

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
DE TLEMCEN SERVICE
D'ODONTOLOGIE CONSERVATRICE &
ENDODONTIE
Pr F. OUDGHIRI Chef de service d'OCE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD

FACULTE DE MEDECINE

Dr. B.BENZERDJEB - TLEMCEN



Conférences
de post graduation OCE
4^{ème} Année Résidanat
2025-2026

Ingénierie tissulaire et revitalisation pulpaire

Présentée par :

DR BENHAMMOU

Encadrée par :

Pr. ALLAL

Plan

1	INTRODUCTION.....	4
2	INGENIERIE TISSULAIRE ET ENDODONTIE (TISSUE ENGINEERING AND ENDODONTICS) :.....	4
2.1	DEFINITION ET PRINCIPE DE L'INGENIERIE TISSULAIRE (PRINCIPALE AND DEFINITION OF TISSUE ENGINEERING) :	4
2.2	LES OBJECTIFS DE L'INGENIERIE TISSULAIRE (THE OBJECTIVES OF TISSUE ENGINEERING) :	5
2.3	HISTORIQUE (HISTORICAL)	5
2.4	LES PARAMETRES OU VECTEURS IMPLIQUES (THE PARAMETERS OR VECTORS INVOLVED)	6
2.4.1	<i>Les cellules souches (the stem cells)</i>	6
2.4.1.1	Définitions	6
2.4.1.2	Caractéristiques	6
2.4.1.3	Les différents types de cellules souches	6
2.4.1.3.1	Les cellules souches dentaires.....	6
2.4.1.3.1.1	Les cellules souches pulpaire (DPSC).....	6
2.4.1.3.1.2	Les cellules souches identifiées dans la dent humaine à partir de dents temporaires exfoliées (SHED)..	7
2.4.1.3.1.3	Les cellules souches du desmodonte ou ligament parodontal (PDLSC)	8
2.4.1.3.1.4	Les cellules souches de la papille apicale (SCAP).....	8
2.4.1.3.1.5	Les cellules souches issues du follicule dentaire (DFSC)	9
2.4.2	<i>Les facteurs de croissance (growth factors)</i>	9
2.4.2.1	Définitions	9
2.4.2.2	Fonctions dans la réparation et la régénération pulpaire.....	10
2.4.2.3	Les différents types de facteurs de croissance impliqués	10
2.4.3	<i>Les matrices ou échafaudage « scaffolds »</i>	14
2.4.3.1	Cahier de charge pour l'utilisation de matrices.....	14
2.4.3.2	Les différents types ou modèles de scaffolds :	15
2.4.3.2.1	Les scaffolds biologiques.....	15
2.4.3.2.2	Les scaffolds synthétiques.....	17
2.5	APPLICATION DE L'INGENIERIE TISSULAIRE EN ODONTOLOGIE (APPLICATION OF TISSUE ENGINEERING IN DENTISTRY)	20
2.5.1	<i>Traitement par formation d'un pont dentinaire</i>	21
2.5.2	<i>Régénération partielle in situ de la pulpe</i>	22
2.5.3	<i>Thérapie par cellules souches</i>	24
2.5.3.1	Le protocole d'une transplantation autogène de cellules souches pulpaire dans une dent dépulpée.	24
2.5.3.1.1	Le débridement canalaire :.....	24
2.5.3.1.2	La transplantation intracanaire des cellules souches	25
2.5.4	<i>Implant pulpaire</i>	26
2.5.5	<i>Implantation d'une matrice</i>	26
2.5.6	<i>La thérapie génique</i>	27
2.5.7	<i>Des matrices injectables</i>	27
2.5.7.1	L'impression tridimensionnelle	28
2.5.7.2	Le positionnement idéal	28
3	LA REVASCULARISATION OU LA REVITALISATION PULPAIRE (REVASCLARIZATION OR PULP REVITALIZATION)	
	28	
3.1	DEFINITION.....	28
3.2	HISTORIQUE.....	28
3.3	PRINCIPE ET INTERET	29
3.4	LA TECHNIQUE OPERATOIRE CONVENTIONNEL (THE OPERATING TECHNIQUE).....	30
3.5	LIMITES ET PERSPECTIVES DE LA REVASCULARISATION :	32
3.6	NOUVELLES TECHNIQUES DE REVASCULARISATIONS/REGENERATION	33
3.6.1	<i>Membranes Platelet Riche Plasma PRP</i>	34

3.6.1.1	Définition.....	34
3.6.1.2	Protocole opératoire.....	34
3.6.1.3	Rôle du PRP.....	35
3.6.1.4	Avantage.....	35
3.6.1.5	Inconvénients	36
3.6.2	<i>Les membranes PRF (Platelet Rich Fibrin)</i>	36
3.6.2.1	Définition.....	36
3.6.2.2	Composition.....	36
3.6.2.3	Protocole opératoire	36
3.6.2.4	Rôle du PRF.....	37
3.6.2.5	Avantages	37
3.6.2.6	Inconvénients	37
3.7	REGENERATION OU REPARATION.....	38
4	CONCLUSION.....	39
5	BIBLIOGRAPHIE	39

1 Introduction

Les progrès de la biologie, associés à une meilleure compréhension des phénomènes inflammatoires et cicatriciels, ont remis au goût du jour des thérapeutiques anciennes dites de « maintien de la vitalité pulpaire ». L'objectif de ces thérapeutiques est de maintenir les propriétés biologiques naturelles de la pulpe et en l'occurrence ses propriétés cicatricielles. Toutefois, la destruction du tissu pulpaire par la nécrose ne permet pas toujours d'envisager le maintien des fonctions pulpaires. Dans cette situation, il semblerait intéressant à l'instar de ce que l'on peut retrouver dans d'autres domaines de la médecine de pouvoir régénérer ce tissu perdu.

Les espoirs fondés par l'ingénierie tissulaire donnent lieu à des efforts massifs de recherche dans toutes les disciplines médicales, y compris l'endodontie. L'ingénierie tissulaire appliquée à l'endodontie est très récente et semble vouée à un fort développement.

2 Ingénierie tissulaire et Endodontie (tissue engineering and endodontics) :

2.1 Définition et Principe de l'ingénierie tissulaire (principale and définition of tissue engineering) :

* L'ingénierie tissulaire ou le génie tissulaire est un domaine interdisciplinaire qui cherche à restaurer et à maintenir la fonction d'un tissu en appliquant les principes de la biologie et de l'ingénierie.

* Le principe est de développer des équivalents tissulaires en associant des cellules, un biomatériau et des facteurs biochimiques, de telle sorte que les cellules puissent proliférer et se différencier dans un environnement proche de leur environnement naturel. Il est nécessaire, au préalable, de collecter, d'isoler et d'amplifier les cellules à partir d'une biopsie du patient ou d'un donneur compatible.

2.2 Les objectifs de l'ingénierie tissulaire (the objectives of tissue engineering) :

* L'objectif de l'ingénierie tissulaire étant de recréer un tissu similaire sinon identique à l'original, la connaissance des mécanismes de régulation qui président au développement embryonnaire des tissus et organes est capitale.

* Dans ce contexte, **l'ingénierie du complexe pulpodentinaire** humain aura pour objectif de donner aux cellulesensemencées dans le biomatériau un environnement 3D qui permette la différenciation des cellules centrales en fibroblastes, des cellules périphériques en odontoblastes, et la colonisation de l'ensemble du tissu par les vaisseaux sanguins, les fibres nerveuses et les cellules immunocompétentes.

2.3 Historique (historical)

- **Dans les années 1980,** le chimiste Robert Langer et le chirurgien Joseph Vacanti émettaient l'hypothèse qu'il était possible de régénérer un tissu ou un organe en cultivant des cellules spécifiques sur un matériau biodégradable (Langer et Vacanti, 1995). C'est ainsi qu'est née l'ingénierie tissulaire. Cette approche interdisciplinaire de la médecine fait appel aux principes de l'ingénierie de la science du vivant et des effets biologiques (Skalak et Fox, 1998).

- **La première application d'ingénierie tissulaire** a été publiée en 1990 et démontrait la possibilité de régénérer un tissu cartilagineux en forme d'oreille humaine dans le dos d'une souris (Cao et al., 1997). Cette application très spectaculaire a réellement fait prendre conscience à la communauté scientifique de l'intérêt de cette nouvelle approche médicale. Depuis, le nombre d'applications d'ingénierie tissulaire n'a cessé de croître et celles-ci permettent aujourd'hui d'avoir une approche thérapeutique différente. La régénération de la peau pour les grands brûlés et la reconstruction d'os dans les cas de perte sévère sont des exemples de stratégies médicales qui sont dorénavant couramment utilisées en médecine.

2.4 Les paramètres ou vecteurs impliqués (the parameters or vectors involved)

2.4.1 Les cellules souches (the stem cells)

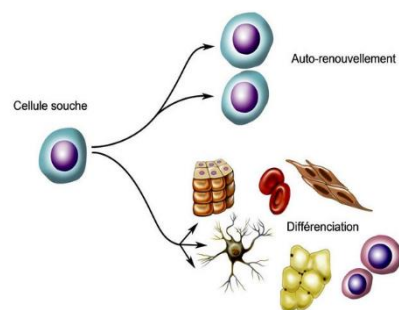
2.4.1.1 Définitions

* Une cellule souche est une cellule indifférenciée pouvant engendrer des cellules spécialisées par différenciation cellulaire et pouvant se maintenir par prolifération dans l'organisme tout en gardant le même patrimoine génétique.

2.4.1.2 Caractéristiques

* Grâce à des signaux, la cellule souche entre en mitose. Une des cellules filles va rester indifférenciée, c'est sa capacité d'auto-renouvellement. La seconde va entamer irréversiblement un phénomène de différenciation.

* Une cellule souche est capable de deux types de divisions cellulaires : une asymétrique avec la production d'un progéniteur plus différencié, et une symétrique qui produit une cellule souche.



