

3

**Recherche, innovation
et progrès thérapeutiques
en Chirurgie maxillo-faciale**

RECHERCHE, INNOVATIONS ET PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES EN CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

Dr Georges Bettega, service de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale à l'hôpital A. Michallon, Grenoble

*Dr Arnaud Picard, service de Chirurgie maxillo-faciale et plastique à l'hôpital d'Enfants Armand Trousseau,
Université Pierre et Marie Curie, Paris*

Comme beaucoup de spécialités, la Chirurgie maxillo-faciale et la Stomatologie ont beaucoup évolué ces dernières décennies. Elles ont été un moteur très efficace en recherche appliquée, et on leur doit un grand nombre d'innovations technologiques auxquelles ont participé plusieurs équipes françaises.

Les secteurs de développement sont très variés : imagerie, navigation chirurgicale, robotique, endoscopie, conception de nouveaux outils, synthèse résorbable et tout récemment la très médiatique greffe du visage.

L'IMAGERIE

C'est sûrement un des domaines qui a le plus bénéficié des avancées technologiques en particulier grâce à la numérisation et aux systèmes d'acquisition rapide. L'imagerie en trois dimensions est devenue un standard [1] et elle a modifié les habitudes chirurgicales.

Modèle graphique

Cette troisième dimension est exploitée soit au travers de modèles virtuels sur un environnement graphique (écrans), soit à l'aide de modèles physiques le plus souvent stéréolithographiques [2].

L'environnement graphique a l'énorme avantage de multiplier les possibilités de planification sans altérer le modèle virtuel d'analyse (la reconstruction 3D). Il permet, en théorie, d'associer simulation osseuse et simulation des parties molles. Le support graphique est tout à fait adapté à une analyse quantitative précise (mensurations). Le coût principal est celui du temps d'utilisation du simulateur.

Par contre, il est presque impossible sur ce support graphique de définir avec précision l'articulé dentaire, ce qui en limite considérablement l'utilité en chirurgie orthognathique. En effet, l'appareillage orthodontique génère des artefacts radiologiques (notamment au scanner). Les modalités de segmentation sont compliquées et de l'information est perdue. Or c'est au niveau des arcades dentaires que la précision, en chirurgie orthognathique, est la plus importante. L'autre problème soulevé par ces modèles sur un environnement graphique

est que le transfert des données au bloc opératoire se limite le plus souvent à un simple affichage du résultat.

Modèle stéréolithographique

Ce dernier est intuitivement plus naturel pour le chirurgien. Il dispose d'un modèle concret, palpable, et personnalisé. Il est plus facile de discerner et de traiter les conflits structuraux (épaisseur d'os, orientation...) que sur un modèle virtuel. L'enseignement et l'apprentissage sont plus faciles. Ces modèles permettent en outre de préparer à l'avance les plaques d'ostéosynthèse ou les implants, ce qui contribue à réduire la durée opératoire. Mais ces modèles se prêtent mal à une analyse quantitative précise. Ils ne sont utilisables qu'une seule fois, il n'est pas possible d'intégrer à l'étude les modifications des parties molles. Et surtout les délais et les coûts de fabrication sont incompatibles avec une pratique clinique courante.

L'apport de l'imagerie

La diffusion de ces modèles, surtout graphiques, a contribué au développement des systèmes de planification 3D. Des céphalométries tridimensionnelles, plus ou moins abouties, ont été proposées [3, 4, 5]. Les applications en routine sont encore marginales mais leur mise en œuvre devrait s'étendre. Ce même support tridimensionnel a permis, à l'instar de l'orthopédie, de promouvoir la Conception assistée par ordinateur (CAO). Elle permet entre autres d'adapter des instruments ou des prothèses. Un exemple très concret est celui de la reconstruction mandibulaire à l'aide de distracteurs configurés à la morphologie du patient [6]. Cette CAO trouve un autre champ d'application en implantologie notamment pour la fabrication de guides chirurgicaux [7].

