

L'Aevo SystemTM utilise la thérapie par ultrasons pulsés de faible intensité (LIPUS) pour stimuler le remodelage de l'os alvéolaire et accélérer le mouvement orthodontique des dents.

Le mécanisme d'action de LIPUS sur le remodelage de l'os alvéolaire⁽¹⁻⁸⁾ consiste à stimuler les cellules ostéoblastes⁽⁹⁻¹⁴⁾ et ostéoclastes⁽¹⁵⁻²²⁾ de manière indépendante. Lorsque LIPUS est appliqué aux cellules osseuses, les stimuli mécaniques sont reçus par les récepteurs cellulaires tels que les intégrines⁽²³⁻²⁸⁾ et les GPCR (récepteurs couplés aux protéines G)⁽²⁹⁻³⁴⁾ pour activer différentes voies de signalisation dans les cellules. L'activation de ces récepteurs déclenche la cascade de signalisation cellulaire qui conduit le noyau de la cellule à augmenter l'expression des gènes⁽³⁵⁻⁴²⁾, ce qui entraîne à son tour une augmentation de l'expression des protéines⁽⁴³⁻⁴⁷⁾. Pour les ostéoclastes, elle augmente l'expression de la protéine RANKL (récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B ligand) pour accélérer la résorption osseuse⁽⁴⁸⁻⁵³⁾. Pour les ostéoblastes, il augmente les protéines de formation osseuse Runx2 (runt related transcription factor 2)^(39,54-56), OPG (osteoprotégrin)^(53,57-63), OCN (osteocalcin)^(42,64-66), et ALP (alkaline phosphatase)⁽⁶⁵⁻⁷³⁾.

Références :

1. Yang B, Wu Q, Zhang L, Guo Y, Gong P. Effect of Low-intensity Pulsed Ultrasound on the Mandibular Remodeling Following Inferior Alveolar Nerve Transection. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2017 Apr 20;39(2):215-24.
2. Alazzawi MMJ, Husein A, Alam MK, Hassan R, Shaari R, Azlina A, et al. Effect of low-level laser and low intensity pulsed ultrasound therapy on bone remodeling during orthodontic tooth movement in rats. *Prog Orthod*. 2018 Apr 16;19(1):10.
3. Lim K, Kim J, Seonwoo H, Park SH, Choung P-H, Chung JH. Effets in vitro de la stimulation par ultrasons pulsés de faible intensité sur la différenciation ostéogénique des cellules souches mésenchymateuses dérivées de l'os alvéolaire humain pour l'ingénierie tissulaire des dents. *BioMed Res Int*. 2013 ; 2013:269724.
4. Wang Y, Chai Z, Zhang Y, Deng F, Wang Z, Song J. Influence of low-intensity pulsed ultrasound on osteogenic tissue regeneration in a periodontal injury model : X-ray image alterations assessed by micro-computed tomography. *Ultrasonics*. 2014 Aug;54(6):1581-4.
5. *Raza H, Dederich D, Major PW, El-Bialy T. Effect of Low Intensity Pulsed Ultrasound on Orthodontically Induced Root Resorption Caused by Torque : A Prospective Double Blinded Controlled Clinical Trial. 2015. 74 p.
6. Kang KL, Kim E-C, Park JB, Heo JS, Choi Y. High-Frequency, Low-Intensity Pulsed Ultrasound Enhances Alveolar Bone Healing of Extraction Sockets in Rats : A Pilot Study. *Ultrasound Med Biol*. 2016 Feb;42(2):493-502.
7. Kasahara Y, Usumi-Fujita R, Hosomichi J, Kaneko S, Ishida Y, Shibutani N, et al. Low-intensity pulsed ultrasound reduces periodontal atrophy in occlusal hypofunctional teeth. *Angle Orthod*. 2017 Sep;87(5):709-16.
8. El-Bialy T, El-Shamy I, Graber TM. Repair of orthodontically induced root resorption by ultrasound in humans. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2004 Aug;126(2):186-93.