2.4.1.3 Les différents types de cellules souches

* Les cellules souches existent durant toute la vie d'un individu, mais on peut distinguer les cellules souches embryonnaires et les cellules souches adultes.

2.4.1.3.1 Les cellules souches dentaires

2.4.1.3.1.1 Les cellules souches pulpaires (DPSC)

* Les premières études sur les cellules pulpaires datent des années 1980 ont mis en évidence que les odontoblastes synthétisant la dentine tertiaire dérivent de cellules mésenchymateuses indifférenciées.

* En 2000, Gronthos et coll. isolent de la pulpe de dents permanentes des cellules souches multipotentes capables de former du tissu minéralisé in vitro et in vivo, qu'ils appellent cellules souches de la pulpe dentaire ou Dental Pulp Stem Cells (DPSC).

- * Elles présentent de nombreuses similitudes avec les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse.
- * Selon le milieu inducteur, les DPSC en culture peuvent se différencier en odontoblastes, adipocytes et précurseurs neuronaux, mais aussi en myocytes et en chondrocytes.
- * Elles ont la capacité de générer un complexe dentino-pulpaire in vivo.
- * Ainsi, la situation la plus sûre pour des DPSC serait la pulpe elle-même, dans la zone centrale, notamment en périphérie des artérioles principales.
- * Les DPSC semblent résider dans la zone centrale de la pulpe d'une manière quiescente lorsqu'elles entrent en cycle grâce à des signaux, elles se divisent de manière asymétrique. (Fitzgerald et al., 1990)

2.4.1.3.1.2 Les cellules souches identifiées dans la dent humaine à partir de dents temporaires exfoliées (SHED)

- En 2003, Miura et coll. isolent une population distincte et hétérogène de cellules souches issues de pulpes de dents déciduales extraites (Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth SHED).
- * Les SHED ont quasiment le même potentiel de différenciation que les DPSC, mais leur taux de prolifération est deux fois plus élevé. Elles sont plus immatures que les DPSC et, par conséquent, ne peuvent former un complexe dentino-pulpaire.
- * Contrairement aux DPSC, les SHED ne se différencient pas en ostéoblastes capables de générer de l'os mais en cellules ostéoinductrices qui vont induire le recrutement de cellules osseuses déjà présentes chez l'hôte.

- Caractéristiques :

- * Les SHED ont une morphologie semblable aux cellules souches embryonnaires. Ce sont des cellules d'un aspect fusiforme, adhérentes, de même apparence que les fibroblastes.
- * Elles présentent un fort taux de prolifération. Il est plus élevé que dans les DPSC et les BMSC, ce qui laisse suggérer que les SHED sont une population de cellules souches multipotentes à un stade plus immature.

2.4.1.3.1.3 Les cellules souches du desmodonte ou ligament parodontal (PDLSC)

* Les cellules du ligament parodontal, ou PDLSC pour PerioDontal Ligament Stem Cells sont des cellules souches qui peuvent être prélevées à la surface des racines extraites. Le ligament parodontal est constamment sous l'effet des forces masticatoires, et ces cellules souches jouent un rôle endogène en maintenant un nombre cellulaire constant au sein de ce tissu.

* Des études antérieures ont montré que le ligament parodontal contenait des populations cellulaires capables de former soit du ciment (cémentoblastes), soit de l'os (ostéoblastes).

* La présence de ces différents types cellulaires suggère que le ligament parodontal contient des progéniteurs cellulaires qui maintiennent l'homéostasie tissulaire et assurent la régénération du parodonte. Les « niches » où sont principalement retrouvées les PDLSC semblent être périvasculaires et extravasculaires.

* Ces cellules sont ainsi capables de se différencier, in vitro, en ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes, selon les conditions de culture.

* Les PDLSC synthétisent un collagène de type I, très dense, qui est capable de se connecter avec le ciment nouvellement formé, pour simuler des fibres de Sharpey physiologiques, responsables d'un attachement fonctionnel entre le ciment et le ligament parodontal.

2.4.1.3.1.4 Les cellules souches de la papille apicale (SCAP)

* Les cellules souches de la papille apicale, ou SCAP : Stem Cells of Apical Papilla, sont des MSC qui se situent dans la région apicale de la racine des dents permanentes immatures. Le tissu appelé papille apicale est distinct de la pulpe dentaire. Il contient moins de cellules et de vaisseaux que celle-ci et en est séparé par une zone apicale riche en cellules.

* Les SCAP ont un rôle dans la formation continue des racines dentaires. En effet, elles semblent être la source des odontoblastes primaires, responsables de la formation de la dentine radiculaire, alors que les DPSC seraient plutôt la source d'odontoblastes de remplacement, qui forment la dentine tertiaire.

- * Ces cellules possèdent une capacité de différenciation odontogénique inférieure aux DPSC, ainsi qu'un potentiel de différenciation adipogénique in vitro.
- * Cependant, comme les DPSC, les SCAP sont capables de recréer un complexe dentino-pulpaire fonctionnel in vivo lorsqu'elles sont transplantées dans une matrice appropriée (hydroxyapatite/phosphate tricalcique).

2.4.1.3.1.5 Les cellules souches issues du follicule dentaire (DFSC)

- * Le follicule dentaire est un tissu qui entoure l'organe amélaire et la papille dentaire lors du développement du germe dentaire avant son éruption, il peut néanmoins persister tout au long de la vie de l'individu, dans le cas de dents incluses.
- * Ce tissu contient des cellules progénitrices, appelée DFSC pour Dental Follicle Stem Cells, qui forment le périodonte, le ciment, le ligament parodontal et l'os alvéolaire.
- * Elles sont issues des crêtes neurales et présentent donc un potentiel de différenciation similaire à celles-ci.
- * Ces précurseurs cellulaires ont pu être isolés à partir de follicules dentaires humains de dents de sagesse incluses ou à l'état de germe, avant la formation radiculaire.
- * Comme les autres cellules souches dentaires, ces cellules forment un petit nombre de colonies clonogéniques adhérentes après digestion enzymatique du tissu.
- * Les DFSC montrent une capacité de différenciation ostéogénique in vitro après induction. Après mise en contact avec différents éléments d'induction de différenciation, il a été observé que les DFSC peuvent se différencier in vitro, en neurones, ostéoblastes, adipocytes et autres types cellulaires.
- * Lorsque des DFSC sont transplantées in vivo, un tissu fibreux et rigide est obtenu. Il n'y a pas de formation de dentine, de ciment ou d'os, peut être en raison du faible nombre de cellules dans la culture de départ.

2.4.2 Les facteurs de croissance (growth factors)

2.4.2.1 Définitions

Les facteurs de croissance sont un ensemble de polypeptides situés dans la matrice extracellulaire. Ils ont un rôle essentiel dans le recrutement, la prolifération et la différenciation cellulaire grâce à leur liaison à des récepteurs spécifiques situés à la

surface des cellules cibles et à la cascade de signalisation cellulaire qui en résulte (Gong et al. 2016)

2.4.2.2 Fonctions dans la réparation et la régénération pulpaire

* Pour être efficaces, ces facteurs doivent posséder trois fonctions :

- Favoriser l'angiogenèse intrapulpaire
- Favoriser la migration des cellules souches dentaires endogènes
- Favoriser la minéralisation (Huang et al. 2013) via la différenciation des DPSC en odontoblastes responsables de la formation d'une néo-matrice minéralisée.

2.4.2.3 Les différents types de facteurs de croissance impliqués

* Différentes familles de facteurs de croissance sont impliquées dans les processus de réparation/régénération dentaires :

- La famille TGF : Transforming Growth Factors Béta :

* Elle est représentée par trois isoformes dans la dentine. Leurs effets sont variables et dépendent du type de cellules. L'isoforme majeure est le TGFβ1. Ce facteur de croissance multifonctionnel possède de multiples propriétés (Kim et al. 2012) :

o Prolifération cellulaire : il stimule la prolifération des fibroblastes, des ostéoblastes et des odontoblastes ainsi que celle des chondrocytes. Le TGFβ1 peut inhiber la prolifération cellulaire en fonction du contexte tissulaire et de l'étape de réparation tissulaire.

o Stimulation de l'angiogenèse : il peut agir directement en régulant la prolifération et l'activité protéolytique des cellules endothéliales, ou indirectement en interagissant avec d'autres cytokines qu'il potentialise ou inhibe comme le FGF ou le VEGF.

o Régulation de la réponse immunitaire : il est considéré à priori comme un puissant immunosuppresseur.

o Stimulation de la minéralisation : il favorise la différenciation cellulaire des DPSC en cellules « odontoblast-like » et stimule la minéralisation médiée par les DPSC. En association avec le Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2), son activité est potentialisée et assure une augmentation de la phosphatase alcaline, de l'expression de DSP et DMP-1 et de la formation de nodules minéralisés.

o Chimiotaxie : il possède un fort pouvoir sur les cellules favorisant ainsi leur migration in situ.

- La famille BMP : Bone Morphogenetic Protein

* Cette famille de facteurs de croissance comporte vingt formes différentes mais seules les BMP2, BMP4, BMP7 et BMP11 ont un rôle significatif dans la minéralisation (Kim et al 2012). Nous pouvons citer certaines de leurs propriétés:

• **BMP2** : peut induire la formation de dentine réparatrice et cette protéine peut favoriser l'induction de l'expression de la sialophosphoprotéine dentinaire, et augmenter ainsi l'activité de la phosphatase alcaline. Cependant, elle ne possède pas d'effet sur la prolifération cellulaire (Demarco et al. 2011).

• **BMP4** : pourrait aussi favoriser la différenciation et la prolifération des cellules souches dentaires en “odontoblast-like” (Gronthos et al. 2000).

* Il faut noter que le processus de régénération pulpaire implique non pas un seul mais une association de plusieurs de ces facteurs de croissance.