Dans le même esprit, certaines équipes combinent les données d'imagerie à des modèles mathématiques (éléments finis notamment) pour simuler l'effet de certaines interventions ou pour modéliser le comportement des parties molles de la face [8, 9].

LA NAVIGATION CHIRURGICALE ET LA ROBOTIQUE

Elle regroupe tous les outils d'assistance chirurgicale visant soit à simplifier, soit à optimiser une intervention. Il s'agit de transférer au bloc opératoire les données fournies par la planification (en particulier tridimensionnelle). Le principal problème est celui de la fusion des données pré et per-opératoires. La plupart des systèmes de navigation sont basés sur des données d'imagerie en particulier scanner, mais ils sont encore assez lourds et onéreux. La navigation proprement dite met en œuvre le plus souvent des localisateurs optiques en lumière infrarouge voire en lumière visible. Certains de ces systèmes sont utilisés en routine, en chirurgie orthognathique pour le remplacement condylien [10].

L'utilisation de robot reste encore très théorique bien qu'elle soit le sujet de nombreuses discussions [11]. La première application chirurgicale remonte à 1985, pourtant assez peu de cas ont été traités ainsi depuis. La complexité et le coût prohibitif de ces systèmes en limitent l'intérêt. Assez peu d'équipes en France ont investi ce domaine [12, 13], aucun cas dans la spécialité n'a encore bénéficié de cette technologie.

LES NOUVEAUX OUTILS

Dans ce domaine, la chirurgie cranio-maxillo-faciale est très active. L'étroitesse des champs opératoires, les particularités anatomiques font que la spécialité est un champ d'expérimentation très dynamique.

La piezochirurgie

C'est ainsi qu'ont été mis au point de nouveaux outils de découpe comme la piezochirurgie [14]. Elle permet une découpe osseuse précise tout en préservant les parties molles. Elle est particulièrement adaptée à la chirurgie pré-implantaire (élévation sous-sinusienne notamment) et à la chirurgie orthognathique.

Au prix de quelques adaptations, elle devrait pouvoir être employée en chirurgie cranio-faciale.

Le matériel résorbable

En matière d'ostéosynthèse, après l'ère du titane, le matériel résorbable fait l'objet de nombreuses études de biomécanique ou de tolérance [15]. Si l'intérêt en chirurgie pédiatrique est acquis, les bénéfices en traumatologie et en chirurgie orthognathique de l'adulte doivent être confirmés, compte tenu du surcoût.

La distraction osseuse

Les recherches autour de l'os (ostéogenèse et les substituts osseux) sont une constante de la spécialité. Elles se sont cristallisées ces dernières années autour de la distraction osseuse. Cette technique d'allongement osseux a révolutionné le traitement de certaines malformations (syndromes latéraux entre autres).

Les inconvénients des premiers systèmes externes (cicatrices, inconfort social...) ont été balayés par les distracteurs endobuccaux [16]. De grandes pertes de substance osseuse ou mixte (comme dans les traumatismes balistiques) peuvent maintenant être traités par cette technique [6].

Les substituts osseux et les facteurs de croissance

Les substituts osseux et les facteurs de croissance sont également en cours d'évaluation. Les études expérimentales rapportent un nombre croissant de cytokines impliquées dans la régulation du remodelage osseux (Transforming Growth Factor, Bone Morphogenetic Proteins, Insulin-like Growth Factor, Fibroblast Growth Factor) [17].

Ils devraient à terme ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques. Certaines, comme les concentrés plaquettaires autologues, sont déjà en œuvre [18].

La chirurgie mini-invasive

Cette dernière a aussi contribué à la conception de nouveaux outils. Cette technique est tout à fait adaptée à la face et l'endoscopie y est utilisée depuis longtemps. Après l'exploration des articulations temporo-mandibulaires, la miniaturisation des endoscopes a permis d'étendre les indications. Il est désormais possible de diagnostiquer et de traiter les pathologies salivaires et lacrymales de façon très efficace et beaucoup plus conservatrice.

