress with varied fields of application such as cornea, bones, urethra and pancreas.

Unlike these few applications, research in RM for the majority of tissues and organs is still at preclinical stage: this goes for blood vessels, heart (Mathieu et al., 2012), muscles, bones, ears, trachea, liver, kidneys, pancreas, intestines and salivary glands (Stock and Vacanti, 2001). In the orofacial sphere, regeneration of bone, periodontium, dental pulp or the entire tooth is one of the big challenges in translational research. Whether still burgeoning (dental pulp and whole tooth) or more frequently studied (bone and periodontium), these technologies will certainly be at the heart of our practice within the next 10 to 20 years.

THERAPEUTIC STRATEGIES OF REGENERATIVE MEDICINE

RM is a still developing therapeutic strategy aiming at repairing a lesion or a sick organ thanks to stem cells that will differentiate to replace damaged or sick cells (INSERM definition (<http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/medecine-regenerative>)). RM is based on cell therapy which consists in using our own cells to incite our body to regenerate.

Three different RM strategies are currently being studied:

- 1. Cell therapy.*
- 2. Tissue engineering.*
- 3. Supported or assisted cell therapy.*

CELL THERAPY

Cell therapy refers to the use of cells, either differentiated or not. This strategy consists in implanting cells to restore a tissue or an organ in a sustainable way by replacing the deficient cells. There may be different types of cells: i) totipotent stem cells (capable of forming all the cell types) or ii) pluripotent (capable to give rise to several cell types). They can also be: i) autologous (coming from the patient him/herself) or ii) allogenic (coming from a donor). These cells can be parenterally administered in the hope that they move to the zone that needs to be regenerated (homing), or locally implanted in the lesion to be regenerated.

TISSUE ENGINEERING (TE)

The second strategy, tissue engineering (TE), was described by Woodfield in 2001 as an interdisciplinary field combining areas of expertise in chemistry, engineering and life science for the development of biological substitutes to restore, preserve or improve tissular functions (fig. 1). TE is based on the development of Synthetic Extracellular Matrices (SEM) which are biomimetic structures. TE is the association of a "scaffold" (or SEM) with cells in the presence of molecules capable to stimulate cell proliferation and differentiation (growth factors).

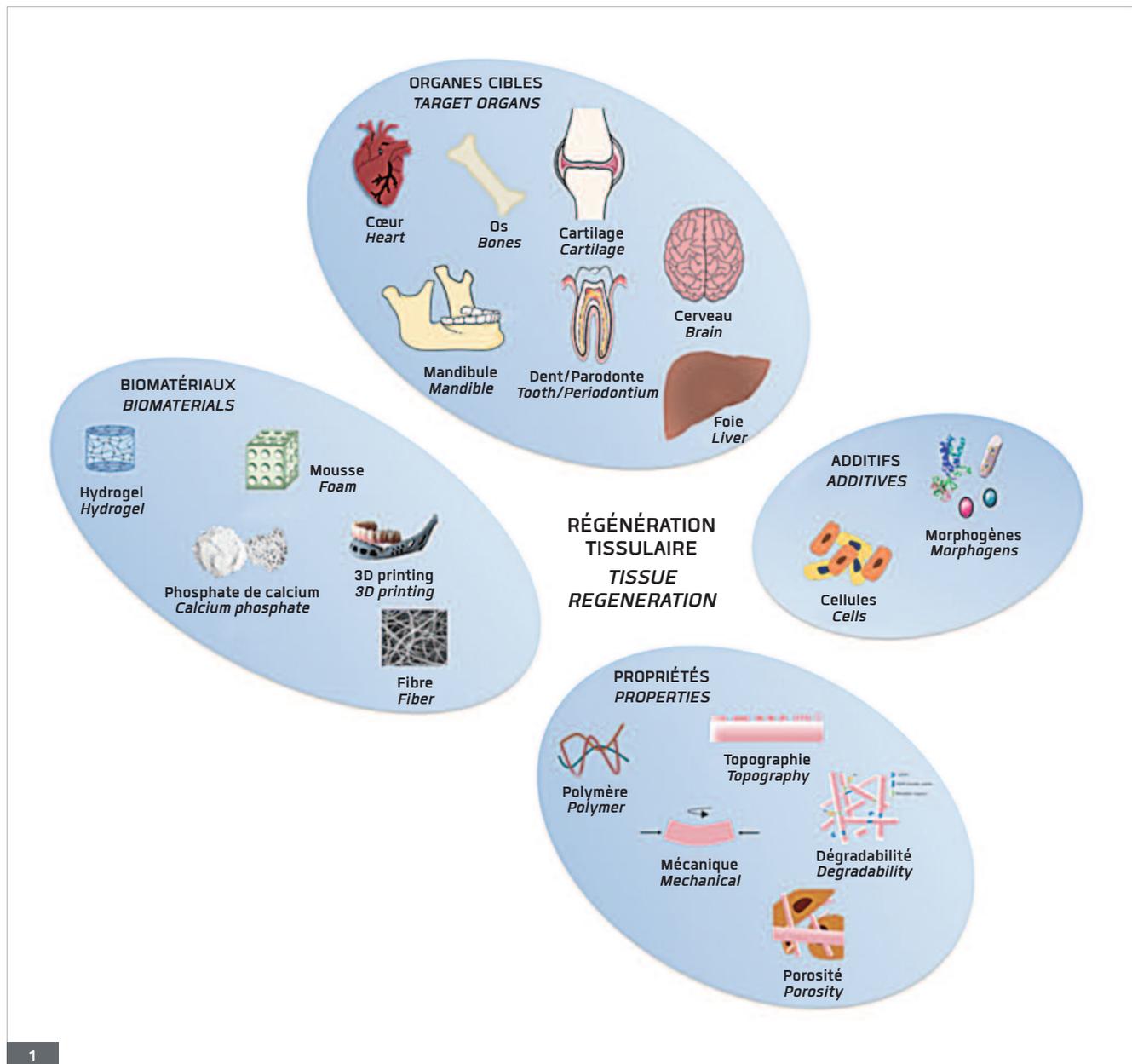


Fig. 1. Représentation schématique de la régénération tissulaire de différents organes cibles grâce à l'IT, associant un biomatériau qui joue le rôle d'échafaudage (scaffold) avec des propriétés particulières adaptées au tissu cible et associées à des cellules et des morphogènes ou facteurs de croissance.

Fig. 1. Diagram of tissue regeneration of various target organs with TE, associating a biomaterial acting as a scaffold with specific properties adapted to target tissue and associated to cells and morphogens or growth factors.

Dans le cadre de la MR, les cellules doivent être capables de se développer et de produire les composés pour lesquels elles sont programmées. Les biomatériaux, ont un rôle d'aide et de support pour les cellules, et permettent la formation d'un tissu hybride, mi-synthétique mi-biologique. La formation de ces MES permet la reconstruction des éléments lésés de l'organisme. On peut également grâce à cette technologie réaliser des parties d'organes *ex-vivo* appelés organoïdes pour simuler et comprendre la physiopathologie du tissu étudié. Dans ce cadre, des cellules de patients malades peuvent permettre de tester des molécules thérapeutiques.