Facteurs de croissance	Signification	Fonctions principales
BMP-2	Bone morphogenetic protein 2	Impliqué dans la réparation tissulaire Stimulation de la différenciation des cellules pulpairees en odontoblastes Exprimé pendant la morphogénèse dentaire
BMP-4	Bone morphogenetic protein 4	Augmente la différenciation odontoblastique
BMP-7	Bone morphogenetic protein 7	Favorise la différenciation des DPSC en phénotype minéral
BMP-11	Bone morphogenetic protein 11	Impliqué dans la minéralisation, augmentation de l'expression de DSPP, DMP-1, phosphatase alcaline

TGF-b1	Facteur de croissance transformant 1	Contrôle la migration et la prolifération, Différenciation odontoblastique Synthèse de la MEC Rôle dans la réponse immunitaire
---------------	--------------------------------------	---

TGF-b2	Facteur de croissance transformant 2	Régule positivement la différenciation des DPSC en phénotype minéral
TGF-b3	Facteur transformant 3 de croissance	Impliqu processus de réparation tissulaire et la é dans le développement embryonnaire, le différenciation odontoblastique
IL-b1	Interleukine bêta 1	Rôle pro-inflammatoire
SDF-1	Alpha chimiokine	Facteur chimiotactique majeur des CSH, entraîne augmentation de la synthèse de collagène I
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes	Favorise l'angiogenèse et la chimiotaxie des cellules souches, agit en synergie avec les autres facteurs de croissance
PIGF	Facteur de croissance placentaire	Favorise l'angiogenèse Différenciation ostéogénique des cellules souches
TNF-a	Tumor Necrosis Factor	Différenciation des cellules pulpaires en odontoblastes via P38 (MAP Kinase)
EGF	Facteur de croissance épidermique	Réparation du complexe dentino-pulpaire Différenciation neuronique des DPSC et

		SCAP Induction de la migration, différenciation et prolifération cellulaire
FGF-2	Facteur de croissance des fibroblastes	Permet la prolifération tissulaire, migration cellulaire et la stimulation de l'angiogenèse
IGF	Facteur de croissance insulinique	Impliqué dans la formation de la matrice dentinaire Prolifération, différenciation cytologique, odontoblastique et améloblastique Activation de la MAP kinase
VEGF	Facteur de croissance des cellules endothéliales	Facteur angiogénique Induit la différenciation des cellules pulpaire en fibroblastes
NGF	Facteur de croissance neuronale	Permet la différenciation odontoblastique in vitro

Tableau montre les principaux facteurs de croissance et leurs rôles

- Les produits complexes extraits de dents animales : les « dérivés de la matrice amélaire » ou DMA :

* **Le DMA** désigne un complexe protéique issu de dents porcines, purifié et lyophilisé. Sa particularité est d'être enrichi en protéines matricielles de la famille des amélogénines.

* Parmi les DMA, l'Emdogain (Institut Straumann, Bâle, Suisse) est un produit actuellement commercialisé. Il est composé d'une poudre contenant des DMA lyophilisés et d'un hydrogel pour compléter sa formule.

- * Il possède diverses indications notamment dans la régénération parodontale, les défauts intra-osseux et les récessions gingivales.
- * Il est utilisé comme agent thérapeutique car il permet d'améliorer le processus de cicatrisation. (Glise et Borghetti 2009).

2.4.3 Les matrices ou échafaudage « scaffolds »

- * Le « scaffold » est une matrice tridimensionnelle conçue pour servir de support au développement tissulaire. Il doit permettre la migration, l'adhésion, la prolifération des cellules et être biodégradable.
- * Il a le potentiel d'incorporer des facteurs de croissance en son sein et est ainsi un complément précieux pour les délivrer sur un site tissulaire à reconstruire. (Dissanayaka et Zhang 2020)

2.4.3.1 Cahier de charge pour l'utilisation de matrices

- * Plusieurs études ont permis d'établir un cahier des charges idéal pour l'utilisation de matrices dans l'ingénierie tissulaire (Dissanayaka et Zhang 2020) **1- Structure dimensionnelle :** support solide tridimensionnel et résistant afin de mimer une matrice extracellulaire artificielle.

2- Bioactivité : capacité de supporter les activités cellulaires telles que l'activation des systèmes avec les molécules de signalisation.

3- Biocompatibilité : absence de toxicité requise, faible taux de dégradation et capacité de biodégradation afin d'éviter la réintervention.

4- Propriétés physico-chimiques et mécaniques : propriétés similaires à celles du tissu à régénérer.

5- Porosité : doit avoir une porosité contrôlée pour nicher les cellules et molécules, pouvant permettre la vascularisation, les échanges, le passage des nutriments et l'évacuation des déchets.

6- Propriétés biologiques : doit faciliter l'adhésion, la migration, la différenciation cellulaire, avoir une action ostéoconductrice et ostéoinductrice, et favoriser l'angiogenèse

7- Fabrication : facilité de fabrication et de reproduction, faible coût et large disponibilité.

2.4.3.2 Les différents types ou modèles de scaffolds :

* Dans le cadre de l'ingénierie tissulaire en Odontologie, de nombreuses variétés de « scaffolds » peuvent être utilisées. On retrouve des polymères synthétiques, des polymères biologiques ou des biocéramiques (Mangione et Vital 2018).

2.4.3.2.1 Les scaffolds biologiques

- Les différents types de « scaffolds » biologiques impliqués dans l'ingénierie tissulaire sont le plasma riche en plaquettes (PRP), le plasma riche en fibrine (PRF), le chitosan, le collagène, l'acide hyaluronique, les alginates. Tous ces « scaffolds » biologiques possèdent un certain nombre des propriétés communes (Shi et al. 2012) (Demetriou 2018) :

Avantages	Limites
- Biocompatibilité - Biodégradation - Bonne reconnaissance cellulaire - Grande résistance - Caractère hydrophile - Faible coût - Facilité de manipulation - Toxicité négligeable	- Propriétés mécaniques faibles - Difficulté d'isolement - Modifications possibles faibles - Potentielle induction d'une réaction immunitaire - Vitesse de résorption rapide par réaction enzymatique

A- Le PRP :

* Le Plasma Riche en Plaquettes (PRP) correspond à un concentré plaquettaire autologue de première génération enrichi en facteurs de croissance tels que PDGF, le TGFb, le VEGF, l'IGF.

- Il est difficile de contrôler la concentration et d'identifier précisément les facteurs de croissance qui s'y trouvent (Gathani et Raghavendra 2016).

- L'inconvénient spécifique du PRP est le prélèvement sanguin nécessaire à son utilisation. Par ailleurs, le taux et la vitesse de dégradation en sont incontrôlables.

B- Le PRF

* Le Plasma Riche en Fibrine (PRF) est un concentré plaquettaire de deuxième génération.

- Il est obtenu via un prélèvement sanguin dans des tubes à essai sans anticoagulant, centrifugé instantanément après le prélèvement. Il contient des facteurs de croissance tels que l'IGF, le PDGF, le TGFb1.

- La fibrine étant un guide naturel de l'angiogenèse, il constitue un soutien naturel de l'immunité, et permet d'accélérer la cicatrisation des muqueuses.

* Les inconvénients de PRF sont communs à ceux du PRP (Gathani et Raghavendra 2016).

- Il existe une troisième génération extraite de plasma autologue : le Concentrated Growth Factor (CGF). Il favorise la migration, la prolifération cellulaire et les processus de dentinogénèse et d'angiogenèse médiés par les DPSC (Jin et al. 2018).

C- Le collagène

* Il s'agit du composant majeur de la matrice extracellulaire, ce qui lui confère un rôle de substitut naturel.

- Il a pour avantage de permettre l'adhésion, la prolifération et la différenciation cellulaire.

- Il est utilisé pour encapsuler les cellules souches, avec ou sans facteurs de croissance, pour régénérer des tissus pulpaire sur des modèles animaux (Dissanyaka et Zhang 2020).

D- Le chitosan :

* Il s'agit d'un polysaccharide de structure linéaire, formé à partir de la désacétylation de la chitine.

- Il possède des propriétés analgésiques, antiseptiques et antifongiques. Il permet une formation rapide du caillot sanguin avec une accélération de la cicatrisation et peut encapsuler les cellules et les molécules bioactives.

- L'utilisation de facteurs de croissance combinés à un « scaffold » permet de former une quantité nettement supérieure de dentine réparatrice. En effet, en utilisant des microsphères de chitosan imbibées de TGFb1, la formation de dentine réparatrice est 3 à 6 fois plus importante ainsi que la prolifération de cellules « odontoblasts-like » par rapport aux échantillons sans facteur de croissance.

E- L'acide hyaluronique :

- Il est un glycosaminoglycane présent dans la matrice extracellulaire. Il s'agit d'un polysaccharide linéaire, présent en grande quantité dans le liquide synovial. (Yuan et al. 2011).
- Il possède un fort potentiel pour l'ingénierie tissulaire grâce à sa faible immunogénicité et son rôle dans la différenciation cellulaire.
- Il possède aussi un rôle dans la mobilité cellulaire et dans la cicatrisation (Inuyama et al. 2010). Il peut supprimer l'expression des cytokines pro-inflammatoires.
- Il a pour avantage de pouvoir être modifié structurellement et chimiquement, de pouvoir être réticulé et d'être injecté sous différentes formes

F- Les alginates : hydrogels biologiques

- * Les alginates sont des glycanes hautement transformables et peuvent encapsuler les cellules et les molécules bioactives. Ils sont couramment utilisés dans les régénérations parodontales et pulpaires.
- * En 2002, Dobie et al. Mettaient en évidence que les hydrogels d'alginate pouvaient avoir un rôle dans la régénération pulpaire « in vitro ».
- * En effet, en prenant des matrices avec des hydrogels d'alginate combiné au facteur de croissance TGFb-1 qui sont injectées, une hausse de sécrétion de matrice dentinaire et une induction de cellules de types odontoblastiques surviennent. Une réponse dentinogène réparatrice avec la sécrétion d'une matrice est obtenue.