La sialendoscopie est devenue la référence [19]. L'endoscopie a également été utilisée en traumatologie faciale [20], en chirurgie reconstructrice pour limiter les séquelles de prélèvement des lambeaux [21], et en chirurgie esthétique.

LA RECHERCHE FONDAMENTALE

Le développement normal et pathologique de la sphère cranio-faciale est sans aucun doute le secteur de recherche fondamentale le plus actif dans la spécialité, impliquant plusieurs laboratoires de biologie cellulaire et moléculaire français de référence.

Les dix dernières années ont été marquées par un progrès immense dans la compréhension des mécanismes moléculaires, lié d'une part à l'explosion des manipulations génétiques chez l'animal et d'autre part, au développement des techniques d'isolement et de cultures cellulaires.

Concernant la morphogénèse cranio-faciale, il a été démontré à partir de chimère caille-poule que les cellules des crêtes neurales jouaient un rôle majeur dans le développement des composants mésenchymateux à l'origine du squelette cranio-facial, des muscles, de la composante musculieuse péri-vasculaire, le mésoderme étant pour sa part impliqué dans le développement des muscles masticateurs, des muscles oculaires, de l'os occipital et de l'endothélium du système vasculaire cranio-facial [22].

Le développement cranio-facial peut être séparé en 2 phases chevauchantes : la morphogénèse précoce correspond à la mise en place des patrons développementaux et la phase tardive correspond à l'histogénèse et la minéralisation. Les éléments impliqués dans le développement squelettique précoce ont été identifiés et hiérarchisés.

Si le squelette axial et appendiculaire est sous la dépendance du complexe *Hom/Hox*, le squelette cranio-facial est sous dépendance des gènes non *Hox*. Ces gènes sont dits « divergents », les plus étudiés actuellement sont les gènes *Msx* (Muscle segment homeobox gene) et *Dlx* (Distalless homeobox gene) [23]. Ces homéogènes ont d'abord été identifiés chez la drosophile, des mutations de ces gènes conduisant à des changements d'identités de segments.

Par la suite, des membres de cette famille ont été identifiés dans toutes les espèces. Ils codent des protéines qui possèdent un domaine très conservé, dit homéodomaine.

Au niveau de la région cranio-faciale, les travaux rapportés ces dernières années ont souligné le rôle majeur des familles *Dlx* et *Msx* au cours du développement osseux et dentaire. L'annulation de *Msx1* chez la souris entraîne des perturbations morphologiques faciales graves (fentes palatines, hypoplasie maxillaire et mandibulaire).

Une mutation du gène *Msx2* est associée à la craniosynostose de Boston. De même, de graves atteintes du squelette craniofacial ont été rapportées chez les animaux mutés nuls *Dlx3* et *Dlx5*.

Contrairement à une opinion répandue dans la littérature, les cellules des crêtes neurales elles-mêmes ne possèdent pas l'information nécessaire pour spécifier la forme et la position de chacun des os de la face.

Il a été démontré que les cellules des crêtes neurales exprimant les homéogènes non *Hox* avaient besoin d'information de la part de l'endoderme afin de déterminer l'organisation morphologique et spatiale du squelette facial et mandibulaire [24].

Les homéogènes jouent également un rôle important dans les étapes de morphogenèse tardive et sont impliqués dans les différentes voies de différenciation cellulaire, notamment dans l'ostéogenèse. Il a été démontré que le gène *Dlx5* était impliqué dans un processus de cascades génétiques incluant des facteurs de croissance tels les BMP 2, 4 et 7 (Bone Morphogenetic Protein) et les FGF (Fibroblast Growth Factor). [25]

Au cours de la morphogenèse tardive, la régulation de l'expression des protéines impliquées dans l'édification du squelette par les différentes cellules sécrétrices (ostéoblastes, chondroblastes, odontoblastes...) est un sujet de grand nombre de travaux. Chacune des cellules synthétise une série de protéines qui sont des marqueurs phénotypiques.