In RM, cells must be able to develop and produce the compounds they are programmed for. Biomaterials must help and support cells and also allow the formation of a half-synthetic half-biological hybrid tissue. The formation of these SEMs enables to reconstruct damaged elements in the body. With this technology, it is also possible to create parts of *ex-vivo* organs called organoid in order to simulate and understand the physiopathology of the studied tissue. In this context, cells of sick patients can allow to test therapeutic molecules.

LA THÉRAPIE CELLULAIRE ASSISTÉE

La thérapie cellulaire assistée est basée sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes comme productrices de molécules anti-inflammatoires en réaction à leur environnement. Elles sont alors appelées « cellules médicament ». L'objectif est de les enchâsser au sein d'un biomatériau, capable de les protéger et de maintenir leur caractère pluripotent, tout en permettant la diffusion des molécules pro et anti-inflammatoires. En effet, grâce à leur sécrétion paracrine, les cellules souches sont capables, dans un environnement inflammatoire, de réagir et de produire des cytokines anti-inflammatoires.

LES CELLULES

La sélection des cellules est un moment clé pour le développement des MES (Horst et coll., 2012). Il existe principalement deux grandes familles de cellules : i) les cellules différenciées et ii) les cellules souches (embryonnaires, fœtales, adultes ou induites).

LES CELLULES DIFFÉRENCIÉES (LES CELLULES DU TISSU CIBLE)

Initialement, l'IT a été basée sur l'utilisation des cellules différenciées issues du tissu à régénérer. Cette stratégie présente l'avantage d'utiliser des cellules capables de synthétiser les molécules constitutives du tissu cible. Néanmoins, elle n'est valable que si les cellules sont disponibles facilement et en quantité nécessaire. Cette technique a fait ses preuves dans différents domaines d'application comme par exemple l'IT du cartilage où l'incorporation de chondrocytes (Pippenger et coll., 2015) au sein d'un biomatériau a permis des avancées et a ouvert la voie à l'application de l'IT à d'autres tissus (cardiaque, dentaire). Toutefois, ces tissus ne possèdent pas les mêmes limitations et l'utilisation de cellules souches s'est considérablement développée.

LES CELLULES SOUCHES

Les cellules souches sont des cellules partiellement différenciées et sont présentes de façon ubiquitaire dans les tissus embryonnaires ou adultes. Il existe différents types de cellules souches en fonction de leur degré de différenciation et de leur potentiel de différenciation :

TOTIPOTENTES. Cellules souches capables de se différencier en tous les types cellulaires embryonnaires et extra embryonnaires

PLURIPOTENTES. Cellules souches capables de donner TOUS les types de cellules d'un organisme à l'exception des tissus extra-embryonnaires

MULTIPOTENTES. Cellules souches capables de donner un GRAND NOMBRE de types cellulaires mais PAS TOUS.

De nombreux efforts en recherche se portent sur l'utilisation des cellules souches en IT. En effet, leur fort potentiel de prolifération et de différenciation en de nombreuses lignées cellulaires font de ces cellules souches des candidates adéquates.

Les cellules souches utilisées peuvent être de différentes origines (fig. 2) : les cellules souches embryonnaires, les cellules souches fœtales, les cellules souches mésenchymateuses (adultes) et plus récemment les cellules pluripotentes induites (obtenues par génie cellulaire à partir de cellules différenciées adultes) (Benoît 2016).

ASSISTED CELL THERAPY

Assisted cell therapy is based on the use of pluripotent stem cells producing anti-inflammatory molecules in reaction to their environment. These are called "medicine cells". The objective is to place them within a biomaterial capable of protecting them and preserving their pluripotent nature, while allowing the distribution of pro- and anti-inflammatory molecules. Indeed, thanks to paracrine secretion, stem cells are able to react and produce anti-inflammatory cytokines when they are in an inflammatory environment.

CELLS

Cell selection is a key stage for the development of SEMs (Horst et al., 2012). There are roughly speaking two main categories of cells: i) differentiated cells and ii) stem cells (embryonic, fetal, adult or induced).

DIFFERENTIATED CELLS (CELLS OF TARGET TISSUE)

Initially, TE was based on the use of differentiated cells coming from the tissue to be regenerated. This strategy allows to use cells capable of synthesizing the molecules that make up the target tissue. Nevertheless, it only works when cells are easily available and in sufficient quantities. This technique proved to be efficient in various fields of application like for example cartilage TE where incorporation of chondrocytes (Pippenger et al., 2015) within a biomaterial resulted in further progress and opened the way for TE application in other tissues (cardiac, dental). However, these tissues do not have the same limitations and the use of stem cells has considerably developed.

STEM CELLS

Stem cells are partially differentiated cells and are ubiquitously present in embryonic or adult tissues. There are various types of stem cells according to their differentiation degree and potential:

TOTIPOTENT. Stem cells capable of differentiating into all the embryonic and extra-embryonic cell types.

PLURIPOTENT. Stem cells capable of producing ALL types of cells in a body except extra-embryonic tissues

MULTIPOTENT. Stem cells capable of producing a LARGE NUMBER of cellular types but NOT ALL of them.

Considerable research efforts are focusing on the use of stem cells in TE. Indeed, their high potential of proliferation and differentiation in numerous cell lineages make them a perfect candidate.

The selected stem cells may have different origins (fig. 2): embryonic stem cells, fetal stem cells, mesenchymal stem cells (adults) and more recently induced pluripotent cells (produced by tissue-engineering from adult differentiated cells) (Benoît, 2016).