2.4.3.2.2 Les scaffolds synthétiques

- * Les « scaffolds » synthétiques se répartissent en deux familles distinctes :

- **Les polymères incluant les hydrogels synthétiques**

- **Les biocéramiques**

- * A l'inverse des « scaffolds » biologiques, les « scaffolds » synthétiques ont pour

avantage principal d'être contrôlables et modulables dans leurs propriétés physico-chimiques. Ils ont des propriétés et des limites qui diffèrent des « scaffolds » biologiques (Dissanayaka et Zhang 2020).

Avantages	Limites
- Résistance mécanique élevée (force de compression) - Module élasticité augmenté - Croissance et prolifération cellulaire - Taux de dégradation contrôlable - Faible coût de production - Facilement reproductible	- Manque de bioactivité - Induction d'une réponse inflammatoire - Diminution du pH local - Dégradation par hydrolyse

A- Les polymères : hydrogels synthétiques :

* Les principaux polymères synthétiques utilisés sont des polyéthers aliphatiques parmi lesquels on retrouve :

*** L'acide polyglycolique (PGA) :**

* Il est utilisé dans les transplantations cellulaires et permet la dégradation de déchets de la matrice extracellulaire.

- Il possède la capacité à faciliter l'adhésion et la prolifération cellulaire.
- Il est utilisé dans les thérapeutiques de régénération à court terme à cause de son taux de dégradation rapide et son insolubilité (Dissanyaka et Zhang 2020).

*** L'acide polylactique (PLA) :**

- Il s'agit d'un polymère amorphe ou semi-cristallin. Il est présent sous forme de deux énantiomères : l'acide poly-L-lactique et l'acide poly-D-lactique.
- Il est ostéoconducteur et améliore les activités cellulaires des cellules souches et il est plus hydrophobe que le PGA (Zein et al. 2019).
- Il est utilisé comme candidat pour la réparation et la régénération osseuse (Velioglu et al. 2019).

*** L'acide poly-lactique-co-glycolique (PGLA) :**

* C'est un copolymère linéaire composé de deux monomères : l'acide lactique et l'acide glycolique avec différents ratios.

* Selon Huang et al, le PGLA a pour avantage de pouvoir engendrer, avec des cellules souchesensemencées dans la matrice, la formation d'un tissu dentinaire après 3 à 4 mois. Il possède une faible ostéoconductivité.

*** Le poly- éthylène-glycol (PEG) :**

* Il s'agit d'un polymère hydrophile, utilisé dans les régénérations pulpaire in vivo. En association avec de la fibrine sous la forme d'hydrogel, il a montré un potentiel pour la vascularisation, ce qui pourrait avoir des applications dans les techniques de revascularisation.

* Il est photopolymérisable et peut délivrer une variété d'agents comme des facteurs de croissance, des protéines adhésives et des agents anti-inflammatoires (Dissanyaka et Zhang 2020).

B- Les biocéramiques :

* Les biocéramiques sont des matériaux inorganiques qui comportent plusieurs catégories : les biocéramiques phosphocalciques, les verres bioactifs et les biocéramiques.

* Ils sont bioactifs car, une fois implanté ils peuvent permettre à leur surface la formation d'une couche d'hydroxyapatite, constituant des tissus durs.

• Les biocéramiques phosphocalciques :

* Les biocéramiques phosphocalciques, ou céramiques résorbables correspondent à :

- **L'hydroxyapatite** : Il s'agit du composant minéral principal de la dent et de l'os.

* Il est indiqué dans le traitement des défauts parodontaux principalement. Plusieurs formes ont été expérimentés cliniquement, parmi elles, les blocs de céramiques solides, les blocs poreux et les particules solides.

- **Le phosphate tricalcique alpha (aTCP)**: composant moins stable que le phosphate tricalcique bêta.

- Le phosphate tricalcique bêta (bTCP) :

- Il a été mis au point par l'équipe de Pierre Weiss, Nantes. Il s'agit d'une céramique poreuse multicristalline.

- Il est biodégradable, ostéoconducteur et favorise les activités cellulaires (Goodarzi et al. 2019).

* Son utilisation la plus courante est la régénération osseuse. En effet, il a été montré que ses propriétés ostéoconductrices peuvent encourager une nouvelle croissance osseuse grâce à une résorption rapide par solubilisation des ions calcium et phosphate. (Jordana et al. 2017).

* Il est possible de combiner deux biocéramiques distinctes comme l'hydroxyapatite et le TCPb, ils forment alors des phosphates de calcium biphasiques (BCP) présents sur le marché comme produit de substitution osseuse.

• Les verres bioactifs

* Ils correspondent à des oxydes de silicium. Ils sont durs, granuleux et non poreux.

* Ils possèdent une disponibilité limitée mais sont biocompatibles, bioactifs, ostéoconducteurs, peuvent offrir de bonnes conditions de cristallisation et stimulent l'activité ostéoblastique.

* Cependant l'utilisation de ces verres comme « scaffold » semble limitée à cause de leur fragilité, leur faible force mécanique, leur difficulté de mise en œuvre clinique et leur haute densité (Moussa et Aparicio 2018).

• Les biocéramiques :

- Elles correspondent aux biomatériaux les plus utilisés dans les thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire tel que le Minéral Trioxyde Aggregate (MTA) et la Biodentine™.
- Ils possèdent d'excellentes propriétés biologiques et chimiques, pouvant induire les activités cellulaires.

2.5 Application de l'ingénierie tissulaire en odontologie (application of tissue engineering in dentistry)

*Objectifs

* En 1965, Kakehashi et al. Mettaient en évidence la capacité du tissu pulpaire à conserver sa vitalité en cas d'exposition. Ce processus est possible uniquement dans un environnement favorable tant sur les plans biologique, physiopathologique que

clinique. Lorsque ces conditions sont réunies, la formation d'un pont minéralisé en regard de la zone exposée se produit, permettant ainsi la protection du complexe dentinopulpaire sous-jacent. La formation de ce pont minéralisé bénéficie d'une induction via la mise en place d'un biomatériau spécifique.

* Parmi les différentes thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire, on retrouve principalement :

- **Le coiffage pulpaire indirect**
- **Le coiffage pulpaire direct**
- **Les pulpotomies (partielles ou camérales)**

* Elles ont pour objectif soit de protéger les odontoblastes primaires (dans le coiffage indirect) soit de recruter de nouveaux odontoblastes (coiffage direct) afin de promouvoir la formation de la dentine tertiaire ou d'un pont dentinaire, soit d'assurer une réparation et de redonner une homéostasie pérenne normale au tissu pulpaire résiduel (pulpotomies).

2.5.1 Traitement par formation d'un pont dentinaire

* Il est désormais démontré qu'une population de cellules progénitrices se trouve au sein de la pulpe dentaire peuvent se différencier en nouvelles cellules pseudo-odontoblastiques (odontoblast-like), en cas d'agression pulpaire. (Nakashima, Akamine 2005 ; Huang 2008 ; Huang 2009 ; Huang, Gronthos et al. 2009 ; Scheller, Krebsbach et al. 2009 ; Sun, Jin et al. 2011).

* Les thérapeutiques de maintien de la vitalité pulpaire par formation d'un pont de dentine réparatrice, après une lésion pulpaire réversible, reposent sur ce principe.

* Cependant, le pronostic d'un coiffage pulpaire dans les cas de caries dentinaires profondes ou de traumatismes reste assez imprévisible et doit donc être limitée à quelques cas bien sélectionnés

* En effet, les résultats de cette thérapie sont très dépendants du type d'effraction pulpaire, de l'état inflammatoire de la pulpe, de l'âge de la dent, des modalités de traitement (choix du matériau de coiffage) et de l'étanchéité de la restauration

* De plus, le diagnostic clinique du degré d'inflammation pulpaire est délicat à poser. De fait, il n'est pas rare que les dents ainsi traitées nécessitent ensuite un traitement endodontique. (Mjor 2002; Murray, Windsor et al. 2002; Ward 2002; Murray, About et al. 2003; Tziafas 2004).

* Les progrès dans la compréhension de la composition et des mécanismes cellulaires qui régulent la dentinogénèse offrent de nouvelles voies de recherche régénérative, dans lesquelles la pulpe endommagée est éliminée partiellement ou entièrement et remplacée par un tissu pulpaire sain issu de la régénération pulpaire.

* Ainsi, il est d'usage de distinguer la régénération partielle in situ de la pulpe, de la synthèse de novo et donc du remplacement total de la pulpe (Nakashima, Akamine 2005 ; Huang, Gronthos et al. 2009 ; Sun, Jin et al. 2011).

2.5.2 Régénération partielle in situ de la pulpe

* L'inflammation pulpaire est compartimentée dans un premier temps avant que l'ensemble du tissu ne soit concerné (Huang 2008 ; Huang 2009 ; Huang, Gronthos et al. 2009).

* Les données actuelles suggèrent que la partie saine de la pulpe pourrait être conservable et avoir le potentiel pour régénérer la partie perdue (Huang 2009).

* Afin de favoriser cette régénération, des dispositifs médicaux inductifs ou des pulpes artificielles, constituées de DPSCs peuvent être insérés dans l'espace pulpaire libéré pour faciliter la récupération totale du tissu et la génération d'une nouvelle dentine (Huang 2009 ; Sun, Jin et al. 2011).