Diverses voies de régulation ont été rapportées: la voie systémique touchant l'ensemble des cellules d'un tissu minéralisé, la voie impliquant la vitamine D, des voies locales impliquant des facteurs de croissance et de différenciation comme les BMPs et des voies spécialisées comme la voie *cbfa1* pour les ostéoblastes. Les mécanismes spécifiques impliquant des effecteurs de l'histogénèse sont aujourd'hui inconnus.

Cependant, il a été démontré que l'expression des homéogènes jouant un rôle au stade de morphogenèse précoce perdurait au sein de différents types de cellules progénitrices participant à la formation des tissus minéralisés [26, 27]. Les travaux en cours doivent démontrer la participation des mêmes facteurs aux stades de morphogenèse précoce et de morphorégulation tardive.

CONCLUSION

La recherche et les innovations en Chirurgie maxillo-faciale sont très fertiles et témoignent d'un dynamisme constant et d'une capacité à intégrer les nouvelles technologies. Elles se traduisent par le dépôt de nombreux brevets par des praticiens à l'INPI (Institut national de propriété industrielle). Elles signent également une volonté d'interdisciplinarité dont l'exemple le plus récent est la première greffe du visage [28].

Bibliographie

- 1- Bourjat P. L'imagerie utile en Chirurgie maxillo-faciale : avantages et inconvénients des modalités d'examen (1^{re} partie). *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2006 ; 107(2) : 86-92.
- 2- D'Hauthuille C, Taha F, Devauchelle B, Testelin S. Comparison of two computer-assisted surgery techniques to guide a mandibular distraction osteogenesis procedure. Technical note. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 34(2) : 197-201.
- 3- Treil J, Faure J, Braga J, Casteigt J, Borianne P. Imagerie et céphalométrie tridimensionnelles des asymétries cranio-faciales. *Orthod Fr* 2002 ; 73(2) : 179-97.
- 4- Faure J, Treil J, Borianne P, Casteigt J, Baron P. Céphalométrie tridimensionnelle en orthopédie dento-faciale. Les possibilités actuelles du logiciel Cépha 3DT. *Orthod Fr* 2002 ; 73(1) : 19-37.
- 5- Bettega G, Payan Y, Mollard B, Boyer A, Raphael B, Lavalée S. A simulator for maxillofacial surgery integrating 3D cephalometry and orthodontia. *Comput Aided Surg* 2000 ; 5(3) : 156-65.
- 6- Labbe D, Nicolas J, Kaluzinski E, Soubeyrand E, Sabin P, Compere JF, Benateau H. Gunshot wounds : reconstruction of the lower face by osteogenic distraction. *Plast Reconstr Surg* 2005 ; 116(6) : 1596-603.
- 7- Fortin T, Champleboux G, Lormee J, Coudert JL. Precise dental implant placement in bone using surgical guides in conjunction with medical imaging techniques. *J Oral Implantol* 2000 ; 26(4) : 300-3.
- 8- Luboz V, Ambard D, Swider P, Boutault F, Payan Y. Computer assisted planning and orbital surgery : patient-related prediction of osteotomy size in proptosis reduction. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2005 ; 20(9) : 900-5.
- 9- Payan Y, Chabanas M, Pelorson X, Vilain C, Levy P, Luboz V, Perrier P. Biomechanical models to simulate consequences of maxillofacial surgery. *C R Biol* 2002 ; 325(4) : 407-17.
- 10- Bettega G, Cinquin P, Lebeau J, Raphael B. Computer-assisted orthognathic surgery : clinical evaluation of a mandibular condyle repositioning system. *J Oral Maxillofac Surg* 2002 ; 60(1) : 27-34 ; discussion 34-5.
- 11- Korb W, Marmulla R, Raczowsky J, Muhling J, Hassfeld S. Robots in the operating theatre — chances and challenges. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004 ; 33(8) : 721-32.
- 12- Schneider O, Troccaz J. A six-degree-of-freedom passive arm with dynamic constraints (PADyC) for cardiac surgery application : preliminary experiments. *Comput Aided Surg* 2001 ; 6(6) : 340-51.
- 13- Taha F, Gravez P, d'Hauthuille C, Bonneau E, Devauchelle B. Surgicobot : surgical gesture assistance COBOT for maxillofacial interventions. *J Craniomaxillofac Surg* 2004 ; 32(suppl 1) : 83.
- 14- Béziat JL, Nimeskern N, Geha H, Gleizal A. The piezoelectric osteotomy : a new technique for bone section. Interest in maxillofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2004 ; 32(suppl 1) : 83.