9. * Alhazmi KS, El-Bialy T, Afify AR, Merdad LA, Hassan AH. Les ultrasons améliorent le remodelage dentoalvéolaire dans un modèle orthodontique ex vivo, induit par l'ovariectomie et l'ostéoporose. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Sep;43(9):1963-74.
10. Ishihara Y, Ueki K, Sotobori M, Marukawa K, Moroi A. Bone regeneration by statin and low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in rabbit nasal bone. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* 2014 Apr;42(3):185-93.
11. Gu X-Q, Li Y-M, Guo J, Zhang L-H, Li D, Gai X-D. Effet des ultrasons pulsés de faible intensité sur la réparation de l'os parodontal des canines de Beagle. *Asian Pac J Trop Med.* 2014 Apr;7(4):325- 8.
12. Hsu S-K, Huang W-T, Liu B-S, Li S-M, Chen H-T, Chang C-J. Effets de la stimulation ultrasonore en champ proche sur la formation de nouvel os et l'ostéointégration des implants dentaires en titane in vitro et in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2011 Mar;37(3):403-16.
13. Hsu S, Kuo C-C, Whu SW, Lin C-H, Tsai C-L. The effect of ultrasound stimulation versus bioreactors on neocartilage formation in tissue engineering scaffolds seeded with human chondrocytes in vitro. *Biomol Eng.* 2006 Oct;23(5):259-64.
14. Chen S-H, Chiu C-Y, Yeh J-M, Wang S-H. Effet des ultrasons de faible intensité sur la croissance des ostéoblastes. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2007 ; 2007:5834-7.
15. Xie LK, Wangrangsimakul K, Suttapreyasri S, Cheung LK, Nuntanaranont T. A preliminary study of the effect of low intensity pulsed ultrasound on new bone formation during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jul;40(7):730-6.
16. Chan CW, Qin L, Lee KM, Zhang M, Cheng JCY, Leung KS. Low intensity pulsed ultrasound accelerated bone remodeling during consolidation stage of distraction osteogenesis. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2006 Feb;24(2):263-70.
17. Ding Y, Li G, Zhang X, Ao J, Liu W, Ma Q, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on bone formation during mandible distraction osteogenesis in a canine model--a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2009 Nov;67(11):2431-9.
18. *Feres MFN, Kucharski C, Diar-Bakirly S, El-Bialy T. Effet des ultrasons pulsés de faible intensité sur l'activité des ostéoclastes : An in vitro study. *Arch Oral Biol.* 2016 Oct ; 70:73-8.
19. Carina V, Costa V, Pagani S, De Luca A, Raimondi L, Bellavia D, et al. Inhibitory effects of low intensity pulsed ultrasound on osteoclastogenesis induced in vitro by breast cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 2018 Aug 20;37(1):197.
20. * Al-Daghreer S, Doschak M, Sloan AJ, Major PW, Heo G, Scurtescu C, Tsui YY, El-Bialy t. Effet des ultrasons pulsés de faible intensité sur la résorption radiculaire induite par l'orthodontie chez le chien beagle. *Ultrasound Med Biol.* 2014 Jun;40(6):1187-96.