*** Deux modèles de régénération pulpaire partielle ont été proposés et expérimentés chez l'animal :**

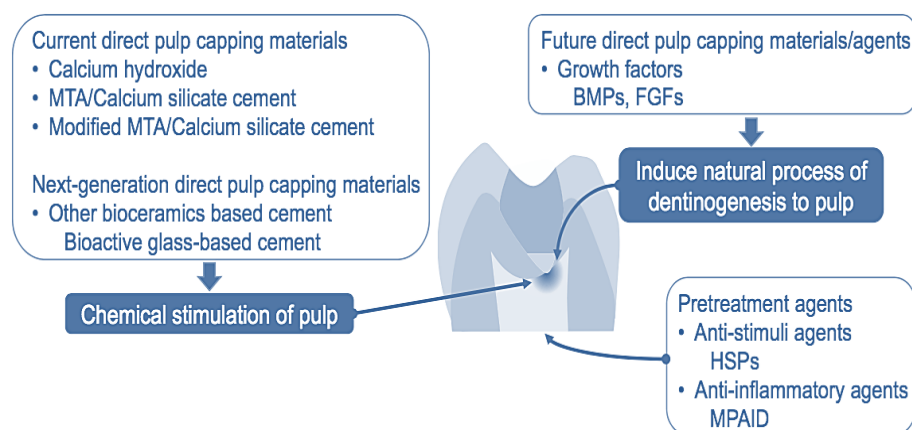
1- Le premier modèle consiste à implanter un culot de DPSCs autologue au niveau d'une pulpotomie partielle

2- Le second à mettre en place une matrice de collagèneensemencée de cellules souches triées (CD31-, CD146-) dans la chambre pulpaire après pulpotomie chez l'animal.

- * Le collagène constitue l'élément principal de la matrice extracellulaire de la pulpe dentaire
- * L'angiogenèse est l'un des points clefs pour la vascularisation et la survie de ces matrices implantées dans la dent, mais elle est compliquée par le faible diamètre du foramen apical.
- * La conservation du parenchyme pulpaire canalaire permet de s'appuyer sur la vascularisation radiculaire déjà en place et de mettre la matrice directement en contact avec les vaisseaux présents.
- * Les traitements de revascularisation sont proposés lors d'atteintes pulpaires sur des dents permanentes immatures.
- * Cette technique semble intéressante mais limitée aux dents très immatures.

(Neha, Kansal et al. 2011 ; Nosrat, Seifi et al. 2011 ; Andreasen, Bakland 2012)

- L'application de cellules souches sur les sites de pulpotomie chez les chiens a été rapporté comme induisant avec succès la formation de dentine tertiaire. (El-Zekrid MH, 2019).
- Il n'existe pas d'études précliniques ou cliniques disponibles pour les procédures de régénération pulpaire en tant qu'alternative au coiffage pulpaire direct ou à la pulpotomie partielle. (Gottfried Schmalze et coll, 2020)



matériaux actuels et futurs du coiffage pulpaire direct (Morotomi et al. 2019)

2.5.3 Thérapie par cellules souches

- Le traitement consiste à injecter des cellules souches post-natales, DPSC et les SHED, dans le canal radiculaire préalablement désinfecté, en utilisant un matériau d'échafaudage comme support.
- Les cellules souches post-natales de divers tissus, y compris la peau, la muqueuse buccale, la graisse, les os et la pulpe dentaire.
- Les DPSC et les SHED sont capables de différenciation multilinéaire et ont un taux de prolifération plus élevé par rapport aux cellules souches stromales de la moelle osseuse.

2.5.3.1 Le protocole d'une transplantation autogène de cellules souches pulpaire dans une dent dépulpée.

- Ce protocole est décrit par Nakashima et coll. (2017).

2.5.3.1.1 Le débridement canalaire :

- Après avoir veillé à remplir les conditions pré-requises, une biopulpectomie est réalisée sur la dent affectée sous anesthésie locale.
- La carie est curetée, une reconstruction pré-endodontique peut être réalisée si nécessaire. Un champ opératoire est mis en place.
- Le parage canalaire est effectué jusqu'à la jonction cémento-dentinaire ou 0,5 mm sous la jonction.
- Le diamètre apical est élargi entre 0,45mm et 0,55mm.
- La longueur de travail est déterminée à l'aide d'une lime K 25.
- Le système canalaire est irrigué alternativement avec 3 ml d'hypochlorite de sodium (NaCl) à 6% et de l'eau oxygénée à 3%, et ensuite avec 5ml de solution saline.
- Les ultrasons et le laser peuvent également être utilisés pour la décontamination intracanaire (Yang et coll., 2016).
- Enfin, le système est séché à l'aide de pointes de papier stérile. Une pointe de papier imbibée avec de la minocycline (10mg/ml, type Minomycin IVD® Pfizer) ou de la levofloxacin à 0,5% (Cravit) est placée au sein du système canalaire afin d'en assurer la décontamination. La dent est temporairement obturée de manière étanche pour une durée d'au moins 1 semaine (Nakashima et coll., 2017 ; Yang et coll., 2016).

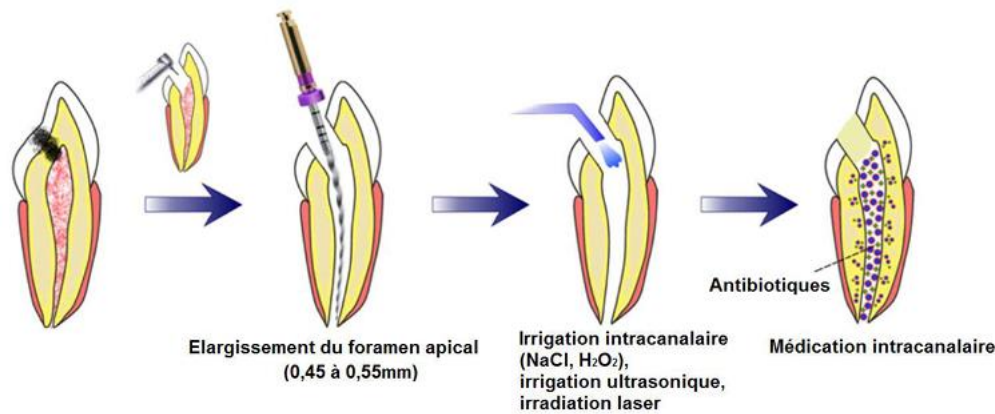


Figure : La mise en condition intracanaire en vue d'un traitement par régénération pulpaire (élargissement apical, désinfection intracanaire, médication antibiotique intracanaire) (Source : Yang et coll., 2016)

2.5.3.1.2 La transplantation intracanaire des cellules souches

- Durant la visite finale de transplantation, le silence clinique de la dent est obligatoire. Un examen clinique est réalisé pour confirmer l'absence de sensibilité à la percussion. Si des douleurs persistent, la procédure précédente de désinfection canalaire est répétée (Nakashima et coll., 2017). Après la mise en place du champ opératoire autour de la dent, le système canalaire est irrigué avec 3ml d'hypochlorite de sodium (6%), 3ml d'eau oxygéné (3%) et 5 ml de solution saline. Puis 2 ml de solution EDTA (15-17%) sont injectés et laissés 2 minutes au sein du système canalaire, avant d'être rincés avec 5 ml de solution saline. Le système canalaire est ensuite séché précautionneusement à l'aide de pointes de papier stériles, en veillant à ne pas induire de saignement.
- Le produit de cellules souches autogènes cryoconservées (5×10^5) est décongelé et mis en suspension avec 150 mg de G-CSF (Granulocyte – Colony Stimulating Factor, Neutrogin) dans une matrice atelocollagénique, approuvée pour l'usage humain in vitro (Atelocollagen Implant 1%) (Iohara et coll., 2013).
- Le mélange est injecté dans le canal radiculaire à l'aide d'une micro-canule à injection contrôlée (Ø26G) en faisant attention de ne pas injecter de bulles d'air. Une éponge de gélatine stérile (ex : Spongel®) est ensuite placée sans pression au niveau de l'entrée canalaire.
- Une couche de ciment verre ionomère (par exemple du GC Fuji IX EXTRA®) ou de MTA recouvert d'une couche de résine composite (type Clearfil DC core automix®) viennent protéger l'éponge et restaurer la dent afin d'obtenir une étanchéité coronaire (Nakashima et coll., 2017).

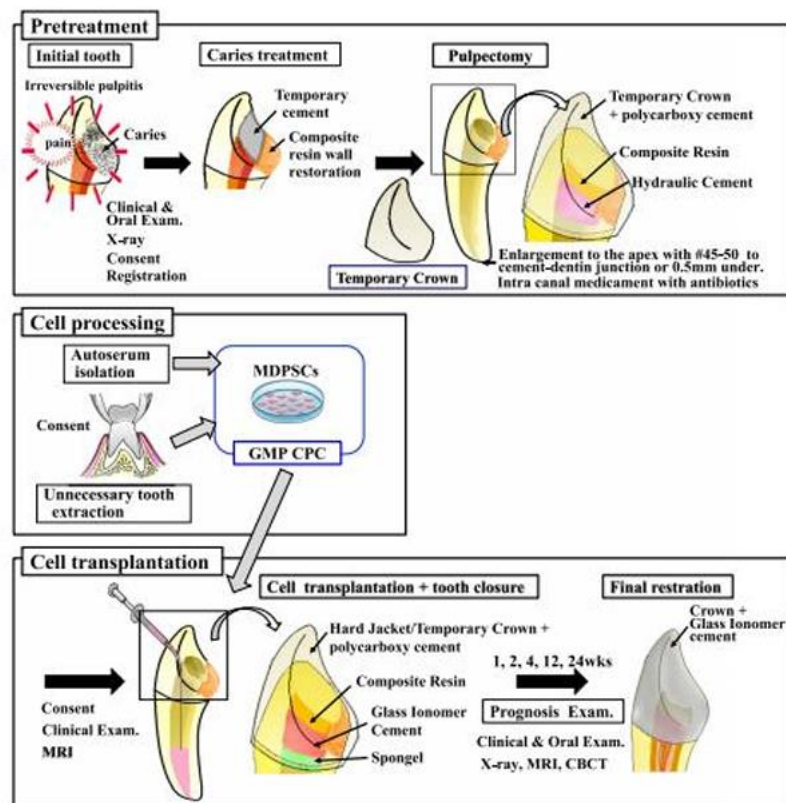


Figure 23: Illustrations décrivant étape par étape les séquences de l'étude clinique de Nakashima et Al. réalisée sur l'Homme. (9)

2.5.4 Implant pulpaire

L'approche consiste à cultiver du tissu pulpaire en laboratoire à partir de cellules souches sur des supports biodégradables (des nanofibres de polymères ou des feuilles de matrice extracellulaire)

La source de ce tissu : une lignée purifiée de cellules souches pulpaires prélevées par biopsie,

Les feuilles de tissu sont enroulées pour former un cylindre.