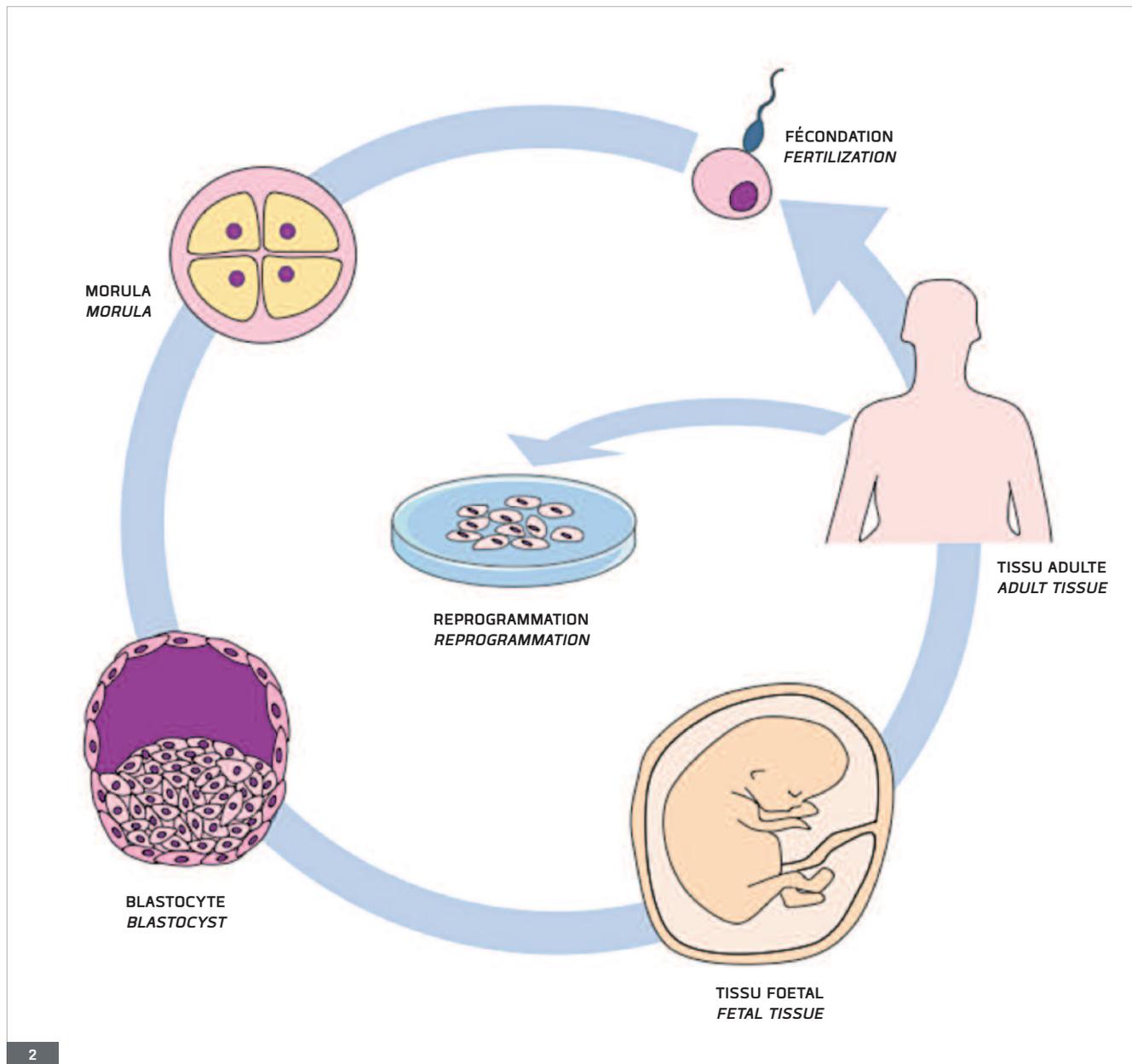


Fig. 2. Les différentes cellules souches en fonction de leur origine : embryonnaires, fœtales, mésenchymateuses (adultes) et pluripotentes induites (obtenues par génie cellulaire à partir de cellules différenciées adultes).

Fig. 2. Different types of stem cells according to their origin: embryonic, fetal, mesenchymal (adults) and induced pluripotent stem cells (produced by tissue engineering from adult differentiated cells).

LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES

Les cellules souches embryonnaires, issues d'embryons humains, sont des cellules indifférenciées. Elles possèdent encore toutes les potentialités de différenciation de l'œuf lui-même et par conséquent sont potentiellement capable d'engendrer tous les types cellulaires (environ 200) et donc un organisme humain en entier. Cette caractéristique correspond à la définition des cellules totipotentes. On comprend aisément tout l'intérêt qu'elles peuvent représenter pour les chercheurs avec une facilité de

EMBRYONIC STEM CELLS

Embryonic stem cells, coming from human embryos, are undifferentiated cells. They still have all the differentiation capacity of the egg itself and are consequently capable of producing all the cell types (approximately 200) and thus a whole human body.

This specificity relates to the definition of totipotent cells. We can easily understand why they are so interesting for researchers who appreciate their easy culture, their

culture, une différenciation sans limite mais également une grande disponibilité. Néanmoins, côté inconvénients : elles ont une certaine propension à se transformer en cellules tumorales (tératome) et un contrôle difficile de la différenciation. L'utilisation des cellules embryonnaires fait l'objet de grands débats d'éthique partout dans le monde et n'est pas autorisée dans tous les pays car cela nécessite la destruction d'un embryon.

LES CELLULES SOUCHES ADULTES

Les cellules souches adultes sont des cellules multipotentes. Par définition, elles sont capables de donner naissance à un grand nombre de types cellulaires (mais pas tous). L'idée de leur présence dans l'ensemble des organes est largement répandue et permettrait une régénération des cellules.

Dans certains tissus, les cellules souches engendrent constamment de nouvelles cellules différenciées permettant ainsi un renouvellement permanent des cellules dont le temps de survie est dépassé, comme par exemple les cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse) capables de se différencier pour renouveler l'ensemble des cellules sanguines, mais aussi les cellules souches épithéliales et les cellules souches hépatiques. Lors de la formation des organes, les cellules souches perdent progressivement leur potentiel de différenciation mais sans toutefois disparaître complètement. En effet, il est apparu que ces cellules peuvent, une fois implantées dans un autre tissu, se réengager dans une autre voie et donner des cellules différentes que celles pour lesquelles elles étaient programmées. Cette flexibilité est plus importante et leur action sur les tissus à réparer est plus facile car elles sont déjà partiellement spécialisées. Généralement, elles ne sont pas rejetées par l'organisme et sont faciles d'accès (à l'exception de cellules souches cérébrales). De plus, elles ne sont pas tumorigènes (contrairement aux cellules embryonnaires). En revanche, leur durée de vie est limitée, elles sont disponibles en plus faible quantité (moelle osseuse : 0,001-0,01 %, tissus adipeux : 1-5 %), les techniques chirurgicales de prélèvement peuvent s'avérer difficiles (morbidité du site donneur) en fonction de leur origine (ex : cellules neurales) et selon leur provenance. Leurs propriétés (immuno-modulatrice, induction, différenciation) et leur flexibilité peuvent être variables.

Les cellules souches issues des tissus bucco-dentaires peuvent être classées en deux familles, elles-mêmes sous divisées en 3 catégories :

- **LES CELLULES SOUCHES DE TYPE PULPAIRE** comprenant :

1. Les cellules souches de la pulpe dentaire (DPSCs).
2. Des dents déciduales exfoliées (SHED).
3. Des dents déciduales de la papille apicale (SCAP).

- **LES CELLULES SOUCHES DE TYPE PARODONTAL :**

1. Les cellules progénitrices du follicule dentaire (DFPCs).
2. Les cellules souches du ligament (PDLSCs).
3. Les cellules souches gingivales (GSCs) (Sharpe 2016).

Les cellules souches bucco-dentaires représentent une source facile d'accès pour les praticiens, permettant l'élaboration de thérapeutiques de régénération de l'organe dentaire. En effet, l'utilisation de ces cellules prédifférenciées permet de s'affranchir des difficultés de différenciation,

unlimited differentiation capacity as well as their great availability. However, they do have a few inconveniences: they tend to change into tumoral cells (teratoma) and their differentiation is difficult to control. The use of embryonic cells gave rise to serious ethical debates all around the world and is not authorized in all countries because it induces the destruction of an embryo.

ADULT STEM CELLS

Adult stem cells are multipotent cells. By definition, they are able to create a large number of cellular types (but not all of them). The idea according to which they are present in all organs is widely spread and would allow cell regeneration.

In certain tissues, stem cells permanently produce new differentiated cells, allowing a permanent renewal of cells with a limited survival time, like for example hematopoietic stem cells (bone marrow) capable of differentiating to renew all the blood cells, but also epithelial stem cells and hepatic stem cells.