21. Suzuki N, Hanmoto T, Yano S, Furusawa Y, Ikegame M, Tabuchi Y, et al. Les ultrasons pulsés de faible intensité induisent l'apoptose des ostéoclastes : Les écailles de poisson sont un modèle approprié pour l'analyse du métabolisme osseux par ultrasons. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2016 May ; 195:26- 31.
22. Hanmoto T, Tabuchi Y, Ikegame M, Kondo T, Kitamura K-I, Endo M, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on osteoclasts : Analysis with goldfish scales as a model of bone. *Biomed Res Tokyo Jpn*. 2017;38(1):71-7.
23. Watabe H, Furuhashi T, Tani-Ishii N, Mikuni-Takagaki Y. La mécanotransduction active les voies de signalisation $\alpha\beta 1$ intégrine et PI3K/Akt dans les ostéoblastes mandibulaires. *Exp Cell Res*. 2011 Nov 1;317(18):2642-9.
24. Zhou S, Schmelz A, Seufferlein T, Li Y, Zhao J, Bachem MG. Mécanismes moléculaires des ultrasons pulsés de faible intensité dans les fibroblastes de la peau humaine. *J Biol Chem*. 2004 Dec 24;279(52):54463-9.
25. Cheng K, Xia P, Lin Q, Shen S, Gao M, Ren S, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on integrin-FAK-PI3K/Akt mechanochemical transduction in rabbit osteoarthritis chondrocytes. *Ultrasound Med Biol*. 2014 Jul;40(7):1609-18.
26. Xia P, Ren S, Lin Q, Cheng K, Shen S, Gao M, et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound Affects Chondrocyte Extracellular Matrix Production via an Integrin-Mediated p38 MAPK Signaling Pathway. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Jun;41(6):1690-700.
27. Whitney NP, Lamb AC, Louw TM, Subramanian A. Integrin-mediated mechanotransduction pathway of low-intensity continuous ultrasound in human chondrocytes. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Oct;38(10):1734-43.
28. Xia P, Wang X, Qu Y, Lin Q, Cheng K, Gao M, et al. TGF- $\beta 1$ -induced chondrogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells is promoted by low-intensity pulsed ultrasound through the integrin-mTOR signaling pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Dec 13;8(1):281.
29. Matsumoto K, Shimo T, Kurio N, Okui T, Ibaragi S, Kunisada Y, et al. La stimulation par ultrasons pulsés de faible intensité favorise la différenciation des ostéoblastes par le biais de la signalisation hedgehog. *J Cell Biochem*. 2018 Jun;119(6):4352-60.
30. Padilla F, Puts R, Vico L, Raum K. Stimulation de la réparation osseuse par les ultrasons : une revue des effets mécaniques possibles. *Ultrasonics*. 2014 Jul;54(5):1125-45.
31. Mahoney CM, Morgan MR, Harrison A, Humphries MJ, Bass MD. Therapeutic ultrasound bypass canonical syndecan-4 signaling to activate rac1. *J Biol Chem*. 2009 Mar 27;284(13):8898-909.
32. Hou C-H, Tan T-W, Tang C-H. La protéine kinase activée par l'AMP est impliquée dans l'expression de COX-2 en réponse aux ultrasons dans les ostéoblastes cultivés. *Cell Signal*. 2008 May;20(5):978-88.
33. * Kaur H, Siraki AG, Uludağ H, Dederich DN, Flood P, El-Bialy T. Role of Reactive Oxygen Species during Low-Intensity Pulsed Ultrasound Application in MC-3 T3 E1 Pre-osteoblast Cell Culture. *Ultrasound Med Biol*. 2017 Nov;43(11):2699-712.

34. * Kaur H, Siraki AG, Sharma M, Uludağ H, Dederich DN, Flood P, et al. Les espèces réactives de l'oxygène médient l'activation de la protéine kinase activée par les ultrasons thérapeutiques dans les chondrocytes C28/I2. *Ultrasound Med Biol.* 2018 Jul 21 ;
35. Li JK, Chang WH, Lin JC, Ruaan RC, Liu HC, Sun JS. Cytokine release from osteoblasts in response to ultrasound stimulation. *Biomaterials.* 2003 Jun;24(13):2379-85.
36. Ebisawa K, Hata K, Okada K, Kimata K, Ueda M, Torii S, et al. Ultrasound Enhances Transforming Growth Factor β -Mediated Chondrocyte Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Eng.* 2004 May 1;10(5-6):921-9.
37. Fávaro-Pípi E, Bossini P, de Oliveira P, Ribeiro JU, Tim C, Parizotto NA, et al. Low-intensity pulsed ultrasound produced an increase of osteogenic genes expression during the process of bone healing in rats (ultrasons pulsés de faible intensité produisant une augmentation de l'expression des gènes ostéogéniques pendant le processus de cicatrisation osseuse chez les rats). *Ultrasound Med Biol.* 2010 Dec;36(12):2057-64.
38. Hou C-H, Hou S-M, Tang C-H. Les ultrasons augmentent l'expression de BMP-2 via les voies PI3K, Akt, c-Fos/c-Jun et AP-1 dans les ostéoblastes en culture. *J Cell Biochem.* 2009 Jan 1;106(1):7-15.
39. Akagi H, Nakanishi Y, Nakanishi K, Matsubara H, Hirose Y, Wang P-L, et al. Influence of Low- Intensity Pulsed Ultrasound Stimulation on Expression of Bone-Related Genes in Rat Bone Marrow Cells. *J Hard Tissue Biol.* 2016;25(1):1-5.
40. Sant'Anna EF, Leven RM, Viridi AS, Sumner DR. Effect of low intensity pulsed ultrasound and BMP- 2 on rat bone marrow stromal cell gene expression. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2005 May;23(3):646-52.
41. Kusuyama J, Nakamura T, Ohnishi T, Eiraku N, Noguchi K, Matsuguchi T. Low-Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) Promotes BMP9-Induced Osteogenesis and Suppresses Inflammatory Responses in Human Periodontal Ligament-Derived Stem Cells. *J Orthop Trauma.* 2017 Jul;31(7) : S4.
42. Hasegawa T, Miwa M, Sakai Y, Niikura T, Kurosaka M, Komori T. Osteogenic activity of human fracture haematoma-derived progenitor cells is stimulated by low-intensity pulsed ultrasound in vitro. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Feb;91(2):264-70.
43. Tsai W-C, Pang J-HS, Hsu C-C, Chu N-K, Lin M-S, Hu C-F. Ultrasound stimulation of types I and III collagen expression of tendon cell and upregulation of transforming growth factor beta. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2006 Jun;24(6):1310-6.
44. Yang Z, Ren L, Deng F, Wang Z, Song J. Low-intensity pulsed ultrasound induces osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells through activation of bone morphogenetic protein-smad signaling. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2014 May;33(5):865-73.
45. Wang F-S, Kuo Y-R, Wang C-J, Yang KD, Chang P-R, Huang Y-T, et al. Nitric oxide mediates ultrasound-induced hypoxia-inducible factor-1alpha activation and vascular endothelial growth factor-A expression in human osteoblasts. *Bone.* 2004 Jul;35(1):114-23.