Ce tissu est ensuite implanté dans le réseau canalaire après une désinfection complète.

Cette approche présente des défis tels que la fragilité des feuilles cellulaires et elles manquent de vascularisation, ce qui peut affecter leur survie, en particulier dans la partie apicale du canal.

2.5.5 Implantation d'une matrice

L'approche implique la production de tissu pulpaire en laboratoire en utilisant des cellules souches, avec une matrice de résistance supérieure biodégradable.

La différence du précédent procédé, la matrice contient des facteurs de croissance favorisant la prolifération et la différenciation des cellules souches (Un développement tissulaire amélioré) et la formation de la dentine réparatrice.

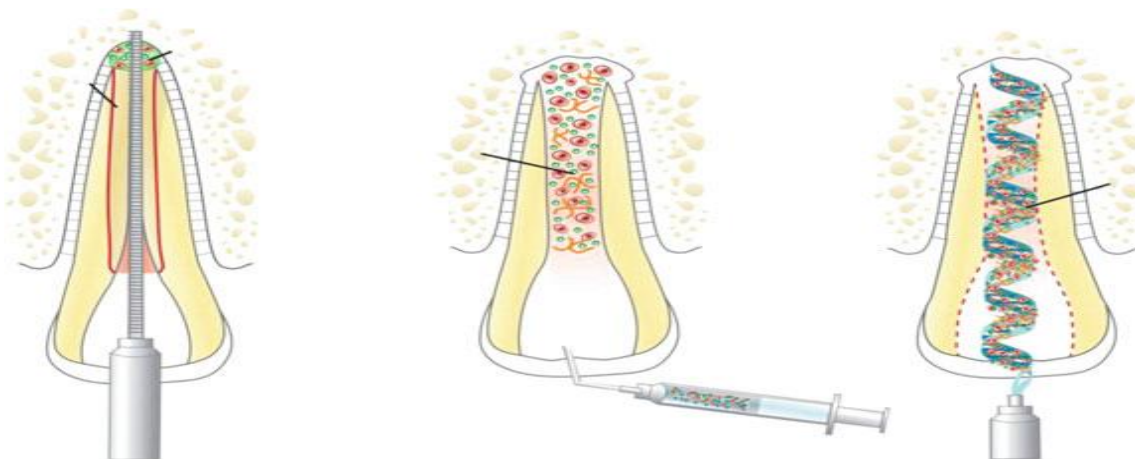
Les facteurs de croissance, (TGF), le BMP-2, le BMP-4, le BMP-7 et l'Insulin-like Growth Factor (IGF)-

Un support matriciel biodégradable comporte des substances nutritives et des antibiotiques

2.5.6 La thérapie génique

Apport du gène (gènes viraux et non viraux) codant pour la protéine de stimulation de différenciation et activation des cellules souches au niveau de la pulpe dentaire

Les gènes stimuleraient ou introduiraient un processus biologiquement naturel en exprimant des molécules impliquées dans la réponse régénératrice pour le tissu cible.



Schémas (1) revascularisation (2) thérapie par cellules souches (3) implant pulpaire

PERETZ, Benjamin et FUCKS, Anna B. (ed.). Pediatric Endodontics: Current Concepts in Pulp Therapy for Primary and Young Permanent Teeth. Springer., 2016.

2.5.7 Des matrices injectables

L'utilisation des hydrogels polymériques.

Livrés par la seringue et injectés dans le système canalaire (non-invasifs) et se rigidifie par photo-polymérisation.

Promouvoir la prolifération et la différenciation cellulaire par la libération progressive de facteurs de croissance au cours de la biodégradation.

2.5.7.1 L'impression tridimensionnelle

Distribution des cellules multiple en suspension pour recréer le tissu pulpaire.

2.5.7.2 Le positionnement idéal

Les odontoblastes placés autour de la périphérie pour maintenir et réparer la dentine

Les fibroblastes dans le centre pour la vascularisation et l'innervation pulpaire.

3 La revascularisation ou la revitalisation pulpaire (revascularization or pulp revitalization)

3.1 Définition

* C'est une technique relativement nouvelle qui désigne un procédé régénératif pour le traitement des dents permanentes nécrosées à apex ouvert.

* Elle vise à régénérer le complexe pulpo-dentinaire en restaurant les propriétés fonctionnelles afin d'obtenir la fin de l'édification radiculaire tout en prévenant ou guérissant une éventuelle lésion péri apicale associée.

3.2 Historique

* L'histoire de la revascularisation débute dans les années 60, lorsque Nygaard-Ostby rapporte que la formation d'un caillot sanguin dans l'endodonte suite à l'irritation du périapex permet d'obtenir une « cicatrisation » pulpaire. L'auteur observe la disparition des signes pathologiques au niveau périapical et, dans certains cas, des signes radiographiques de fermeture du foramen apical (Nygaard-Ostby & Hjortdal 1971).

* Cette approche de revascularisation a été délaissée pendant près de 30 ans, puis sont apparues des publications rapportant les premiers cas de revascularisation de dent permanente immature suite à l'application d'une procédure standardisée.

3.3 Principe et intérêt

Indication et limites

La revascularisation a pour but la formation de la portion apicale d'une dent immature permanente nécrosée. Par contre, la présence des cellules souches postnatales dans l'environnement périapical n'est pas contrôlée. Ainsi, la revascularisation n'est pas guidée et la formation de divers tissus, dont le tissu osseux, fibreux, dentinaire ou une combinaison de ces derniers, fait partie des scénarios possibles à la suite de la maturation du caillot sanguin. Par ailleurs, il n'est pas toujours possible d'induire un saignement à l'apex dans un contexte de nécrose pulpaire. Un protocole de régénération endodontique doit tenir compte des fonctions biologiques des tissus dentaires et des structures de support.

Le nouveau tissu régénéré doit ressembler le plus possible au complexe pulpo-dentinaire initial. La régénération endodontique ne le permet pas pour le moment. Le traitement d'un canal « vide » avec une stratégie de régénération pose un certain nombre de difficultés qui doivent être surmontées telles que :

- le recrutement de cellules ;
 - la mise au point de matériaux permettant la croissance et l'organisation du tissu néoformé;
 - le choix et l'utilisation de molécules de signalisation ;
 - la vascularisation du tissu néoformé. Le problème de la revascularisation en endodontie est difficile à gérer dans la mesure où la seule voie de pénétration des capillaires est le foramen, dont le diamètre est en général inférieur à 200 µm. Le second problème posé est que la régénération était induite à partir d'un saignement issu du ligament parodontal, permettant le recrutement de cellules osseuses ou du ligament, mais en aucun cas d'origine dentaire. À la question : « Peut-on mettre en
- Suivre cette procédure dans notre cabinet dentaire ? », nous pouvons répondre « oui », à condition que le suivi du patient à long terme soit possible, tant au niveau de l'organisation du cabinet que de la motivation du patient et de son entourage. En cas d'échec, le traitement endodontique par apexification sera toujours possible, à condition de pouvoir éliminer le bouchon de MTA sur la partie coronaire. Tout

praticien se sentant « apte » à effectuer ce type d'intervention pourra alors envisager la technique de revascularisation ; il devra néanmoins se tenir informé de l'évolution des connaissances afin de pouvoir appliquer et mettre en Suivre les nouvelles recommandations issues des travaux de la recherche

Résultats et suivi

* Induire la formation d'un caillot sanguin qui servira de matrice pour l'ingénierie tissulaire exploitant le potentiel de différenciation des cellules souches, la création d'une obturation biologique, notamment dans la partie apicale du canal, permet d'assurer à la fois une excellente étanchéité ainsi qu'un renforcement notable de la racine. Le tissu néoformé se présente alors comme « un matériau d'obturation biologique ».

3.4 La technique opératoire conventionnel (the operating technique)

* La technique de revitalisation se divise en deux protocoles :

1- Un protocole de désinfection (première séance) :

- pose du champ opératoire ;
- Cavité d'accès ;
- Irrigation abondante (jusqu'à 40 ou 50 ml) du canal (hypochlorite 1,5%), le canal n'étant pas instrumenté ;
- Le canal est rincé avec une solution EDTA (ouvrir les tubuli dentinaires) puis au sérum physiologique.
- Mise en place d'une médication intracanalair et fermeture de la cavité d'accès de façon étanche

2 - Un protocole de revitalisation (proprement dite) (deuxième séance) :

*** (planifiée 2 à 3 semaines après la 1^{ère})**

- Anesthésie (sans vasoconstricteur)
- Mise en place du champ opératoire
- Nettoyage du canal, élimination de la médication, désinfection avec NaOCl à faible concentration

- Rinçage à l'EDTA (l'objectif à ce stade est de libérer les facteurs de croissance de la matrice dentinaire.
- Rinçage final au sérum physiologique
- Aspirer le contenu pour vider le canal.
- Sélection d'une lime de 25/100 de diamètre et précourbée à 90° sur les 3 derniers mm.
- Mise en place de la lime avec sa partie apicale passant au-delà du foramen.
- Après obtention du saignement jusqu'à la JAC, attendre 3 à 5 min la formation d'un caillot sanguin
- Placer une éponge de collagène en contact du caillot)
- Obturer la cavité avec un silicate de calcium.
- Restauration coronaire d'usage (après 3 semaines)

NB ! * La détermination de la longueur de travail sur DPI est délicate. Pour cela plusieurs auteurs préconisent l'association de la méthode d'Ingle (1957) (estimation de la LT à partir de la Rx préliminaire) associée à l'utilisation d'un détecteur d'apex)

- Suivi post opératoire

- Des contrôles Rx et des tests de vitalité sont réalisés, pour une surveillance clinique et radiographique sont instaurées à 1 mois, à 3 mois et puis chaque année jusqu'à la fin de l'édification pour observer :

- * la régression et disparition des signes parodontaux associés,
- * la mise en évidence d'une apposition de tissu dur associée à une oblitération partielle du canal et à un rétrécissement de l'espace canalaire,
- * la poursuite de l'édification radiculaire

- Pronostic :

- * Selon S. Simon (2020) trois niveaux pour considérer le succès ou l'échec :

1. **Le niveau du patient :** par l'absence de douleur et par la restauration de fonction et de l'esthétique.