During organ formation, stem cells gradually lose their potential of differentiation although it does not disappear completely. Indeed, it appeared that these cells, once implanted in another tissue, can take another pathway and produce different cells than those they were programmed for.

This flexibility is greater and their action on tissues to be repaired is easier because they are already partially specialized. They are generally not rejected by the body and are easily accessible (except for brain stem cells). Moreover, they are not tumorigenic (unlike embryonic cells). However, their life expectancy is limited, they are available in smaller quantity (bone marrow: 0.001-0.01%, adipose tissues: 1-5%), harvesting surgical techniques might be difficult (morbidly of donor site) according to their nature (ex: neural cells) and to their origin. Their properties (immunomodulation, induction, differentiation) and their flexibility may vary.

Stem cells from oral tissues can be classified in 2 families, which can also be divided into 3 sub-categories:

- **PULP-RELATED STEM** including:

1. Dental pulp stem cells (DPSCs).
2. Stem cells from exfoliated deciduous teeth (SHED).
3. Stem cells from apical papilla (SCAP).

- **PERIODONTIUM-RELATED STEM CELLS:**

1. Dental follicle progenitor cells (DFPCs).
2. Periodontal ligament stem cells (PDLSCs).
3. Gingival stem cells (GSCs) (Sharpe, 2016).

Oral stem cells are an easily accessible source for practitioners who can use them to plan regeneration therapeutics of the dental organ. Indeed, using these predifferentiated cells allows to overcome difficulties

En revanche, comme pour les autres cellules souches adultes, les cellules bucco-dentaires présentent l'inconvénient d'être disponibles en faible quantité et leur prélèvement peut entraîner une morbidité du site donneur. Plus récemment sont apparues les cellules souches pluripotentes induites (CSPI) (en anglais Induced pluripotent stem cells soit iPS) d'après un concept mis au point par Shinya Yamanaka (prix Nobel de médecine 2012). Ces cellules obtenues par un processus de dé-différenciation par génie génétique de cellules adultes différenciées, sont semblables aux cellules souches embryonnaires. Depuis 2007, des centaines de lignées de cellules IPS ont été obtenues à partir de presque tous les types de cellules adultes capables de se multiplier. Les fibroblastes cutanés sont les fers de lance de ces nouvelles cellules car ce sont les cellules les plus utilisées car elles sont faciles d'accès. De nombreuses autres cellules ont également été utilisées avec succès : kératinocytes, adipocytes, cellules hématopoïétiques... Leur développement a le double avantage de conserver les avantages des cellules souches tout en s'affranchissant d'un certain nombre de leurs inconvénients (difficulté d'accès, quantité limitée, problème éthique). Elles sont également développées pour la mise au point de modèles d'étude de pathologie grâce à la sélection de donneurs selon leur patrimoine génétique. Toutefois, un certain nombre d'interrogations subsistent comme l'efficacité de la reprogrammation génétique (complète ou incomplète) et le potentiel mutagène de ces cellules. Les premiers protocoles de recherche clinique apparaissent dans des domaines variés comme le traitement de dégénérescences maculaires, de la colonne vertébrale et aussi d'insuffisances cardiaques (hôpitaux de paris) (Ilic et coll., 2015 ; Trounson et coll., 2015). Les enjeux de cette nouvelle stratégie sont importants au point que certaines sociétés comme FUJIFILM se diversifient en MR et proposent des cellules souches mésenchymateuses dérivées d'IPS.

La plupart des stratégies décrites précédemment sont directement issues des cellules du patient lui-même, ce sont des auto-greffes. Elles ont l'avantage de diminuer le risque immunologique mais demande du temps, des moyens considérables et sont peu reproductibles. L'allogreffe est la greffe de cellules souches allogéniques. Lorsque les cellules souches thérapeutiques sont prélevées chez une autre personne que le patient, elles sont dites allogéniques. Leur utilisation peut poser des problèmes de tolérance immunitaire : les cellules du donneur peuvent être reconnues par le système immunitaire du patient comme des éléments étrangers et être éliminées. Des rejets de greffe peuvent donc théoriquement avoir lieu. En cas de greffe de moelle, par exemple, le patient receveur doit suivre un traitement immunosuppresseur pour éviter ce rejet. Dans le cadre de la MR de tissus conjonctifs, une sélection rigoureuse du donneur est donc nécessaire. De là se pose la question des banques de cellules souches. Ces cellules souches allogéniques ont la particularité d'être immunotolérantes et si elles sont bien choisies avec des patients typés HLA rare, le risque d'allo-sensibilisation est faible. Ces cellules sont considérées comme des médicaments thérapeutiques innovants et doivent être délivrées par un établissement pharmaceutique. En revanche, elles ont l'avantage d'être plus reproductibles et mieux contrôlées que les cellules autologues et,

due to differentiation. Like for the other adult stem cells however, oral cells are only available in small quantity and harvesting can generate morbidity of the donor site. Induced pluripotent stem cells (IPS) appeared recently according to an approach developed by Shinya Yamanaka (Nobel Prize in Medicine 2012). These cells obtained by a dedifferentiation process through genetic engineering from differentiated adult cells are similar to embryonic stem cells. Since 2007, hundreds of lineages of IPS cells were obtained from almost all the types of adult cells capable of multiplying. Cutaneous fibroblasts are the key elements of these new cells: they are the most frequently used cells because they are easily accessible. Many more cells have also been used successfully: keratinocytes, adipocytes, hematopoietic cells ...

Their development has the double benefit to keep all the advantages of stem cells while getting rid of a certain number of their inconveniences (difficult access, limited quantity, ethical issues). They are also used to develop study models for specific pathologies thanks to donors selection according to their genetic heritage. However, several questions have still no answers like the efficiency of genetic reprogramming (complete or incomplete) and the mutagen potential of these cells. The first protocols of clinical research have appeared in varied fields such as treatment for macular degeneration, vertebral column and also for cardiac insufficiency (Paris hospitals) (Ilic et al., 2015; Trounson et al., 2015). The stakes of this new approach are considerable and companies like FUJIFILM have broken into MR and now propose mesenchymal stem cells derived from IPS.

Most of the strategies previously described directly come from the patient's cells: they are autografts. They can reduce immunological risks but require time, considerable resources and are poorly reproducible. Allografts refers to allogenic stem cells grafts. When therapeutic stem cells are harvested in another person than the patient, they are called allogenic stem cells. Their use can generate immune tolerance troubles: the donor's cells may be tagged by the patient's immune system as foreign elements and thus be eliminated. Graft rejection may theoretically occur. In case of marrow transplant, for example, the recipient is prescribed immunosuppressant medication to avoid rejection. Concerning RM of connective tissues, a rigorous selection of donors is thus necessary. It is thus necessary to speak of stem cell banking. These allogenic stem cells are immunotolerant and when they are properly selected for patients with rare HLA type, the risk of allosensitization is low. These cells are considered as innovative therapeutic medicine and must be delivered by a pharmaceutical company. On the other hand, they are more reproducible and better controlled than autologous cells and above all, their quantity is not limited, even if they come from

surtout, leur quantité n'est pas limitée, même si elles proviennent de patients donateurs, car elles sont multipliées par l'industriel. Plusieurs centaines d'essais cliniques sont en cours avec ces cellules dans le monde. La mise en place de ces banques de cellules allogéniques pour proposer des lots prêts à l'emploi pour le praticien permettra sûrement le développement de la MR car diminuera considérablement le coût et augmentera la fiabilité de ces thérapeutiques innovantes.