46. Scheven B a. A, Shelton RM, Cooper PR, Walmsley AD, Smith AJ. Therapeutic ultrasound for dental tissue repair (ultrasons thérapeutiques pour la réparation des tissus dentaires). *Med Hypotheses*. 2009 Oct;73(4):591-3.
47. Scheven BA, Man J, Millard JL, Cooper PR, Lea SC, Walmsley AD, et al. VEGF and odontoblast- like cells : stimulation by low frequency ultrasound. *Arch Oral Biol*. 2009 Feb;54(2):185-91.
48. Chiu C-Y, Tsai T-L, Vanderby R, Bradica G, Lou S-L, Li W-J. Osteoblastogenesis of Mesenchymal Stem Cells in 3-D Culture Enhanced by Low-Intensity Pulsed Ultrasound through Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Jul;41(7):1842- 52.
49. Rego EB, Inubushi T, Miyauchi M, Kawazoe A, Tanaka E, Takata T, et al. La stimulation par ultrasons atténue la résorption radiculaire des molaires replantées chez le rat et altère la signalisation du facteur de nécrose tumorale- α in vitro. *J Periodontal Res*. 2011 Dec;46(6):648-54.
50. Bandow K, Nishikawa Y, Ohnishi T, Kakimoto K, Soejima K, Iwabuchi S, et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) induces RANKL, MCP-1, and MIP-1beta expression in osteoblasts through the angiotensin II type 1 receptor. *J Cell Physiol*. 2007 May;211(2):392-8.
51. Liu Z, Xu J, E L, Wang D. Ultrasound enhances the healing of orthodontically induced root resorption in rats. *Angle Orthod*. 2012 Jan;82(1):48-55.
52. * El-Bialy T, Lam B, Aldaghreer S, Sloan AJ. The effect of low intensity pulsed ultrasound in a 3D ex vivo orthodontic model (L'effet des ultrasons pulsés de faible intensité dans un modèle orthodontique ex vivo en 3D). *J Dent*. 2011 Oct;39(10):693-9.
53. Inubushi T, Tanaka E, Rego EB, Ohtani J, Kawazoe A, Tanne K, et al. La stimulation par ultrasons atténue la résorption de la racine dentaire induite par l'application d'une force expérimentale. *Bone*. 2013 Apr;53(2):497-506.
54. Takayama T, Suzuki N, Ikeda K, Shimada T, Suzuki A, Maeno M, et al. Les ultrasons pulsés de faible intensité stimulent la différenciation ostéogénique dans les cellules ROS 17/2.8. *Life Sci*. 2007 Feb 13;80(10):965-71.
55. Chen Y-J, Wang C-J, Yang KD, Chang P-R, Huang H-C, Huang Y-T, et al. Pertussis toxin-sensitive Galphai protein and ERK-dependent pathways mediate ultrasound promotion of osteogenic transcription in human osteoblasts. *FEBS Lett*. 2003 Nov 6;554(1-2):154-8.
56. Suzuki A, Takayama T, Suzuki N, Sato M, Fukuda T, Ito K. Daily low-intensity pulsed ultrasound- mediated osteogenic differentiation in rat osteoblasts. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2009 Feb;41(2):108-15.
57. Dalla-Bona DA, Tanaka E, Inubushi T, Oka H, Ohta A, Okada H, et al. Cementoblast response to low- and high-intensity ultrasound. *Arch Oral Biol*. 2008 Apr;53(4):318-23.
58. Borsje MA, Ren Y, de Haan-Visser HW, Kuijjer R. Comparaison des traitements par ultrasons pulsés de faible intensité et par champ électromagnétique pulsé sur l'expression de l'OPG et du RANKL dans les cellules ostéoblastes humaines. *Angle Orthod*. 2010 May;80(3):498-503.
59. Liu Z, Xu J, E L, Wang D. Ultrasound enhances the healing of orthodontically induced root resorption in rats. *Angle Orthod*. 2012 Jan;82(1):48-55.
60. Renno ACM, Fávaro-Pípi E, Fernandes K, Tim C, Ribeiro DA. Ultrasound therapy modulates osteocalcin expression during bone repair in rats. *Ultrasonics*. 2012 Jan;52(1):111-6.