2. **Le niveau du praticien** : qui prendra en compte les critères de son patient, mais rajoutera la cicatrisation à la Rx et la réponse positive à certains tests de vitalité ou de sensibilité.
3. **Le niveau scientifique** qui considère le traitement comme un succès si hypothèse de départ (obtention de tissu pulpaire) est confirmée.

3.5 Limites et perspectives de la revascularisation :

- Avant de proposer cette thérapeutique à l'ensemble des praticiens, ou pour l'adapter aux dents permanentes immatures, il existe de nombreux objectifs à atteindre, parmi lesquels :

*** L'obtention d'une désinfection endocanalaire qui n'entraîne pas de toxicité cellulaire :**

- En effet, il semble exister un risque de toxicité après l'utilisation de la triade antibiotique, ainsi que des risques de coloration de la dentine (Simon 2010).
- L'utilisation d'hydroxyde de calcium, moins toxique, notamment pour les cellules du périapex, et qui ne semble pas entraîner de coloration dentinaire, est une voie prometteuse (Cao et al. 2015).

*** L'utilisation d'une solution d'irrigation canalaire qui permette la différenciation odontoblastique :**

- En effet, la matrice dentinaire contient de nombreuses molécules bioactives qui facilitent la différenciation odontoblastique des cellules qui viennent à son contact.
- Ainsi, le remplacement de l'hypochlorite de sodium, qui détruit les protéines, par l'acide éthylènediamine-tétracétique (EDTA), chélatant du calcium qui démasque les molécules de la matrice dentinaire sans les endommager, favorise l'adhésion, la migration et la différenciation des cellules du tissu régénéré en odontoblastes (Galler et al. 2015)(Cao et al. 2015).

*** La détermination des limites des indications thérapeutiques :**

- Aujourd'hui, la technique de revascularisation est indiquée uniquement pour les dents immatures des patients jeunes (entre 8 et 13 ans), car plusieurs études suggèrent

qu'elles possèdent un potentiel de régénération et de cicatrisation pulpaire important (Wigler et al. 2013).

- Une étude récente indique toutefois que cette technique pourrait aussi être utilisée chez des patients plus âgés (Wang et al. 2015).

*** La détermination du diamètre apical minimal permettant la formation d'un caillot intracanalair :**

- De nombreuses études expérimentales et rétrospectives ont démontré que la revascularisation d'une dent humaine est possible si le diamètre du foramen apical est supérieur à 1,1 mm (Huang et al. 2013).

- Cependant, d'autres études ont déterminé que la limite inférieure du diamètre du foramen pour permettre la revascularisation est de 0,70 mm (Iohara et al. 2013)(Law 2013).

*** La définition précise des objectifs thérapeutiques :**

➤ L'Association Américaine des Endodontistes (AAE) a défini 3 objectifs lors des procédures de revascularisation :

1. l'élimination des symptômes cliniques et l'obtention de signes de guérison osseuse,
2. l'augmentation de l'épaisseur et/ou de la longueur radiculaire,
3. une réponse positive aux tests de vitalité.

➤ Toutefois, au vu des données histologiques, les réponses obtenues aux tests de vitalité doivent être interprétées avec prudence, car l'épaisseur du matériau de restauration peut empêcher la transmission du stimulus thermique jusqu'au tissu vivant régénéré présent à l'intérieur du canal.

3.6 Nouvelles techniques de revascularisations/régénération

Face à l'imprévisibilité de la composition cellulaire du caillot sanguin et à la difficulté de produire un saignement adéquat

L'utilisation de substituts (PRP, cPRP, PRF) représente une alternative crédible.

3.6.1 Membranes Platelet Riche Plasma PRP

3.6.1.1 Définition

Le PRP (platelet rich plasma) est un concentré en plaquettes autologues de première génération riche en facteurs de croissance.

Proposé comme un additif potentiel pour améliorer les résultats biologiques escomptés avec la revascularisation

TGF : croissance migration cellulaire, synthèse du collagène

IGF : différenciation, prolifération cellulaire

FGF : prolifération des fibroblastes

VEGF : croissance cellulaire, néoangiogenèse

3.6.1.2 Protocole opératoire

Une étape de désinfection

1. Prélever une quantité de sang du patient :

- Le lieu de la ponction veineuse se fait au niveau des veines du pli du coude : la veine céphalique, ou la veine basilique
- La collection du sang dans un tube en verre (10 ml) contenant un anticoagulant

2. Une première centrifugation de 10 minutes à 2400 tours/minutes sépare le sang en 3 phases :

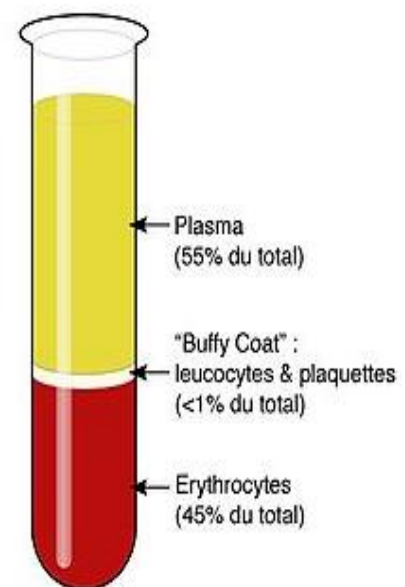
- Le culot globulaire contenant les hématies
- La couche la plus superficielle, le plasma acellulaire
- La couche intermédiaire, plasma la plus fine, zone de concentration maximale des plaquettes (PRP)

3. Seule la couche érythrocytaire est éliminée.

La thrombine et le calcium sont alors ajoutés afin d'activer la coagulation du PRP.

4. Obtention de cPRP :

Aspiration du PPP, le PRP et un peu d'hématies (inévitables au cours de la manœuvre) à l'aide d'une seringue stérile



L'ensemble est transféré dans un autre tube stérile mais sans anticoagulant.

5. Le deuxième tube subit une centrifugation

de 15 min à 3600 tours/ min pour séparer le futur PRP des autres phases

Prélever, avec une seringue et éliminer la majeure partie de PPP.

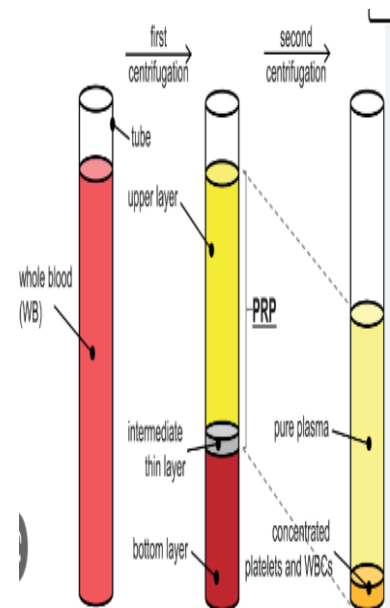
Agitation du tube pour obtenir un cPRP prêt à l'emploi.

La coagulation (solution saline) dans le but d'activer les plaquettes et de neutraliser l'acidité de l'acide citrate dextrose.

Le concentré plaquettaire est ensuite mélangé avec de la thrombine bovine qui permet la gélification du concentré plaquettaire.

Mélanger le concentré plaquettaire au fibrinogène présent dans le kit de la colle biologique Tisseel®, selon un rapport 1/1.

Le concentré plaquettaire peut alors être transformé en membrane bio-résorbable en 5 à 7 minutes.



6. Introduction du cPRP fraîchement préparé dans le tiers médian du canal. Puis la fermeture étanche du canal.

Le canal est ensuite scellé avec un ciment verre ionomère.

3.6.1.3 Rôle du PRP

La dégranulation des plaquettes libère des facteurs de croissance.

Les plaquettes améliorent la prolifération et le recrutement des cellules souches et stimulent la production du collagène et d'agents anti-inflammatoires.

Une stimulation de l'angiogenèse pour une meilleure capacité de cicatrisation et de régénération tissulaire.

3.6.1.4 Avantage

L'utilisation de ces substituts permet un placement facilité pour les produits de coiffage

3.6.1.5 Inconvénients

- La nécessité de prélever du sang chez les patients jeunes : le chirurgien-dentiste n'est pas habilité à le faire
- L'exigence d'équipements et de réactifs pour préparer le PRP
- La difficulté de manipulation
- Augmentation de coût de la thérapeutique.

3.6.2 Les membranes PRF (Platelet Rich Fibrin)

3.6.2.1 Définition

Le plasma riche en fibrine (PRF) est un concentré plaquettaire permettant de rassembler, en une seule membrane de fibrine, l'ensemble des constituants favorables à la cicatrisation.

3.6.2.2 Composition

Un réseau tridimensionnel alliant un gel de fibrine à un sérum enrichi en cytokines plaquettaires et leucocytaires.

La fibrine riche en plaquettes (PRF) est un concentré de plaquettes de deuxième génération

3.6.2.3 Protocole opératoire

Une étape de désinfection.

