

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2018

N°:

THESE POUR LE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2018

Par Alexandre DEMETRIOU

Né le 25 août 1990 à Lille, France

**LES PROCÉDURES ENDODONTIQUES RÉGÉNÉRATIVES :  
APPROCHE CONCEPTUELLE ET PROTOCOLES  
OPÉRATOIRES**

**JURY**

Président :

Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Alain GAMBIEZ

Monsieur le Docteur Thibault BECAVIN

Monsieur le Docteur Lieven ROBBERECHT

|  |   |   |
|--|---|---|
| Président de l'Université                        | : | Pr. J-C. CAMART                                 |
| Directeur Général des Services de l'Université : |   | P-M. ROBERT                                     |
| Doyen  | : | Pr. E. DEVEAUX                                  |
| Vice-Doyens                                      | : | Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL |
| Responsable des Services                         | : | S. NEDELEC                                      |
| Responsable de la Scolarité                      | : | M.DROPSIT                                       |

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

|                      |  |
|----------------------|--|
| P. BEHIN             | Prothèses  |
| T. COLARD            | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux                       |
| E. DELCOURT-DEBRUYNE | Professeur Emérite Parodontologie                                  |
| E. DEVEAUX           | Dentisterie Restauratrice Endodontie<br><b>Doyen de la Faculté</b> |
| <b>G. PENEL</b>      | Responsable du Département de <b>Biologie Orale</b>                |

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :**

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>T. BECAVIN</b>    | Responsable du Département de <b>Dentisterie Restauratrice Endodontie</b>                                 |
| A. BLAIZOT           | Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.                                      |
| <b>F. BOSCHIN</b>    | Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>   |
| <b>E. BOCQUET</b>    | Responsable du Département d' <b>Orthopédie Dento-Faciale</b>   |
| <b>C. CATTEAU</b>    | Responsable du Département de <b>Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.</b> |
| A. de BROUCKER       | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux  |
| T. DELCAMBRE         | Prothèses   |
| <b>C. DELFOSSE</b>   | Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>  |
| F. DESCAMP           | Prothèses   |
| A. GAMBIEZ           | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| F. GRAUX             | Prothèses   |
| P. HILDELBERT        | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| <b>J.M. LANGLOIS</b> | Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b>  |
| C. LEFEVRE           | Prothèses   |
| J.L. LEGER           | Orthopédie Dento-Faciale  |
| M. LINEZ             | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| G. MAYER             | Prothèses   |
| L. NAWROCKI          | Chirurgie Orale Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin CHRU Lille                                     |
| C. OLEJNIK           | <b>Biologie Orale</b>   |
| P. ROCHER            | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux  |
| L.ROBBERECHT         | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| <b>M. SAVIGNAT</b>   | Responsable du Département des <b>Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux</b>                        |
| T. TRENTESAUX        | Odontologie Pédiatrique   |
| <b>J. VANDOMME</b>   | Responsable du Département de <b>Prothèses</b>  |

### ***Réglementation de présentation du mémoire de Thèse***

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Professeur Etienne DEVEAUX**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Réhabilitation Orale*

*Département Dentisterie Restauratrice Endodontie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Docteur en Odontologie de l'Université de Lille 2

Habilité à Diriger des Recherches

*Vous me faites l'honneur et le plaisir d'accepter la présidence du jury de cette thèse pour laquelle je vous en remercie.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*

**Monsieur le Docteur Alain GAMBIEZ**

**Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Réhabilitation Orale*

*Département Dentisterie Restauratrice Endodontie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Diplôme d'Études Approfondies en Sciences de la Vie et de la Santé

*C'est un plaisir et un honneur de vous avoir en tant que membre de ce jury. Vos conseils avisés dans ma pratique de l'endodontie m'ont permis d'y développer un véritable engouement pour la discipline. Voyez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de mon admiration.*

**Monsieur le Docteur Thibault BECAVIN**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Réhabilitation Orale*

*Département Dentisterie Restauratrice Endodontie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Master I informatique Médicale – Lille 2

Master II Biologie et Santé – Lille 2

Docteur de l'Université de Lille

Responsable du Département de Dentisterie Restauratrice Endodontie

*Vous avez spontanément accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée durant mon cursus universitaire. J'espère que mon travail sera à la hauteur de vos attentes sur le sujet. Veuillez y trouver la marque de ma profonde estime.*

**Monsieur le Docteur Lieven ROBBERECHT**

**Maître de Conférences des Universités Praticien – Hospitalier des CSERD**

*Section Réhabilitation Orale*

*Département Dentisterie Restauratrice Endodontie*

Docteur en Chirurgie Dentaire

*Après quelques rebondissements, ce travail voit enfin le jour et cela n'aurait pu être le cas sans ton soutien bienveillant. Tu as su te rendre disponible et ce fut un réel plaisir de travailler sous ta direction. Ton talent et la qualité de tes enseignements me resteront en mémoire tout au long de ma pratique professionnelle, me rappelant à ton bon souvenir.*





# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Table des abréviations</b> .....                                      | <b>14</b> |
| <b>Introduction</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>1 Rappels histologiques sur la dent mature permanente</b> .....       | <b>16</b> |
| 1.1 Histologie de l'émail.....   | 17        |
| 1.2 Histologie de la dentine .....                                       | 18        |
| 1.2.1 Les remaniements dentinaires .....                                 | 18        |
| 1.2.2 Histologie de la pulpe .....                                       | 18        |
| 1.2.3 Vascularisation .....  | 19        |
| 1.2.4 Innervation .....  | 19        |
| 1.3 Physiologie et symptomatologie de la pulpe saine .....               | 19        |
| 1.3.1 Perceptions sensorielles de la pulpe .....                         | 19        |
| 1.4 Tests cliniques de l'état pulpaire .....                             | 20        |
| 1.4.1 Exploration de l'innervation .....                                 | 20        |
| 1.4.2 Tests thermiques .....   | 20        |
| 1.4.2.1 Test au froid.....   | 20        |
| 1.4.2.2 Test au chaud .....  | 20        |
| 1.4.2.3 Test électrique .....  | 21        |
| 1.4.3 Limite des tests électriques et thermiques .....                   | 21        |
| 1.4.4 Exploration de la fonction vasculaire .....                        | 21        |
| <b>2 Les cellules souches : à la base de la revascularisation</b> .....  | <b>23</b> |
| 2.1 Les cellules souches dentaire.....                                   | 23        |
| 2.1.1 Définitions .....  | 23        |
| 2.1.2 Les cellules souches adultes.....                                  | 24        |
| 2.2 Principales cellules souches pulpaires et péri vasculaires.....      | 25        |
| 2.2.1 Les DPSC's : cellules souches de la pulpe dentaire .....           | 25        |
| 2.2.2 Les SCAP's : cellules souches de la papille apicale.....           | 25        |
| 2.2.3 Les SHED's : cellules souches de dents temporaires exfoliées ..... | 26        |
| 2.2.4 Les PDLSC's : cellules souches du ligament parodontal .....        | 26        |
| 2.3 Rôle dans la revascularisation.....                                  | 26        |
| <b>3 La revascularisation endodontique actuelle</b> .....                | <b>28</b> |
| 3.1 Définition.....  | 28        |
| 3.2 Objectifs.....   | 28        |
| 3.3 Endodontie régénérative.....   | 29        |
| 3.4 Biomatériaux pour les procédures de revascularisation .....          | 30        |
| 3.4.1 La pâte bi ou tri antibiotique .....                               | 30        |
| 3.4.2 L'hydroxyde de calcium .....                                       | 30        |
| 3.4.3 Le minéral trioxyde aggregat.....                                  | 30        |
| 3.4.4 La Biodentine®.....  | 32        |
| 3.5 Le « cell homing ».....  | 34        |
| 3.5.1 Les facteurs de croissance cellulaire.....                         | 35        |
| 3.5.2 Recrutement des cellules souches.....                              | 37        |
| 3.5.3 Différents modèles de scaffold .....                               | 38        |
| 3.5.4 Scaffold biologique ou naturel .....                               | 38        |
| 3.5.4.1 Le plasma riche en plaquette.....                                | 38        |
| 3.5.4.2 Le plasma riche en fibrine .....                                 | 39        |
| 3.5.4.3 Le collagène .....   | 40        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.5.4.4  | Chitosan .....   | 41        |
| 3.5.4.5  | L'alginate .....   | 41        |
| 3.5.4.6  | L'acide hyaluronique.....  | 42        |
| 3.5.4.7  | La matrice dentinaire déminéralisée ou native .....  | 43        |
| 3.5.4.8  | La soie.....   | 44        |
| 3.5.5    | Scaffold artificiels ou synthétiques .....   | 44        |
| 3.5.5.1  | Les polymères .....  | 44        |
| 3.5.5.2  | Les biocéramiques .....  | 45        |
| <b>4</b> | <b>Les techniques de revascularisation .....</b>   | <b>49</b> |
| 4.1      | La technique sans scaffold : le « blood clot » .....   | 49        |
| 4.1.1    | Protocole opératoire du « blood clot » sur dent permanente immature.....                           | 50        |
| 4.1.1.1  | 1 <sup>ère</sup> séance : préparation canalaire .....  | 50        |
| 4.1.1.2  | 2 <sup>e</sup> séance : obturation canalaire .....   | 51        |
| 4.1.1.3  | 3 <sup>e</sup> séance : contrôle du matériau de coiffage et restauration coronaire définitive..... | 52        |
| 4.1.1.4  | 4 <sup>e</sup> séance : suivi .....  | 52        |
| 4.1.1.5  | Cas clinique.....  | 52        |
| 4.1.2    | Protocole opératoire du « blood clot » sur dent permanente mature....                              | 54        |
| 4.1.2.1  | 1 <sup>ère</sup> séance : préparation chemo-mécanique initiale .....                               | 54        |
| 4.1.2.2  | 2 <sup>e</sup> séance : préparation chemo-mécanique finale.....                                    | 55        |
| 4.1.2.3  | 3 <sup>e</sup> séance : obturation canalaire .....   | 56        |
| 4.1.2.4  | 4 <sup>e</sup> séance : contrôle du matériau de coiffage et restauration coronaire définitive..... | 57        |
| 4.1.2.5  | 5 <sup>e</sup> séance : suivi .....  | 57        |
| 4.1.2.6  | Cas clinique.....  | 57        |
| 4.2      | La technique avec scaffold .....   | 59        |
| 4.2.1    | Protocole sur dent permanente immature .....   | 60        |
| 4.2.1.1  | 1 <sup>ère</sup> séance.....   | 60        |
| 4.2.1.2  | 2 <sup>e</sup> séance.....   | 61        |
| 4.2.1.3  | 3 <sup>e</sup> séance.....   | 61        |
| 4.2.1.4  | 4 <sup>e</sup> séance.....   | 62        |
| 4.2.1.5  | Cas clinique.....  | 62        |
| 4.2.2    | Expérimentation <i>in vitro</i> sur dent permanente mature.....                                    | 63        |
| <b>5</b> | <b>Discussion.....</b>   | <b>67</b> |
| 5.1      | Tissu néo formé .....  | 67        |
| 5.2      | Limites d'indications.....   | 67        |
| 5.3      | Les cellules souches.....  | 68        |
| 5.4      | Revascularisation avec ou sans scaffold ? .....  | 68        |
| 5.5      | Niveau de preuve.....  | 68        |
| 5.6      | Les risques .....  | 70        |
| <b>6</b> | <b>Conclusion .....</b>  | <b>71</b> |
|          | <b>Table des figures .....</b>   | <b>72</b> |
|          | <b>Table des tableaux.....</b>   | <b>72</b> |
|          | <b>Références bibliographiques .....</b>   | <b>73</b> |
|          | <b>Annexes .....</b>   | <b>82</b> |
|          | .....  | 84        |

## Table des abréviations

**BMMSC (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell)** : cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse.

**BMPs (Bone Morphogenic Protein)** : protéine osseuse morphogénique.

**DPP (Dentin Phosphoprotein)** : phosphoprotéines dentinaires.

**DPSC (Dental Pulp Stem Cells)** : cellules souches de la pulpe dentaire.

**EDTA (Ethylène Di-amine Tétra Acétyl)** : acide éthylène diamine tétra-acétique (chélatant des ions calcium).

**FGF (Fibroblast Growth Factor)** : facteur de croissance fibroblastique.

**IGF1 (Insuline-like Growth)** : facteur de croissance à l'insuline de type I.

**hIDPSC (human Immature Dental Pulp Stem Cells)** : cellules souches pulpaire humaines de dents immatures.

**MTA** : Mineral Trioxide Agregate.

**PDGF (Platelet derived growth factor)** : facteur de croissance dérivé des plaquettes.

**PDLSC (Periodontal Ligament Stem Cells)** : cellules souches du ligament parodontal.

**p38-MAPK (p38 Mitogen Activated Protein Kinase)** : protéine kinase mitogène activée p38.

**SCAP (Stem Cell of Apical Papilla)** : cellules souches de la zone apicale de la papille dentaire.

**SHED (Stem Cell from Human Exfoliating Decidual Teeth)** : cellules souches de pulpe de dents temporaires exfoliées.

**TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ )** : facteur de croissance de transformation  $\beta$ .

**VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)** : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

**BMMSC (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell)** : cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse.