61. Tanaka E, Kuroda S, Horiuchi S, Tabata A, El-Bialy T. Low-intensity pulsed ultrasound in dentofacial tissue engineering. *Ann Biomed Eng.* 2015 Apr;43(4):871-86.
62. * Al-Daghreer, Doschak M, Sloan AJ, Major PW, Heo G, Scurtescu C, Tsui YY, El-Bialy T. Long term effect of low intensity pulsed ultrasound on human tooth slice organ culture. *Archives of Oral Biology.* 2012 ; 57(6) : 760 - 768.
63. * Al-Daghreer, Doschak M, Sloan AJ, Major PW, Heo G, Scurtescu C, Tsui YY, El-Bialy T. Short term effect of low intensity pulsed ultrasound on an ex-vivo tooth culture. *Ultrasound Med Biol.* 2013 ; 39 (6) : 1066 - 1074.
64. Warden SJ, Favalaro JM, Bennell KL, McMeeken JM, Ng KW, Zajac JD, et al. Les ultrasons pulsés de faible intensité stimulent la formation d'os dans les cellules UMR-106. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Aug 24;286(3):443-50.
65. Leung KS, Cheung WH, Zhang C, Lee KM, Lo HK. Les ultrasons pulsés de faible intensité stimulent l'activité ostéogénique des cellules périostées humaines. *Clin Orthop.* 2004 Jan ;(418):253-9.
66. Harle J, Salih V, Knowles JC, Mayia F, Olsen I. Effects of therapeutic ultrasound on osteoblast gene expression. *J Mater Sci Mater Med.* 2001 Dec;12(10-12):1001-4.
67. * Mostafa NZ, Uludağ H, Dederich DN, Doschak MR, El-Bialy TH. Effets anabolisants des ultrasons pulsés de faible intensité sur les fibroblastes gingivaux humains. *Arch Oral Biol.* 2009 Aug;54(8):743-8.
68. Yang R-S, Lin W-L, Chen Y-Z, Tang C-H, Huang T-H, Lu B-Y, et al. Regulation by ultrasound treatment on the integrin expression and differentiation of osteoblasts. *Bone.* 2005 Feb;36(2):276- 83.
69. Angle SR, Sena K, Sumner DR, Virdi AS. Osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells by various intensities of low-intensity pulsed ultrasound (différenciation ostéogénique des cellules stromales de la moelle osseuse de rat par diverses intensités d'ultrasons pulsés de faible intensité). *Ultrasonics.* 2011 Apr;51(3):281-8.
70. Uddin SMZ, Qin Y-X. Amélioration de la différenciation et de la prolifération ostéogéniques des cellules souches mésenchymateuses humaines par une stimulation ultrasonore modifiée de faible intensité en microgravité simulée. *PloS One.* 2013;8(9):e73914.
71. Pomini KT, Andreo JC, Rodrigues A de C, de O Gonçalves JB, Daré LR, German IJS, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on bone regeneration : biochemical and radiologic analyses. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2014 Apr;33(4):713-7.
72. Sun JS, Hong RC, Chang WH, Chen LT, Lin FH, Liu HC. Effets in vitro de la stimulation par ultrasons de faible intensité sur les cellules osseuses. *J Biomed Mater Res.* 2001 Dec 5;57(3):449-56.
73. Unsworth J, Kaneez S, Harris S, Ridgway J, Fenwick S, Chenery D, et al. Les ultrasons pulsés de faible intensité améliorent la minéralisation dans les cellules préostéoblastes. *Ultrasound Med Biol.* 2007 Sep;33(9):1468-74.

* : L'étude a utilisé le système Aevo actuel ou un prototype.