La deuxième étape consiste à :

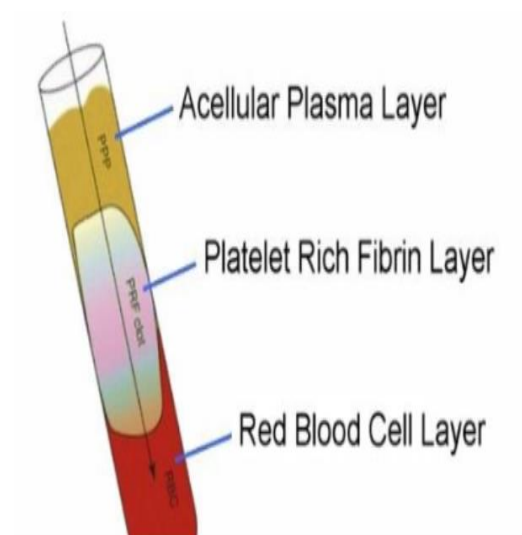
- 1. Prélever une quantité de sang du patient et le placé dans un tube à essai sans anticoagulant ;**
- 2. Centrifugation immédiate pendant 10 minutes à 3000 tours/min.**

Obtention de trois couches distinctes :

La couche inférieure contient les érythrocytes

La couche intermédiaire contient le PRF

La couche supérieure est constituée de PPP



3. Prélèvement du PRF, le sortir du tube à l'aide d'une précelle et le séparer des hématies adhérentes avec des ciseaux.

4. Compression du PRF dans une compresse stérile pour enlever les fluides résiduels, et obtenir ainsi une membrane autologue de fibrine riche en plaquette.

5. Mise en place de la membrane PRF , à l'aide d'un fouloir, dans le canal jusqu'à l'apex

6. Obturation coronaire étanche.

3.6.2.4 Rôle du PRF

Le PRF a été mis au point pour contrer les limites du PRP et du cPRP .

Autorégulation des phénomènes infectieux et inflammatoires par une matrice contenant de nombreuses plaquettes et leucocytes

Libération de facteurs de croissance favorisant l'angiogenèse, la migration, et la différenciation cellulaire.

Amélioration du processus de cicatrisation et empêchant l'invagination précoce des cellules non souhaitées

3.6.2.5 Avantages

- Une libération lente et continue des facteurs de croissance (7-14 jours) à la différence du PRP (7-14 heures) .
- Un coût plus abordable par rapport à la PRP
- Un protocole simplifié : une seule centrifugation et pas d'anticoagulant)
- Une origine purement autologue.
- Obtention de l'intégralité des plaquettes.
- Peu de quantité de sang nécessaire (5ml)

3.6.2.6 Inconvénients

- L'exigence d'équipement spécial
- La procédure envahissante de prélèvement sanguin
- Manipulation délicate et placement intra-canalair difficile

3.7 régénération ou réparation

- * Si le protocole clinique est relativement simple à comprendre et à mettre en œuvre, il reste des questions en suspens notamment sur la nature du tissu régénéré au sein du canal. De sa nature (pulpe ou autre tissu conjonctif) dépend la considération du processus biologique impliqué.
- * Après de nombreuses années de discussion, il semble avéré que le tissu régénéré ne présente pas les caractéristiques histologiques de la pulpe, mais est plus apparenté à un tissu parodontal.
- * Les parois radiculaires semblent recouvertes d'une couche de ciment de quelques micromètres et la lumière canalaire est comblée avec un tissu de structure ostéoïde et fibreuse.
- * La vraie question de régénération versus réparation impose de s'interroger sur ce que l'on entend par régénération : est-ce que l'on régénère le tissu qui manquait ou est-ce que l'on régénère un tissu dans un espace vide ? Quel qu'il soit, il s'agit bien d'un problème de sémantique (Simon et al., 2014).
- * La réparation est un processus de cicatrisation qui s'opère par le remplacement d'un tissu lésé. L'espace est comble mais l'activité biologique n'est pas restaurée, contrairement à la régénération où le tissu et sa fonction sont restaurés.
- * Dans le processus biologique qui semble impliqué, c'est comme si le parodonte avait pénétré à l'intérieur de la dent. L'os en son centre est maintenu à distance de la paroi dentinaire par une fine couche de ciment.
- * La présence de ce ciment est importante car elle évite le contact intime entre les deux structures qui conduiraient inévitablement des processus de résorption sur le long terme.
- * Au sein du canal, il y a bien eu régénération, mais d'un tissu parodontal et non pulpaire. La revitalisation ne peut être considérée, au sens strict du terme, comme une technique de régénération.

4 Conclusion

- L'ingénierie tissulaire appliquée à l'endodontie n'est pas encore applicable dans les cabinets dentaires. Néanmoins, les efforts intenses de recherche qui allient plusieurs domaines (cellules-souches, matrice et biomolécules) ont finalement permis de mieux comprendre un certain nombre de mécanismes présents à l'état naturel.
- L'adoption et la généralisation d'une technique ou d'une stratégie d'ingénierie tissulaire ayant fait ses preuves au niveau expérimental ne peuvent se faire que si l'on maîtrise les risques sanitaires et le coût. Bien que le complexe dentino-pulpaire soit une structure unique au niveau du corps humain, la recherche en endodontie doit se nourrir et interagir avec les autres disciplines médicales afin de trouver la ou les stratégies les plus pertinentes dans le but d'améliorer la qualité des soins pour les patients.

5 Bibliographie

1. **Procédures endodontiques régénératives** ; T. -M. BOTERO-D ; *Rev Odonto Stomat ROS*- décembre 2018.
2. **INGÉNIERIE TISSULAIRE EN ENDODONTIE** ; *Biomatériaux Cliniques VOL. 5 / N° 1 / MARS 2020*.
3. *JPIO ; Endodontie 2ème édition ; Stéphane Simon, pierre Machtou, Pertot Wilhelm-joseph ; édition CdP 2020*.
4. **Les cellules souches de la pulpe dentaire : caractéristiques, cryopréservation et potentialités thérapeutiques** Pierre-Yves COLLART ; *Orthod Fr 2012* ; EDP Sciences, SFODF, 2012.
5. **Les cellules souches Stem cells ; SPÉCIAL ACADÉMIE NATIONALE DE CHIRURGIE DENTAIRE** ; AOS 2014 ; © EDP Sciences 2014.
6. **Un point sur les cellules souches pulpaires** ; Victoria Louit-Clavières, *L'INFORMATION DENTAIRE n° 23 - 9 juin 2010*.
7. **Minéralisation de la pulpe dentaire : apports de l'ingénierie tissulaire aux thérapeutiques de demain en odontologie** ; M. Goldberg I* ; *Pathol Biol 2002* ; 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
8. **Jean-Baptiste Souron. Régénération de la pulpe dentaire par ingénierie tissulaire : mise au point d'une "pulpe équivalente". Médecine humaine et pathologie.** Université René Descartes - Paris V, 2013.

9. **Maxime Ducret. Ingénierie tissulaire de la pulpe dentaire : vers le développement d'un médicament de thérapie innovante. Biologie cellulaire. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015.**
10. **Julia Fleurentin. Ingénierie tissulaire et cellules souches pulpaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015.**
11. **S.H. Zaky; The role of inflammation modulation in dental pulp regeneration: Emc journal. European cells and materials vol 41.2021.**
12. **Valérie Orti; Pulp Regeneration Concepts for Non vital Teeth: From Tissue Engineering to Clinical Approaches; Article in Tissue Engineering Part B Reviews · May 2018.**
13. **Miura M, Gronthos S, Zhao M et al. SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2003; 100: 5807 5812**
14. **Gronthos S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci. 2000;97(25):13625-30**
15. **Gong T, Zhang C. Current Advance and Future Prospects of Tissue Engineering Approach to Dentin/Pulp Regenerative Therapy. Stem Cells Int. 2016; 2016:1-13**
16. **Dissanayaka WL, Zhang C. Scaffold-based and Scaffold-free Strategies in Dental Pulp Regeneration. J Endod. 2020;46(9S):81-9.**
17. **Nakashima, M. 2014. Mobilized dental pulp stem cells for pulp regeneration: Initiation of clinical trial. Journal of Endodontics, 40(4), pp.26–32**
18. **Boukpepsi T. Coiffage pulpaire direct, pulpotomie, pulpectomie : où en sommes-nous en 2020 ? Real Clin. 2019 ;30(4) :241-52**
19. **Meschi N. Material Pulp Cells and Tissue Interactions. J Endod. 2020 ;46(9S) :150-60**
20. **Marjorie Zanini. Thérapie pulpaire et plaie dentinaire sensible ; CLINIK N°410 FÉVRIER 2022.**
21. **Awawdeh L. Outcomes of Vital Pulp Therapy Using Mineral Trioxide Aggregate or Biodentine: A Prospective Randomized Clinical Trial. J Endod. 2018.**
22. **Asgary S. Outcomes of different vital pulp therapy techniques on symptomatic permanent teeth: a case series. Iran Endod J. 2014;9(4):295 300.**
23. **Asgary S. Treatment Outcomes of 4 Vital Pulp Therapies in Mature Molars. J Endod. 2018;44(4):529-35.**
24. **Galani M. Comparative Evaluation of Postoperative Pain and Success Rate after Pulpotomy and Root Canal Treatment in Cariously Exposed Mature Permanent Molars: A Randomized Controlled Trial. J Endod. 2017;43(12):1953-62**
25. **Taha NA, Abdelkhader SZ. Outcome of full pulpotomy using Biodentine in adult patients with symptoms indicative of irreversible pulpitis. Int Endod J. 2018;51(8):819-28**

26. Swift EJ, Trope M, Ritter AV. Vital pulp therapy for the mature tooth – can it work? *Endod Topics*. 2003 ;5(1):49-56
27. Torabinejad M, Walton RE, Fouad AF, Levy G. *Endodontie Principes et pratiques*. Elsevier Masson. Paris ; **2016**
28. Wang Y, Zhao Y, Ge L. Effects of the enamel matrix derivative on the proliferation and odontogenic differentiation of human dental pulp cells. *J Dent*. 2014;42(1):53-9.
29. **Schmalz G, Widbiller M, Galler KM. Clinical Perspectives of Pulp Regeneration.** *J Endod*. **2020** ;46(9S) :161-74.
30. **Huang GT-J. Challenges of stem cell-based pulp and dentin regeneration: a clinical perspective.** *Endod Topics*. **2013**;28(1):51-60.