**Blood clot** : caillot sanguin.

**Scaffold** : échafaudage tissulaire.

**Cell homing** : recrutement cellulaire.

**ECM** : matrice extra-cellulaire.

## Introduction

Les traitements endodontiques visant à obturer les canaux désinfectés en utilisant des matériaux inertes tels que la gutta-percha ont fait leurs preuves et sont devenus le standard en la matière au fil des années pour prévenir la parodontite apicale. Cependant, les dents traitées endodontiquement peuvent être sujettes aux réinfections en cas de percolation bactérienne et à la dyschromie si le parenchyme pulpaire nécrosé n'est pas correctement éliminé. Les dents permanentes immatures nécessitant un traitement endodontique et obturées de cette façon sont d'autant plus exposées à ces complications et de surcroît, sont sensibles aux fractures de par leur édification radiculaire incomplète. Plusieurs procédures existent déjà pour les dents permanentes immatures désinfectées, chez les enfants et adolescents, afin de les revasculariser, de faire se terminer leur édification radiculaire et ainsi de réduire le risque de fracture. Ces initiatives ont suscité un vif intérêt pour la conception d'une multitude d'approches d'ingénierie tissulaire pour la régénération de la pulpe dentaire et de la dentine. Ce concept de l'endodontie régénérative évolue et a été récemment étendu aux dents permanentes matures et donc à l'endodontie adulte qui représente la plus grande partie des traitements endodontiques. Par conséquent, les procédures endodontiques régénératives peuvent-elles substituer aux traitements classiques et dans quelle mesure ? Ce travail fait émerger les avancées récentes et la base biologique des procédures endodontiques régénératives pour « revitaliser » les dents permanentes matures et immatures. L'objectif est de proposer des stratégies qui se concentrent sur la réalisation d'une obturation biologique substituable à la gutta-percha. Ces stratégies reposent sur la corrélation des connaissances actuelles sur les cellules souches, les facteurs de croissance et l'évolution considérable des biomatériaux. De cette triade résulte une modification du paradigme d'ingénierie tissulaire appelé « cell homing », afin d'aboutir à des modèles de revascularisation fiables et reproductibles. Cependant, une « régénération » pulpaire *ad integrum* n'étant pas possible actuellement, il s'agira de définir dans un premier temps les objectifs réalistes et les critères de réussite pour ce type de traitement. Dans un second temps, les techniques existantes reposant sur ce concept de recrutement cellulaire endogène seront développées. Enfin, ce travail permettra l'élaboration de fiches de procédures clinique basées sur les dernières recommandations disponibles dans la littérature.

# 1 Rappels histologiques sur la dent mature permanente

La dent permanente mature est composée de 3 tissus minéralisés : l'émail, la dentine et le cément qui assurent ensemble la protection de la pulpe dentaire.

La dent est ainsi rattachée par le ligament parodontal à l'os alvéolaire et constitue l'organe dentaire (fig.1).

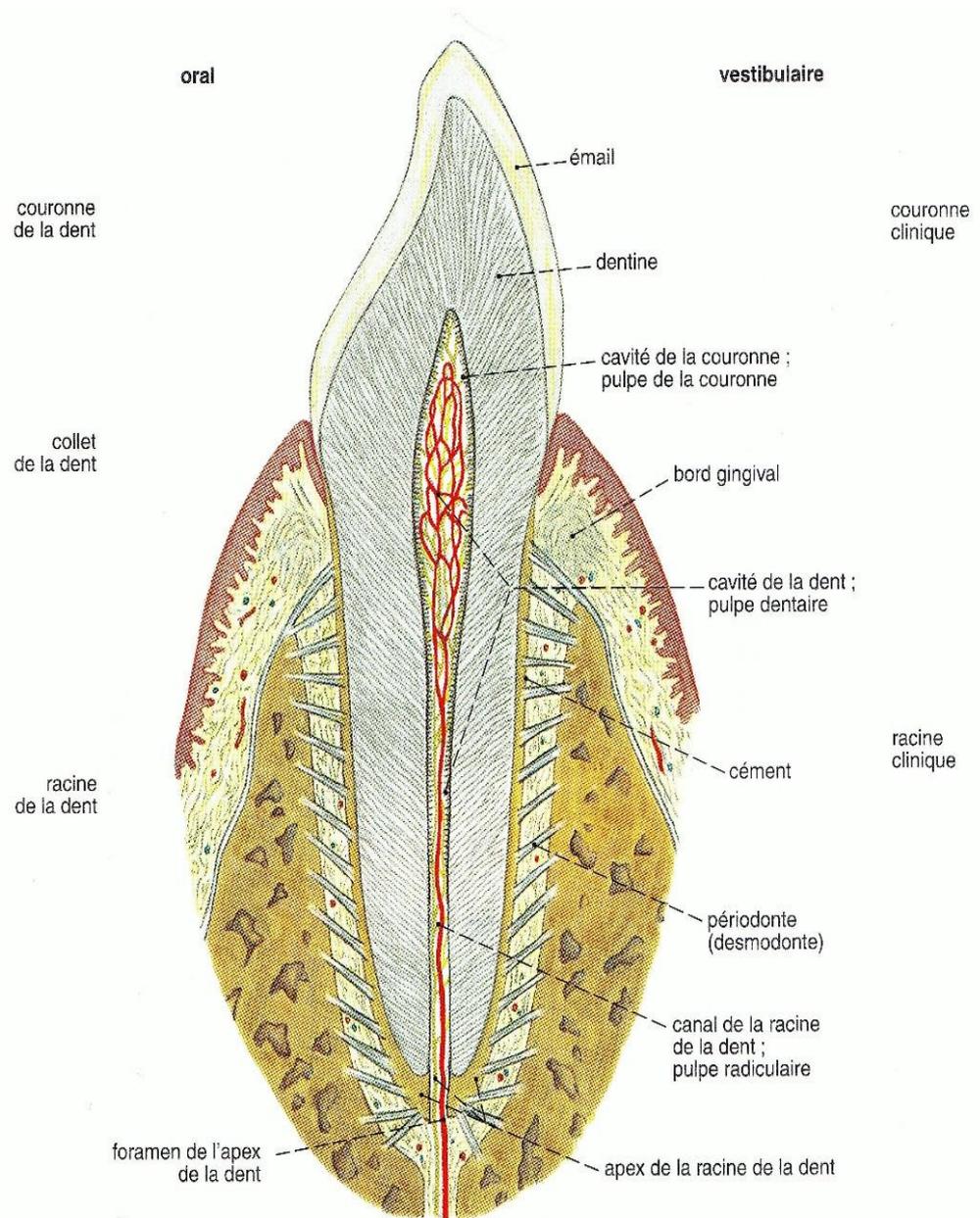


Figure 1 : Dent incisive ; coupe longitudinale schématique avec l'alvéole et l'appareil ligamentaire [103]

La couronne anatomique se distingue de la racine dentaire.