De nombreuses sociétés (Ecell France, EFS, Fujifilm...) offrent déjà une gamme de prestations de plus en plus large et variée. En effet, elles proposent la collecte et le stockage de cellules souches, de sang et de tissu issus du cordon ombilical, de tissu adipeux ou encore de pulpe dentaire. Leur objectif est non seulement la collecte et le stockage de cellules et de tissus pour une mise à disposition ultérieure à des fins thérapeutiques mais également à des fins diagnostiques (test prénatal non invasif et dépistage du nouveau-né).

À terme, il sera possible pour les praticiens de commander des cellules « prêtes à l'emploi » pour mettre en œuvre des thérapeutiques de régénération tissulaire dentaire, parodontale et osseuse.

LES FACTEURS DE CROISSANCE

Les facteurs de croissance (morphogènes) sont des molécules primordiales pour la différenciation cellulaire et le développement tissulaire. Ils existent en grand nombre, et ceux intervenant au cours du développement dentaire et osseux sont des molécules identiques ou proches. Les principaux morphogènes sont :

- **Le TGF- β** : les morphogènes de la famille du TGF- β sont essentiels. Ils sont enchâssés au sein des matrices organo-minérales (os, dentine) et sont libérés en cas de lésion. Une fois relargué, le TGF- β a de nombreuses actions : i) stimulation des cellules souches (DPSCs, Ostéocytes), ii) induction de la formation de dentine et de BMP (Bone Morphogenic Protein) et iii) différenciation des DPSCs en cellules productrices de dentine et la formation de dentine de réparation.
- **La DMP-1** (Dentin Matrix Potein-1) est une molécule intervenant dans le processus de minéralisation et stimule la production de collagène.
- **La BMP-2** (Bone Morphogenic Protein) est un morphogène clé du processus de minéralisation osseuse et stimule la production de collagène.
- **Les glucocorticoïdes** interviennent dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de la différenciation cellulaire.
- **Le β -glycérophosphate** stimule la synthèse de collagène et la minéralisation.

En Odonto-stomatologie, les morphogènes sont utilisés dans le cadre de la régénération tissulaire et plus spécifiquement parodontale avec notamment le PRF (Platelet Rich Fibrin) et l'Emdogain® (Strauman France) en régénération tissulaire induite (RTI).

Le PRF est issu de la centrifugation d'un caillot de fibrine naturel obtenu par la coagulation sanguine dans le tube de prélèvement. Le caillot de fibrine contient la forme moléculaire naturelle de la fibrine, à l'inverse du PRP (Plasma Riche en Plaquettes). Même si la preuve scientifique de l'efficacité ne fait pas encore l'unanimité, cette stratégie, basée sur une approche naturelle de la cicatrisation, est appréciée par de nombreux auteurs.

donors because they are multiplied by manufacturers. Several hundred clinical trials are being carried out with these cells in the world. The opening of allogenic cells banks that will provide practitioners ready for use batches will certainly stimulate the development of RM because it will considerably decrease costs and at the same time increase the reliability of these innovative therapeutics.

Many manufacturers (Ecell France, EFS, Fujifilm...) already offer a wider and wider range of various products and services. They can indeed harvest and store stem cells, blood, umbilical cord tissue, adipose tissue or even dental pulp. Their objective is not only to collect and store cells and tissues which will be used later for therapeutic purposes but also for diagnostic purposes (non invasive prenatal testing and newborn screening tests).

Eventually, it will be possible for practitioners to order "ready for use" cells in order to perform dental, periodontal and bone tissue regeneration treatments.

GROWTH FACTORS

Growth factors (morphogens) are essential molecules for cellular differentiation and tissue development. They are numerous and those that are active during dental and osseous development are identical or close molecules. The main morphogens are:

- **TGF- β** : this type of morphogens is crucial. They are embedded within mineral-organic matrices (bone, dentin) and are released in case of lesion. Once released, TGF- β has many actions: i) stimulation of stem cells (DPSCs, osteocytes), ii) induction of dentin and BMP (Bone Morphogenic Protein) formation and iii) differentiation of DPSCs into cells producing dentin and formation of reparative dentin.
- **DMP-1** (Dentin Matrix Protein-1) is a molecule involved in the mineralization process and stimulates the production of collagen.
- **BMP-2** (Bone Morphogenic Protein) is a key morphogene in the process of bone mineralization and it stimulates the production of collagen.
- **Glucocorticoids** are involved in the control of cell proliferation and cell differentiation.
- **β -glycerophosphate** stimulates collagen synthesis and mineralization.

In Odontology and Stomatology, morphogens are used for tissue regeneration and more specifically periodontal regeneration with PRF (Platelet Rich Fibrin) and Emdogain® (Strauman France) in induced tissue regeneration (ITR).

PRF comes from centrifugation of a natural fibrin clot obtained by blood coagulation in the collection tube. The fibrin clot contains the natural fibrin molecule, unlike PRP (Platelet- Rich Plasma). Even if its evidence-based efficiency is not unanimous, this strategy, based on a natural approach of healing, is appreciated by many authors.

L'Emdogain[®], constitué de dérivés de la matrice amélaire (EMD pour Enamel Matrix Derivative), est commercialisé et utilisé en pratique courante en parodontologie. Néanmoins, l'utilisation d'Emdogain est largement sujet à discussion à cause de sa composition (extrait de dents d'embryon de porc) mais aussi de son efficacité.

LES BIOMATÉRIAUX DE RÉGÉNÉRATION

Les biomatériaux occupent une place centrale dans les différentes stratégies de régénération développées. En effet, ils doivent assurer le maintien des cellules et des facteurs de croissance sur le site à régénérer le temps nécessaire, mais ils doivent également assurer la protection des cellules et leur délivrance.

Pour cela ils doivent répondre à un certain nombre de critères :

- La **biocompatibilité** est essentielle afin de limiter les réactions inflammatoires et immunogéniques.
- La **biodégradabilité** est importante pour de nombreuses applications et principalement pour celles nécessitant le remplacement du biomatériau par le tissu néoformé permettant ainsi de limiter les réactions inflammatoires chroniques.
- L'**adhésion cellulaire** permettant la rétention des cellules au sein de la matrice, est nécessaire pour certaines applications et notamment dans le cadre de l'IT des tissus minéralisés (os, dentine) et permet d'orienter ou de maintenir le phénotype cellulaire.
- La **perméabilité** est une propriété importante dans le design d'un biomatériau car elle permet la diffusion des différentes molécules nutritionnelles et permet de contrôler le gradient en oxygène.
- La **capacité à être stérilisable** pour des applications cliniques chez l'homme. Il est crucial de pouvoir stériliser de façon efficace, et que cette stérilisation soit facile à mettre en œuvre sans risque de dégradation du biomatériau, tout en maintenant une bonne stabilité au stockage.