- 15- Bouletreau P, Jurdic P, Mazzorana M, Breton P, Freidel M. Évaluation des réactions tissulaires locales à l'implantation de matériel d'ostéosynthèse résorbable en Chirurgie maxillo-faciale. Essai prospectif randomisé de stratégie thérapeutique. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2005 ; 106(5) : 316-20.
- 16- Diner PA, Kollar EM, Martinez H, Vazquez MP. Intraoral distraction for mandibular lengthening : a technical innovation. *J Craniomaxillofac Surg* 1996 ; 24(2) : 92-5.
- 17- Bouletreau P, Longaker MT. Biologie moléculaire de la distraction osseuse. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004 ; 105(1) : 23-5.
- 18- Bettega G, Brun JP, Cracowski JL, Verain A, Raphael B. Utilisation de concentrés plaquettaires autologues dans la reconstruction pré-implantaire des maxillaires. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2005 ; 106(3) : 189-91.
- 19- Chossegras C, Guyot L, Richard O, Barki G, Marchal F. A technical improvement in sialendoscopy to enter the salivary ducts. *Laryngoscope* 2006 ; 116(5) : 842-4.
- 20- Meningaud JP, Rigolet A, Ernenwein D, Bertolus C, Pitak Arnnop P, Bertrand JC. La voie d'abord rétro-caronculaire assistée par endoscopie pour le traitement des fractures de la paroi interne de l'orbite : étude préliminaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2005 ; 106(4) : 205-9.
- 21- Dakpe S, Carton S, d'Hautuille C, Testelin S, Devauchelle B. Prélèvement d'un lambeau de serratus sous contrôle endoscopique. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2005 ; 106(4 Suppl) : 1S4.
- 22- Creuzet S, Couly G, Le Douarin NM. Patterning the neural crest derivatives during development of the vertebrate head : insights from avian studies. *J Anat* 2005 ; 207(5) : 447-59. Review.
- 23- Blin-Wakkach C, Lezot F, Ghouli-Mazgar S, Hotton D, Monteiro S, Teillaud C, Pibouin L, Orestes-Cardoso S, Papagerakis P, Macdougall M, Robert B, Berdal A.
Endogenous *Msx1* antisense transcript : in vivo and in vitro evidences, structure, and potential involvement in skeleton development in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 19 ; 98(13) : 7336-41.
- 24- Couly G, Creuzet S, Bennaceur S, Vincent C, Le Douarin NM.
Interactions between Hox-negative cephalic neural crest cells and the foregut endoderm in patterning the facial skeleton in the vertebrate head. *Development*. 2002 ; 129(4) : 1061-73.
- 25- Holleville N, Quilhac A, Bontoux M, Monsoro-Burq AH.
BMP signals regulate *Dlx5* during early avian skull development. *Dev Biol* 2003 ; 257(1) : 177-89.
- 26- Berdal A, Lezot F, Pibouin L, Hotton D, Ghouli-Mazgar S, Teillaud C, Robert B, MacDougall M, Blin C. *Msx1* homeogene antisense mRNA in mouse dental and bone cells.
Connect Tissue Res 2002 ; 43 (2-3) : 148-52.
- 27- Wurtz T, Berdal A. Osteoblast precursors at different anatomic sites.
Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2003 ; 13(2-4) :147-61. Review.
- 28- Devauchelle B, Badet L, Lengele B et al. First Human face allograft : early report. » *The Lancet* 2006 ; 368(9531) : 203-9.