- La couronne renferme la pulpe camérale par l'apposition de la dentine qui est elle-même recouverte d'émail.
- La racine dentaire renferme la pulpe canalaire et est composée de dentine recouverte de cément. La racine est ancrée à l'os alvéolaire grâce au ligament parodontal.

La dentine est le tissu calcifié le plus important de la dent en volume. Elle entoure en continu le parenchyme pulpaire sauf au niveau de l'orifice apical.

La pulpe qui assure les fonctions nutritives, sensibles et défensives, possède les cellules « dentinogénique » nécessaire à l'élaboration des composants dentinaires. Elle occupe la position centrale du complexe dentino-pulpaire.

## 1.1 Histologie de l'émail

L'émail qui recouvre les couronnes dentaires est le tissu le plus minéralisé de l'organisme. C'est le seul tissu calcifié d'origine épithéliale. Il résulte de la minéralisation du substrat organique synthétisé et secrété par les améloblastes. La phase minérale représente 96 à 98 % de la masse de l'émail. Elle est accompagnée de 2% d'eau environ. Cette phase minérale est essentiellement constituée d'hydroxyapatite. La phase organique quant à elle ne représente que 2% du poids tissulaire de l'émail adulte. Elle est composée de protéines, de lipides et d'eau. L'émail est le tissu le plus dur de l'organisme (entre la topaze et l'apatite pure sur l'échelle de Moss). Il permet d'endurer les contraintes mécaniques occlusales. Son épaisseur est maximale dans les zones cuspidiennes et diminue progressivement au fur et à mesure que l'on se rapproche du collet de la dent [109].

L'organisation prismatique des cristaux d'hydroxyapatite constitue une architecture permettant la dissipation des forces via les bandes de Hunter Schreger et les stries de Retzius. La torsion de 1 à 3° des prismes chaque fois qu'ils franchissent une strie de Retzius (tous les 25 µm) permet la dissipation des forces s'exerçant sur l'émail au sein de modules de minéralisation [31].

## **1.2 Histologie de la dentine**

La dentine figure parmi les tissus minéralisés de l'organisme. Elle est issue embryologiquement de la papille dentaire. Moins minéralisée que l'émail, sa composition globale est de 70% de charge minérale, de 18% à 22% de matrice organique et de 7% à 12% d'eau. L'orthodentine constitue l'essentiel de la dentine chez les espèces mammaliennes. Il est difficile de considérer l'orthodentine comme un tissu homogène. En effet, la couche externe au niveau des racines diffère de la dentine circumpulpaire sous-jacente qui se divise au niveau coronaire en une dentine primaire puis secondaire (circumpulpaire) dont la formation se poursuit tout au long de la vie et est responsable de la réduction et la taille de la chambre pulpaire. Enfin une dentine tertiaire (réactionnelle ou réparatrice) est apposée en cas d'agression pathologique [32].

### **1.2.1 Les remaniements dentinaires**

Les remaniements de la dentine sont essentiellement des processus d'apposition ou de résorption tissulaire. Tous ces phénomènes peuvent se produire soit dans des conditions physiologiques, soit dans des conditions « réactionnelles » en réponse à des phénomènes traumatiques, pathologiques ou thérapeutiques.

La limite entre les dentines physiologiques et réactionnelles est marquée par la présence d'une ligne calciotraumatique [32]. Dans le cas d'un stress modéré qui ne conduit pas à la destruction des odontoblastes, on parle de « dentine réactionnelle ». Le tissu pulpaire réagit en augmentant la distance avec l'agent agresseur en apposant un tissu dentinaire cicatriciel. Si les odontoblastes sont détruits, une dentine réparatrice est apposée [96].

### **1.2.2 Histologie de la pulpe**

La pulpe occupe la zone centrale du complexe pulpo-dentinaire. C'est un tissu conjonctif dont les éléments cellulaires vasculaires et nerveux assurent la « vitalité » de la dent [109]. La pulpe dentaire provient de la papille dentaire embryonnaire (tissu ectomésenchymateux). C'est la forme mature de la papille et le seul tissu lisse de la dent. La cellule principale de ce tissu est l'odontoblaste, également appelé dentinoblaste. La pulpe dentaire contient également des fibroblastes, des cellules mésenchymateuses indifférenciées ou des cellules souches, des macrophages et des

lymphocytes [6].

### 1.2.3 Vascularisation

La pulpe est un tissu très vascularisé. L'apport sanguin est effectué par les artérioles au niveau des *foramina* apicaux. Ces vaisseaux représentent environ 15% du volume pulpaire. En périphérie de la pulpe, on trouve un réseau dense de vaisseaux préterminaux et un réseau sous-odontoplastique en regard des odontoblastes qui peuvent y puiser les éléments métaboliques nécessaires à leur activité. La pulpe est donc un organe à vascularisation terminale. Cette absence de suppléance collatérale la rend plus vulnérable à la nécrose tissulaire [96].

### 1.2.4 Innervation

La pulpe dentaire est un des tissus les plus innervés de l'organisme. On dénombre environ 2000 à 2500 axones au niveau de l'apex pour une prémolaire adulte [75].

La pulpe contient deux grands types de fibres nerveuses :

- **Des fibres sensibles** ont un rôle de transmission des informations périphériques vers le système nerveux central ainsi qu'un rôle actif de contrôle du milieu local et de mise en action du système immunitaire. Ce sont pour l'essentiel des fibres de petit diamètre amyélique ou faiblement myélinisées qui captent des informations chimiques, thermiques et des déformations mécaniques [96].
- **Des fibres du système autonome** régulent la vascularisation pulpaire et participent également aux réactions immunitaires.

## 1.3 Physiologie et symptomatologie de la pulpe saine

### 1.3.1 Perceptions sensorielles de la pulpe

L'absence de moyens diagnostiques fiables de l'état physiologique de la pulpe qui soient non invasifs impose de prendre en considération la symptomatologie de celle-ci. Elle est étudiée au travers de *stimuli* spontanés ou provoqués. Lorsque la couche d'émail est attaquée par un élément extérieur et que celle-ci vient à se rompre

ou que la couche de ciment est découverte, certains *tubuli* communiquent avec l'extérieur et les *stimuli* externes peuvent être transmis à la pulpe [1].

## **1.4 Tests cliniques de l'état pulpaire**

Les tests tentent à mettre en évidence l'existence de la fonction nerveuse et/ou vasculaire. Dans la majorité des cas, ces tests permettent de rendre compte de la fonction pulpaire. Il existe cependant des faux négatifs et faux positifs. Les conditions de réalisation de ces tests sont aussi importantes que les tests en eux-mêmes.

### **1.4.1 Exploration de l'innervation**

L'exploration de l'innervation repose sur des tests simples et employés quotidiennement dans la pratique quotidienne du chirurgien-dentiste. Des fibres nerveuses sont excitées et les sensations qui en résultent sont ensuite analysées. On parle de tests de sensibilité pulpaire (chaud, froid, électrique).