La mise au point des biomatériaux a conduit à la variation de nombreux paramètres dont les plus importants sont la nature du matériau et sa mise en forme.

Les matériaux utilisés pour la régénération en odonto-stomatologie s'étendent des matériaux minéraux (β -TCP, hydroxyapatite) aux polymères naturels (protéines, polysaccharides) et synthétiques (poly éthylène glycol) en passant par les métaux (titane).

De même que le choix du matériau est important, sa mise en forme est tout aussi primordiale. En effet, en fonction de la structure développée (granules, ciments, hydrogels, mousses, membranes...), les propriétés varient.

Ces propriétés sont essentielles en IT car les « scaffolds » bioactifs servent de maintien aux cellules et aux interactions cellulaires afin de favoriser la production de nouvelles matrices extra cellulaires (MEC), support structurel au tissu nouvellement généré.

Ces MEC sont principalement constituées de protéines (élastine), de glycoprotéines (collagène, fibronectine, etc...), de glycoaminoglycanes, de protéoaminoglycanes et dans le cas des matrices minéralisées (os, émail) des sels minéraux (hydroxyapatite et phosphate de calcium). L'élaboration d'un échafaudage capable de mimer les propriétés et fonctions physiologiques des MEC naturelles est nécessaire pour la stimulation des

Emdogain[®], made of enamel matrix derivatives (EMD), is commercialized and commonly used in periodontal practice. Nevertheless, its use is widely questioned due its component (derived from developing pig teeth) but also to its efficiency.

REGENERATIVE BIOMATERIALS

Biomaterials play a key role in the various developing regeneration strategies. Indeed, they must ensure the preservation of cells and growth factors on the site to regenerate during the time required, but they must also protect cells and make sure they are properly delivered. To this end, they must meet several criteria:

- **Biocompatibility** is essential to limit inflammatory and immunogenic reactions.
- **Biodegradability** is important in a lot of applications and particularly in those requiring the replacement of biomaterial by neofomed tissue, thus allowing to limit chronic inflammatory reactions.
- **Cell adhesion** enables cells to remain within the matrix and is necessary in several applications, particularly in TE of mineralized tissues (bone, dentin) and allows to adjust or to preserve the cellular phenotype.
- **Permeability** is an important property in the design of biomaterials since it enables the distribution of the various nutritional molecules and allows to control the oxygen gradient.
- **Necessary sterilization** for clinical applications in humans. Efficient sterilization is a crucial factor. It must be easy to perform with no damage risk for biomaterials, while maintaining proper stability during storage.

The development of biomaterials entailed the variation of many parameters, the most important of which are the nature of the material and its shaping.

Materials used for regeneration in Odonto-stomatology include mineral materials (β -TCP, hydroxyapatite), natural polymers (proteins, polysaccharides), synthetic materials (polyethylene glycol) and also metals (titanium).

If the choice of the material is important, shaping is also a key element. Indeed, properties may vary according to the material structure (granules, cements, hydrogels, foams, membranes...).

These properties are essential in TE because bioactive scaffolds are used to preserve cells and cell interactions in order to stimulate the production of new extracellular matrices (ECM), structural support to recently formed tissue.

ECMs are mainly made of proteins (elastin), glycoproteins (collagen, fibronectin, etc...), glycoaminoglycanes, proteoaminoglycanes and in the case of mineralized matrices (bone, enamel) mineral salts (hydroxyapatite and calcium phosphate). The preparation of a scaffold capable of reproducing the properties and the physiological functions of natural ECMs is necessary to stimulate cell capacities both in terms of proliferation

capacités cellulaires tant en terme de prolifération que de différenciation mais aussi pour le maintien de la capacité des cellules à produire les constituants tissulaires.

Le fer de lance des biomatériaux est représenté par les matériaux « durs », dérivés phosphocalciques (α -TCP, β -TCP, hydroxyapatite, ciments phosphocalciques, céramiques) pour la régénération des tissus osseux. Les phosphates de calcium, pour l'IT osseuse, doivent répondre à de nombreux critères. L'ostéoconduction (capacité du matériau à permettre l'adhésion, la migration des cellules, le développement d'un réseau vasculaire et le dépôt de tissus osseux), la macroporosité interconnectée (pour permettre l'invasion du matériau par les cellules et permettre une néo-vascularisation), la cinétique de dégradation/résorption (en adéquation avec l'apposition osseuse) et l'absence de toxicité immédiate et locale (due aux échanges ioniques trop importants) sont les critères primordiaux qui doivent être pris en compte en plus des critères inhérents à tout biomatériau. Le développement des biomatériaux phosphocalciques a abouti à de nombreux produits d'application clinique comme par exemple : MBCP+™ Granules de chez Biomatlante pour la ROG (régénération osseuse guidée) dans le cadre du traitement de lésions parodontales mais aussi naturels avec les xéno greffes et les allogreffes dans le cadre de greffes d'apposition ou pré-implantaire.

Les biomatériaux « mous » sont apparus plus récemment afin de répondre aux besoins de la MR des tissus non minéralisés. Ces biomatériaux représentent un vaste domaine tant par la variabilité de leurs matériaux constitutifs que par leurs techniques de mise en forme. Ils sont obtenus à partir de polymères (naturels ou synthétiques), qui permettent le contrôle des propriétés en terme de dégradabilité, d'adhésion cellulaire, de viscoélasticité ou encore de propriétés mécaniques.

L'avènement de ces nouveaux biomatériaux a permis d'étendre les champs d'application de l'IT à l'ensemble des tissus du corps. Leur capacité à être modulés en une large variété de structures (hydrogels, films, éponges ou encore particules) a suscité de nouvelles attentes.

Parmi les premières structures à avoir été développées figurent les fibres et les membranes qui peuvent être soit naturelles (membrane de collagène de porc) soit à base de polymères. Ces derniers peuvent également être divisés en 2 catégories : naturelle (collagène) et synthétique (PLA, PGLA). Les membranes ont fait l'objet de nombreuses études tant in vitro qu'in vivo pour des applications cliniques dans les domaines cutané, vasculaire ou encore cardiaque. En odonto-stomatologie, les membranes sont très largement utilisées en RTG et ROG (régénération tissulaire guidée et régénération osseuse guidée). Pour des applications en régénération osseuse, la membrane est utilisée comme barrière physique pour prévenir la perte de matériau, empêcher les fibroblastes de pénétrer dans le défaut osseux et donner aux cellules osseuses le temps nécessaire à la régénération. Leurs rôles sont donc le maintien des volumes, accroître la sécurité thérapeutique et optimiser la régénération tissulaire.

Depuis quelques années, des hydrogels mimant la MEC sont développés. Les hydrogels sont définis par Wichterle and Lim en 1960 comme des

and differentiation but also to preserve cell capacity to produce tissue components.

Hard materials, i.e phosphocalcic derivatives (α -TCP, β -TCP, hydroxyapatite, phosphocalcic cements, ceramics) are the leading materials in bone tissue regeneration. Calcium phosphates applied to bone TE must meet a lot of criteria. Osteoconduction (capacity of the material to allow cell adhesion and migration, development of a vascular network and bone tissue deposit), interconnected macroporosity (to allow the invasion of the material by cells and thus stimulate neo-vascularization), degradation/resorption kinetics (in adequacy with bone apposition) and lack of immediate and local toxicity (due to excessive ionic exchanges) are the essential criteria that need to be taken into account in addition to criteria inherent to any biomaterial. The development of phosphocalcic biomaterials has resulted in many products designed for clinical application such as for example: MBCP+™ Granules by Biomatlante for GBR (guided bone regeneration) in the treatment of periodontal lesions but also natural with xenografts and allografts in the field of apposition or pre-implant grafting.