### **1.4.2 Tests thermiques**

Les tests consistent à appliquer un *stimulus* contrôlé froid ou chaud de courte durée sur la surface coronaire de la dent [85].

#### **1.4.2.1 Test au froid**

L'application d'un coton réfrigéré durant quelques secondes (à l'aide de dichlorodifluorométhane ou chlorure d'éthyle) agit sur les fluides dentinaires de manière à provoquer une réaction de vasoconstriction qui entraîne une sensation plus ou moins douloureuse. Dans le cas d'une pulpe saine, la sensation douloureuse disparaît rapidement. En revanche si la pulpe est inflammatoire, la sensation douloureuse peut persister même après l'arrêt de l'application du *stimulus*.

#### **1.4.2.2 Test au chaud**

La stimulation en clinique s'effectue le plus couramment par l'application d'un cône de gutta réchauffé ou d'eau chaude (avec pose du champ opératoire au préalable afin d'isoler la dent).

Cependant une montée excessive et rapide de la température du complexe dentino-pulpaire peut aboutir à des lésions irréversibles de ce dernier. Il faut par conséquent

effectuer ce test avec maîtrise. Les tests au froid sont considérés comme plus fiables que les tests au chaud.

### **1.4.2.3 Test électrique**

L'utilisation d'un « pulp tester » permet de délivrer une stimulation électrique jusqu'au complexe dentino-pulpaire. Le courant électrique se propage jusqu'à activer les fibres  $\alpha$  delta. Une sensation plus au moins douloureuse est ressentie par le patient permettant de quantifier la perception sensorielle et ainsi de comparer les résultats sur une même dent à différents moments.

### **1.4.3 Limite des tests électriques et thermiques**

Ces 3 tests les plus couramment utilisés sont un moyen pertinent d'apporter des informations sur l'état clinique de la pulpe mais ne sont pas entièrement fiables. La sensibilité de ces tests pour le diagnostic est de 0,88 pour le test au froid, 0,86 pour le test au chaud et 0,76 pour le test électrique [113]. Il est donc impossible d'être sûr à 100 % de la signification d'un test.

### **1.4.4 Exploration de la fonction vasculaire**

Seule l'exploration de la fonction vasculaire permet d'évaluer la « vitalité pulpaire » à proprement parlé. La vitalité pulpaire est assurée par la fonction vasculaire et non par la fonction nerveuse, qui elle, assure la sensibilité. L'exploration de la fonction pulpaire peut se réaliser au laboratoire grâce à différentes méthodes : thermographie, photopléthysmographie, débitmètre laser doppler, oxymétrie pulsée [96]. Seules deux techniques peuvent être utilisées au cabinet de par leur coût et mise en pratique : le débitmètre laser doppler et l'oxymétrie pulsée. Toutefois leur utilisation se fait à des fins de recherches essentiellement.

Le débitmètre LASER doppler peut être utilisé dans le cas de dents traumatisées ne répondant pas aux tests de sensibilité. Cette technique repose sur le principe de l'effet doppler. Grâce à un faisceau LASER émis à une certaine longueur d'onde à la surface de l'émail une analyse du décalage de fréquence entre les faisceaux incident et réfléchi permet de calculer la vitesse du flux sanguin. C'est sur le principe de la réflexion de la lumière sur les cellules sanguines en mouvement que l'on peut obtenir cette vitesse.

L'oxymétrie pulsée est une méthode non invasive d'évaluation de la santé vasculaire basée sur le niveau de saturation en oxygène. Elle peut être utilisée pour évaluer la vitalité de la pulpe dentaire [119] [9].

## 2 Les cellules souches : à la base de la revascularisation

La revascularisation, qu'elle soit sur dent immature ou mature, fait intervenir les cellules souches dentaires. Elles sont une composante essentielle à la réussite thérapeutique. Les cellules souches dentaires sont identifiées en 3 groupes principaux et sont localisées dans la pulpe elle-même (les DPSC's), au niveau de la papille apicale (les SCAP's) et au niveau du ligament parodontal (les PDLSC's). Un 4<sup>e</sup> type de cellules souches est retrouvé au sein du sac folliculaire et les dents temporaires (les SHED's) [19].

### 2.1 Les cellules souches dentaire

Différents types de cellules souches ont été identifiés dans la pulpe dentaire et le ligament parodontal. Les expériences actuelles ont montré que ces cellules souches mésenchymateuses peuvent être développées *in vitro* et peuvent régénérer des tissus mésenchymateux mais également osseux et nerveux [64].

#### 2.1.1 Définitions

Les cellules souches sont les précurseurs de cellules dites « spécialisées » qui acquièrent une morphologie et une fonction spécifique en fonction de leur environnement tissulaire. Ce processus est linéaire et unidirectionnel.

On retrouve deux grands types de cellules souches, les cellules souches embryonnaire et les cellules souches adultes. **Les cellules souches embryonnaires** sont à la base de la chaîne de différenciation. Elles sont les précurseurs de tous les tissus de l'organisme et sont dites par définition « totipotentes » [83]. **Les cellules souches adultes** sont déjà engagées dans une chaîne de différenciation tissulaire spécifique, elles sont dites « pluripotentes » (fig. 2).

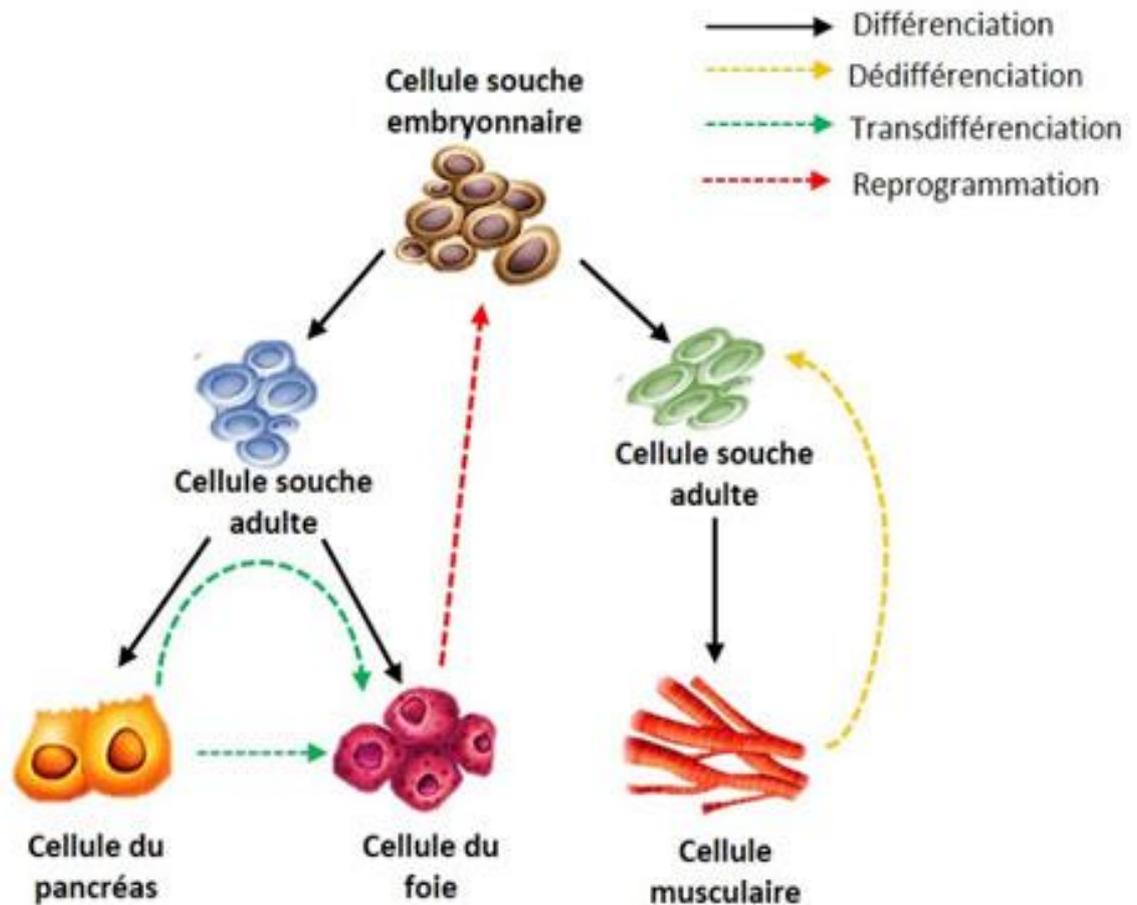


Figure 2: Schéma de spécialisation cellulaire des cellules souches [120]

## 2.1.2 Les cellules souches adultes

Les cellules souches adultes sont dites somatiques. Elles n'appartiennent pas à la lignée des cellules germinales et forment le corps d'un organisme multicellulaire. Leur fonction est d'assurer l'homéostasie d'un tissu ou d'un organe. Elles se multiplient à l'identique et possèdent les mêmes caractéristiques que le tissu à réparer ou remplacer. Leur caractère « pluripotent » leur permet de produire des cellules de morphologie et de fonctions très variables. Suivant leur implantation dans un site donné, elles peuvent produire les facteurs de croissance qui recrutent des progéniteurs locaux impliqués dans le processus de réparation et d'amélioration des fonctions [66]. Concernant le complexe dentino-pulpaire, ce sont les DPSC's (Dental Pulp Stem Cells) qui représente les cellules souches adultes de la pulpe.

## 2.2 Principales cellules souches pulpaire et péri vasculaires

Plusieurs types de cellules souches ont été identifiés au sein de la dent et des tissus environnants (fig. 3).

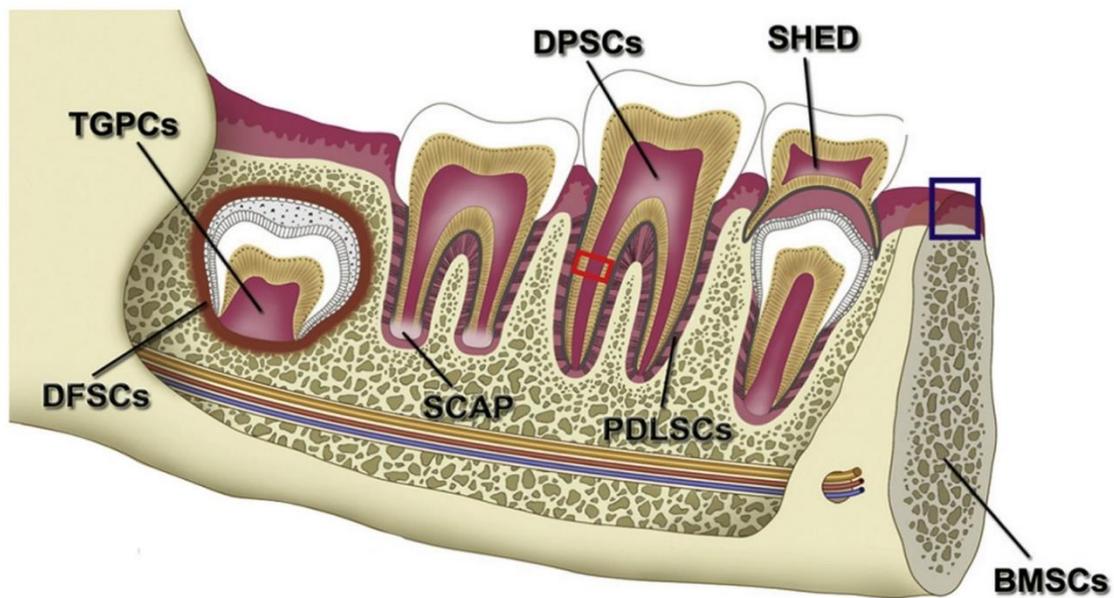


Figure 3: Dessin d'une mandibule montrant les principales cellules souches dentaires. SCAP : Stem Cell of Apical Papilla. SHED : Stem Cell from Human Exfoliating Deciduous Teeth. PDLSC's : Periodontal Ligament Stem Cells. DPSC's : Dental Pulp Stem Cells DFSC's : Dental Follicle Stem Cells BMMSC : Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell [67]

### 2.2.1 Les DPSC's : cellules souches de la pulpe dentaire

Ce sont les cellules du complexe dentino-pulpaire qui sont responsables du recrutement des progéniteurs capables de créer une dentine réparatrice [33]. Les DPSC's qui se trouvent au sein même du complexe dentino-pulpaire ont des propriétés ostogéniques, dentinogéniques, adipogéniques et neurogéniques [36]. Ce sont les principales cellules souches colonisant la pulpe dentaire.

### 2.2.2 Les SCAP's : cellules souches de la papille apicale

Un autre type de cellule souche existe uniquement au niveau de la papille apicale des dents immatures : les SCAP's (Stem Cell of the Apical Papilla). Ces cellules souches permettent le développement du canal dentinaire. A la différence des DPSC's elles ne peuvent pas reformer un complexe pulpaire fonctionnel [104].

### **2.2.3 Les SHED's : cellules souches de dents temporaires exfoliées**

Les SHED's (Stem-cell from Human Exfoliated Deciduous teeth) sont les cellules souches que l'on retrouve au sein de la pulpe de dents temporaires exfoliées. Elles sont capables de se différencier en odontoblastes ou osteoblastes mais pas de former un complexe dentino-pulpaire [64].