Soft biomaterials appeared more recently to meet the needs of RM for non mineralized tissues. These biomaterials are part of a wide field due to the variability of their components and to the techniques of shaping. They are made of polymers (natural or synthetic), which allow to control properties related to degradability, cell adhesion, viscoelasticity and mechanical properties.

The appearance of these new biomaterials allowed to broaden TE fields of application to all body tissues. Their capacity to be adapted in a wide variety of structures (hydrogels, films, sponges or particles) aroused new expectations.

Fibers and membranes, either natural (porcine collagen membrane) or made of polymers, have been developed first. The latter can be divided into two categories: natural (collagen) and synthetic (PLA, PGLA). Membranes were analyzed in many in vitro and in vivo studies for clinical applications in cutaneous, vascular and cardiac fields. In odontology-stomatology, membranes are widely used in GTR and GBR (guided tissue regeneration and guided bone regeneration). In bone regeneration, membranes are used as a physical barrier to prevent the loss of material, to prevent fibroblasts from penetrating into the bone defect and to provide enough time for bone cells to regenerate. So they preserve volumes, increase therapeutic safety and optimize tissue regeneration.

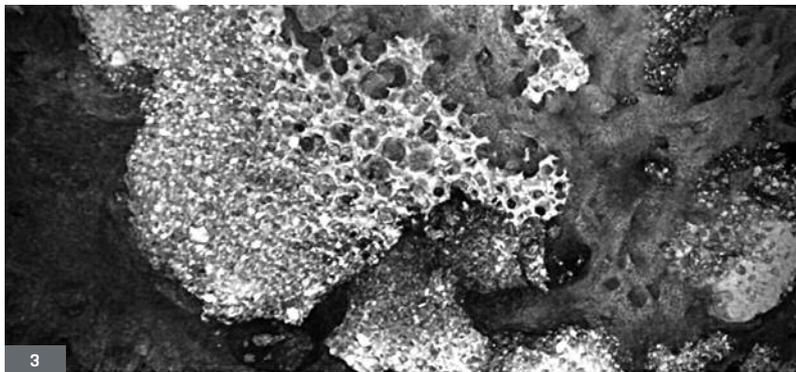
For a few years, hydrogels have been developed as extracellular matrix mimicks. Hydrogels were described by Wichterle and Lim in 1960 as 3D structures capable

structures 3D capables de retenir une grande quantité d'eau tout en conservant leur intégrité physique. Ces matériaux récents sont au centre des intérêts dans les laboratoires de recherche avec des domaines d'application en MR du cartilage, cœur ou encore du colon (Moussa et coll., 2017) et les films en MR cardiaque ou cutanée. En odontostomatologie, les hydrogels font l'objet d'études comme membrane ou encore comme patch gingival (Al-Hezaimi et coll., 2010) mais également pour la régénération pulpaire.

• **Mousses d'hydrogel injectable.** Les hydrogels ont démontré tout leur intérêt et représentent un réel espoir pour le contrôle du devenir cellulaire. En conséquence, les hydrogels présentant une topographie et des propriétés mécaniques contrôlées mais aussi capable de mettre à disposition et de libérer des molécules d'intérêt (morphogènes ou médicaments) représentent le futur des biomatériaux. Malheureusement, les hydrogels injectables possèdent généralement des propriétés mécaniques insuffisantes. D'un autre côté, les hydrogels macroporeux, ont démontré un intérêt pour le contrôle de la bioactivité et pour le maintien des propriétés mécaniques. Toutefois, leur utilisation nécessite souvent une intervention chirurgicale plus invasive. À la croisée de ces deux stratégies, il est apparu évident que les mousses d'hydrogel injectable représentent l'avenir en combinant les avantages des deux approches.

Ces matériaux polymères présentent un avantage majeur. Récemment, il a été démontré tout leur potentiel d'adaptabilité en pouvant les associer avec les matériaux « durs » afin de pouvoir cumuler les bénéfices (composite et mousse). De plus, ils peuvent également être associés avec des facteurs de croissance (BMP ou autres peptides) et pouvoir ainsi contrôler leur libération apportant aux structures un effet rémanent.

Les matériaux hybrides sont des composés constitués de phosphates de calcium mélangés avec un hydrogel (fig. 3).



of retaining large quantities of water while keeping their physical integrity. These recent materials are currently the focus topic in research laboratories with fields of application in RM of cartilage, heart and intestines (Moussa et al., 2017) and films in cardiac or cutaneous RM. In odontology and stomatology, hydrogels are studied as membranes or gingival patches (Al-Hezaimi et al., 2010) and also for pulp regeneration.

• **Injectable hydrogel foams.** *Hydrogels have proved their efficacy and are a real hope in the control of cell future. As a consequence, hydrogels with controlled topography and mechanical properties but also able to provide and to release relevant molecules (morphogens or medicine) are definitely the future of biomaterials. Unfortunately, injectable hydrogels generally have poor mechanical properties. On the other hand, macroporous hydrogels turned out to be useful in the control of bioactivity and in the preservation of mechanical properties. However, their use often requires a more invasive surgical procedure. Standing at the crossroads of these two approaches, it seems obvious that injectable hydrogel foams will be key materials since they combine the advantages of both approaches. These polymer materials have a major advantage. Their great adaptability was recently highlighted when associated to hard materials – which allowed to benefit from all the advantages (composite and foam). Besides, they can also be associated with growth factors (BMP or other peptides); in this case, they can control their own release and thus provide structures a lasting action. Hybrid materials are components made of calcium phosphates mixed with a hydrogel (fig. 3).*

Fig. 3. Image de tomographie à haute résolution d'une mousse de ciment implantée pendant 6 semaines dans l'épiphyse distale d'un fémur de lapin.

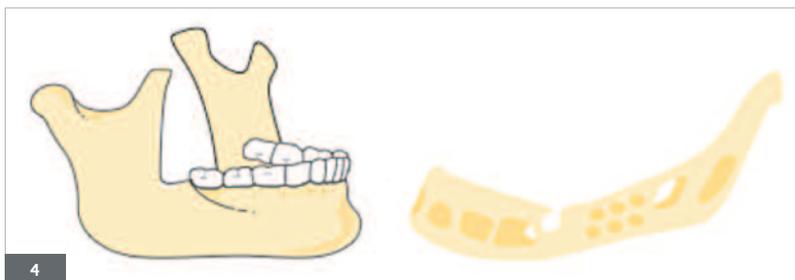
Fig. 3. High-resolution computed tomography of a cement foam implanted during 6 weeks in a rabbit's distal femoral epiphysis.

L'objectif est de bénéficier des avantages de chaque constituant, pour une application ciblée. Dans le cadre de la régénération parodontale par exemple, la synergie de 2 propriétés de 2 matériaux différents ont été associées, à savoir : l'ostéoconduction des phosphates de calcium et les propriétés de membrane d'un hydrogel peu résorbable.