En conclusion, ces 3 types de cellules souches ont un enjeu particulier dans la réparation ou la régénération d'un complexe pulpo-dentinaire selon la technique de revascularisation utilisée. A ce jour *in vivo*, seules les DPSC's ont démontré leur capacité une fois implantées de manière ectopique en présence d'hydroxyapatite à former un complexe pulpo-dentinaire. On obtient une pulpe avec des odontoblastes qui forment la dentine [66]. Toutefois les SHED's représentent un enjeu intéressant car elles possèdent une intense activité de division et une capacité à induire la formation d'os ou de dentine une fois transplantées. La pulpe dentaire contient donc de vraies cellules souches de par leur capacité d'autorenouveaulement et leur haut pouvoir de prolifération.

### **2.2.4 Les PDLSC's : cellules souches du ligament parodontal**

Le ligament parodontal est un tissu conjonctif fibreux hautement spécialisé situé entre le ciment, couvrant la racine de la dent, et l'os qui forme la paroi de la cavité. C'est un tissu hautement vascularisé, qui reflète le taux élevé de renouvellement de ses constituants cellulaires et extracellulaires [58]. De nombreuses recherches ont été menées pour évaluer la capacité de régénération des PDLSC's dans une gamme de défauts dentaires et craniofaciaux chez divers modèles animaux. Il ressort de ces études que les PDLSC's implantées génèrent des structures ressemblant à celles du ligament cémentaire et du parodonte, similaires au complexe parodontal natif [38]. Les cellules souches issues du ligament parodontal peuvent se différencier *in vitro* en adipocytes et chondrocytes et former également des dépôts minéraux [58].

## **2.3 Rôle dans la revascularisation**

La pulpe dentaire est un tissu hautement vascularisé et innervé contenant une population de cellules souches hétérogènes ayant un potentiel de différenciation multiple. Les traitements endodontiques actuels se concentrent sur la préservation du tissu pulpaire et sur la régénération de la pulpe dentaire. Les cellules souches de la

pulpe dentaire humaine (DPSC's) sont actuellement étudiées comme thérapie pour la régénération de la pulpe et pour la lésion du nerf périphérique dans laquelle les neurones et les cellules de Schwann présentent une capacité de régénération limitée [19]. Les cellules souches issues de dents temporaires exfoliées sont quant à elles de plus en plus sollicitées dans les traitements de régénération pulpaire avec une vitesse de guérison de la lésion rapide dans le cas d'un apex ouvert [82]. Ces cellules souches résident dans des « niches biologique » qui fournissent un microenvironnement stable et le maintien des cellules dans leur état indifférencié. Ces niches subissent des modifications lors de perturbation comme la maladie ou le remodelage tissulaire. Elles sont identifiées grâce à plusieurs marqueurs. Toutes possèdent à leur surface le marqueur STRO-1 et sont en général sélectionnées sur l'expression de ce seul marqueur. Une cellule souche mésenchymateuse est définie par l'expression positive des marqueurs de surface suivant : STRO-1, CD-90, CD-73, CD-29 et l'expression négative des marqueurs : CD-45, CD-34 et CD-31 [33]. Les cellules souches de ces niches biologiques (papille apicale et tissus péri-apicaux) sont sollicitées lors des procédures de revascularisation actuelles sur dents immature et des mature [59] [121].

*Tableau 1: Propriétés et foyer des cellules souches dentaires [20]*

| <b>TYPE DE CELLULE SOUCHE</b> | <b>SOURCE</b>          | <b>POTENTIEL DE MINERALISATION</b>                        | <b>POTENTIEL DE DIFFERENTIATION</b>                   |
|-------------------------------|------------------------|---|---|
| DPSCs                         | Pulpe dentaire         | Produit de la dentine +                                   | Odontoblaste, nerveuse, myocyte, adipocyte, ostéocyte |
| SCAP                          | Papille apicale        | Produit de la dentine ++                                  | Odontoblaste, ostéocyte, adipocyte                    |
| SHED                          | Dent lactéale exfoliée | Produit de la dentine ++                                  | Odontoblaste, ostéocyte, nerveuse                     |
| PDLSCs                        | Ligament parodontal    | Produit de la dentine seulement dans certaines conditions | Odontoblaste, adipocyte                               |

## 3 La revascularisation endodontique actuelle

### 3.1 Définition

La « revascularisation » endodontique est une étape vers la « régénération » de la pulpe. Ce concept est apparu en 1961 avec les travaux de Osby. Les premiers rapports documentés datent de 1966 et portent sur la formation de la barrière apicale dans les cas de nécrose pulpaire sur dents immatures [52].

La revascularisation de la pulpe est définie comme la réintroduction de la vascularisation dans le système canalaire. Les vaisseaux sanguins sont des constituants indispensables de la pulpe dentaire. Cependant, la régénération pulpaire est considérée comme incomplète sans une couche odontoblastique tapissant la surface dentinaire et une nociception assurée via des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques. A cela s'ajoutent des fibroblastes interstitiels et surtout des cellules souches qui servent à l'homéostasie de toutes les cellules pulpaires dans la pulpe lorsqu'elles subissent une apoptose et qui ont un besoin constant d'assurer leur renouvellement. La revascularisation est une procédure visant à « revitaliser » la dent. Elle ne concerne donc en aucun cas la fonction nerveuse. Ce n'est donc pas une « régénération *ad integrum* » [97] [106].

### 3.2 Objectifs

Les objectifs de la revascularisation sont de rétablir une circulation interne au sein de l'organe dentaire. Les propriétés nociceptives sont d'emblée exclues et ne sont pas attendues pour une technique de revascularisation simple. En effet une technique de revascularisation simple (avec ou sans apport de facteurs de croissances exogènes) ne pourra rétablir la fonction nerveuse *in vivo* actuellement. La néo-angiogenèse est le seul objectif réalisable à ce jour. La fonction vasculaire permettra néanmoins un apport de nutriment et une édification radiculaire dans le cas d'un dent immature ainsi qu'une fonction immunologique dans certains cas [107] [74].

La réussite du traitement est évaluée par les symptômes rapportés par les patients et à travers l'utilisation d'investigations relativement rudimentaires telles que les tests thermiques, les tests électriques, la sensibilité à la percussion ou à la palpation, et l'évaluation radiographique. Ces tests sont très subjectifs mais une preuve radiologique de guérison de la lésion permet de démontrer un résultat positif

et plus objectif de la thérapeutique [97]. Lorsque l'apexogenèse s'est interrompue suite à une nécrose pulpaire, cette thérapeutique peut entraîner une augmentation de l'épaisseur de la dentine de la racine ainsi qu'une réduction du volume pulpaire pour les dents immatures [73] [97].