The purpose is to use the assets of each component for a targeted application. In periodontal regeneration for example, the synergy of two properties in two different materials were associated, namely: osteoconduction of calcium phosphates and membrane properties of a poorly resorbable hydrogel.

Récemment, de nouvelles formulations de suspensions polymère/phosphates de calcium sont apparues afin de réaliser des substituts osseux injectables et macroporeux. L'IT osseuse répond à des critères spécifiques et nécessite donc le développement de matériaux particuliers. Notamment, la macroporosité est essentielle pour l'ostéoconduction. Des mousses injectables hydrogel/ciment en phosphates de calcium sont en cours de développement (Zhang et coll., 2016).

Dans un objectif de médecine personnalisée, le 3D printing permettra la préparation de matériaux de substitution osseuse sur mesure (Plaud 2015). Dans le cas où la thérapie cellulaire assistée ne serait pas possible, le développement d'organoides en 3D printing serait une solution d'espoir (fig. 4). L'objectif ultime consiste à réaliser du 3D bioprinting dans lequel les cellules seront intégrées à ces reconstitutions tridimensionnelles personnalisées en terme de forme, architecture ou encore de porosité. Associé aux nouvelles technologies de CFAO (conception et fabrication assistées par ordinateur), le 3D bioprinting a pour objectif de pouvoir construire des pièces anatomiques personnalisées parfaitement adaptées aux défauts cliniques et ainsi pouvoir appliquer les principes de la MR à la reconstruction des pertes de substances consécutives à des traumatismes (accidents de la voie publiques, agressions...) ou des traitements chirurgicaux (mandibulectomie).



New formulations of polymer/calcium phosphate suspensions were recently developed to make macroporous injectable bone substitutes. Bone TE must meet specific criteria and thus requires the development of specific materials. Macroporosity is particularly important for osteoconduction. Injectable hydrogel foam/calcium phosphates cement are currently being developed (Zhang et al., 2016).

In the framework of personalized medicine, 3D bioprinting will allow to prepare custom-made bone substitutes (Plaud,2015). When assisted cell therapy cannot be used, the development of organoids in 3D printing would be a hopeful option (fig. 4). The ultimate objective consists in developing 3D bioprinting techniques in which cells will be integrated into these personalized three-dimensional reconstructions in terms of shape, architecture and even porosity. Associated to the latest CAD-CAM technologies, 3D bioprinting aims at manufacturing personalized anatomical parts perfectly adapted to clinical defects and thus applying RM guidelines to reconstruct substance loss due to traumas (road traffic accidents, assaults) or to surgical treatments (mandibulectomy).

Fig. 4. Exemple de reconstitution d'une mandibule par 3D printing.

Fig. 4. Example of mandibular reconstruction with 3D printing.

CONCLUSION

La MR en odonto-stomatologie est un domaine en plein essor avec la mise au point de structures de plus en plus complexes visant à induire la régénération des tissus lésés. Les challenges actuels et de demain en odontostomatologie et plus généralement dans la sphère oro-faciale sont multiples et visent au développement de structures complexes sur mesure pour la réparation de lésions compliquées et défavorables comme les défauts osseux de grandes étendues et de façon plus ultime les lésions ischémiques caractérisées par une hypo-cellularisation et une hypo-vascularisation congénitale ou post-radique.

CONCLUSION

RM in odontology and stomatology is a rapidly expanding field with the development of more and more complex structures aiming at stimulating the regeneration of damaged tissues. Current and future challenges in dentistry and stomatology - and more generally in the orofacial sphere- are multiple and aim at the development of custom-made complex structures to repair complicated and unfavorable lesions such as extensive bone defects and ultimately ischemic lesions characterized by hypocellularization and congenital or radiation-induced hypovascularity.

Traduction : Marie Chabin

BIBLIOGRAPHIE

AL-HEZAIMI K., AL-ASKAR M., SELAMHE Z., FU J.H., ALSARRA I.A., WANG H.L. – Evaluation of Novel Adhesive Film Containing Ketorolac for Post-Surgery Pain Control: A Safety and Efficacy Study. *Journal of Periodontology* 2010;82(7):963-968.

BENOÎT R. – Les cellules souches. *Actual Odonto-Stomatol* 2014;1268:4-15.

HORST O.V., CHAVEZ M.G., JHEON A.H., DESAI T., KLEIN O.D. – Stem Cell and Biomaterials Research in Dental Tissue Engineering and Regeneration. *Dental Clinics of North America* 2012;56(3):495-520.

<http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/medecine-regenerative>.

ILIC D., DEVITO L., MIERE C., CODOGNOTTO S. – Human embryonic and induced pluripotent stem cells in clinical trials. *British Medical Bulletin* 2015; 116(1):19-27.

MATHIEU E., LAMIRAUT G., TOQUET C., LHOMMET P., REDERSTORFF E., SOURICE S., BITEAU K., HULIN P., FOREST V., WEISS P. ET AL. – Intramyocardial Delivery of Mesenchymal Stem Cell-Seeded Hydrogel Preserves Cardiac Function and Attenuates Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction. *PLoS ONE* 2012; 7(12):e51991.

MERCERON C., VINATIER C., CLOUET J., COLLIEC-JOUAULT S., WEISS P., GUICHEUX J. – Adipose-derived mesenchymal stem cells and biomaterials for cartilage tissue engineering. *Joint Bone Spine* 2008;75(6):672-674.

MOUSSA L., PATTAPPA G., DOIX B., BENSELAMA S.L., DEMARQUAY C., BENDERITTER M., SÉMONT A., TAMARAT R., GUICHEUX J., WEISS P. ET AL. – A biomaterial-assisted mesenchymal stromal cell therapy alleviates colonic radiation-induced damage. *Biomaterials* 2017;115:40-52.

PIPPENGER B.E., VENTURA M., PELTTARI K., FELICIANO S., JAQUIERY C., SCHERBERICH A., WALBOOMERS X.F., BARBERO A., MARTIN I. – Bone-forming capacity of adult human nasal chondrocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2015;19(6):1390-1399.

PLAUD A. – Custom made bone substitute engineered by rapid prototyping. 2015.

SHARPE P.T. – Dental mesenchymal stem cells. *Development* 2016;143(13):2273-2280.

STOCK U.A., VACANTI J.P. – Tissue Engineering: Current State and Prospects. *Annual Review of Medicine* 2001;52(1):443-451.

TRAPHAGEN S., YELICK P.C. – Reclaiming a natural beauty: whole-organ engineering with natural extracellular materials. *Regenerative Medicine* 2009;4(5):747-758.

TROUNSON A., MCDONALD C. – Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Cell Stem Cell* 2015;17(1):11-22.

ZHANG J., LIU W., GAUTHIER O., SOURICE S., PILET P., RETHORE G., KHAIROUN K., BOULER J.M., TANCRET F., WEISS P. – A simple and effective approach to prepare injectable macroporous calcium phosphate cement for bone repair: Syringe-foaming using a viscous hydrophilic polymeric solution. *Acta Biomaterialia* 2016;31:326-338.