### 3.3 Endodontie régénérative

L'endodontie régénérative est basée sur le concept de l'ingénierie tissulaire. Les procédures endodontiques régénératives ont été définies comme des procédures biologiques conçues pour remplacer les structures endommagées, y compris les structures dentinaires et radiculaires. Les cellules du complexe dentino-pulpaire seraient régénérées et formeraient un tissu vivant qui serait similaire aux tissus d'origine. Les fonctions physiologiques normales seraient ainsi rétablies. A ce jour, aucun cas n'a montré de régénération complète des tissus nécrosés sur une dent [72].

Ainsi, une distinction claire entre la régénération et la revascularisation peut être faite comme suit :

- **Revascularisation de la pulpe** = induction de l'angiogenèse dans le canal radiculaire traité endodontiquement.
- **Régénération de la pulpe** = revascularisation de la pulpe + restauration des odontoblastes fonctionnels et / ou des fibres nerveuses.

La régénération est définie comme la reconstitution du tissu endommagé par un tissu similaire au tissu originel et la restauration des fonctions biologiques. La réparation est le remplacement du tissu endommagé par un tissu différent du tissu d'origine et la perte des fonctions biologiques. Par ailleurs, le terme de «procédures endodontiques régénératives» a été largement adopté dans la littérature. Il se réfère à toutes les procédures qui visent à obtenir une réparation organisée de la pulpe dentaire et à inclure les futures thérapies qui évoluent dans le domaine de l'endodontie régénérative [60].

## **3.4 Biomatériaux pour les procédures de revascularisation**

Les procédures de revascularisation, qu'elles soient sur dent immature ou dent mature, nécessitent toutes l'utilisation de silicates de calcium et d'un agent désinfectant.

### **3.4.1 La pâte bi ou tri antibiotique**

La pâte tri-antibiotique est composée de minocycline, ciprofloxacine et de métronidazole [81] [39]. Une variante composée uniquement de métronidazole et de ciprofloxacine a été utilisée avec les mêmes résultats d'efficacité antiseptique [43], la minocycline n'apportant pas une action essentielle. Leur utilisation en topique n'est pas recommandée par l'AFSSAPS en France mais l'est Outre-Atlantique. Leur utilisation peut induire une résistance bactérienne et une dyschromie interne due à la minocycline [50]. De plus, le potentiel de différenciation des cellules et de minéralisation est affecté par les antibiotiques, même à la concentration recommandée de  $0,39 \mu\text{m.mL}^{-1}$  [7]. Au-delà de  $1 \text{ mg.mL}^{-1}$  toutes les cellules sont détruites. Enfin, l'évacuation de la pâte du système canalaire une fois son action terminée est difficile. En moyenne, 50% du volume d'antibiotique est retrouvé dans la structure de la dentine jusqu'à  $350 \mu\text{m}$  de profondeur [7].

### **3.4.2 L'hydroxyde de calcium**

L'utilisation de l'hydroxyde de calcium en chirurgie dentaire ( $\text{CaOH}_2$ ) est courante et diversifiée. Son action principale est basée sur la dissociation ionique du  $\text{Ca}^{2+}$  et l' $\text{OH}^-$  et directement liée à son pH élevé (autour de 12). Les ions hydroxydes libérés augmentent le pH avec pour principal effet une action antibactérienne au sein du système canalaire et des tissus environnants (péri radiculaires). Il exerce une action pro-activateur de la minéralisation (ATPase, phosphate alcaline, pyrophosphate) ainsi que le recrutement des cellules souches et une action positive sur la différenciation cellulaire [55,87].

### **3.4.3 Le minéral trioxyde aggregat**

Le minéral trioxyde aggregat (MTA) est un ciment de Portland composé de calcium, de phosphate, de silice et de carbone en majorité. Il se présente sous la forme d'un mélange poudre et eau distillée ou sérum physiologique avec un rapport de 3 pour 1.

Tableau 2: Composition approximative d'un ciment MTA

| <b>Poudre</b>            | <b>Liquide</b>          |
|--------------------------|-------------------------|
| Silicate tricalcique     | Eau stérile             |
| Silicate dicalcique      | +/- Chlorure de calcium |
| Aluminate tricalcique    |                         |
| Sulfate de calcium       |                         |
| +/- Carbonate de calcium |                         |

Son utilisation dans les coiffages pulpaire, apexification et réparation de perforation est établie, tandis que son utilisation dans les traitements de régénération endodontique est plus récente [108]. Les propriétés physiques du MTA reposent sur une bonne étanchéité mais une résistance à la compression faible par rapport à Biodentine® ainsi qu'un temps de début de prise assez long (3 heures).

Par ailleurs, les premières forme de MTA gris qui ne sont plus commercialisées en France peuvent entrainer des dyschromies secondaires dues au silicate dicalcique et les particules ferrique [16] [118]. Sur le plan de la biocompatibilité, toutes ces études présentent les mêmes résultats. Il semble que la réponse tissulaire face au MTA se caractérise, selon le cas clinique, par un effet anti-inflammatoire, la formation d'un pont dentinaire, l'apposition de ciment en regard du matériau, la formation d'un nouveau ligament parodontal et l'apposition de tissu osseux.

Récemment son utilisation combinée avec des cellules issue du placenta humain (HPE) a démontré une induction de la croissance cellulaire, la différenciation et l'angiogenèse des cellules souches pulpaire, qui étaient associées aux voies mTOR, MAPK et NF-κB. Ainsi, la combinaison de MTA et HPE peut être utile pour l'endodontie régénérative [13].

Tableau 3: Avantages et limites des ciments à base de MTA

| Avantages   | Limites  |
|---|--|
| Bioactivité (formation dentinaire, osseuse et desmodontale) | Propriétés mécaniques insuffisantes pour substitut dentinaire                      |
| Excellente herméticité                                      | Manipulation difficile (consistance sable mouillé pour les anciennes formulations) |
| Nouveaux conditionnements et formulations                   | Nécessité d'une instrumentation spécifique (i.e MTA gun®)                          |
|   | Temps de prise long (anciennes formulations)                                       |

### 3.4.4 La Biodentine®

La Biodentine® (Septodont, France) est un matériau de substitut dentinaire récent à base de silicate de calcium. Sa composition est proche du MTA mais sa granulométrie est contrôlée garantissant une pureté du produit. Ce qui permet d'avoir une stabilité de la teinte des dents restaurées par Biodentine® et d'éviter les dyschromies secondaires [112].

Tableau 4: Composition de Biodentine®

| Poudre   | Liquide                   |
|--|---------------------------|
| Silicate tri- et dicalcique ( $\geq 70\%$ )              | Eau                       |
| Carbonate de calcium et oxyde de calcium ( $\geq 10\%$ ) | Chlorure de calcium (15%) |
| Oxyde de zirconium (5%)                                  | Premia (nc)               |

La Biodentine® se présente sous la forme d'une capsule unidose à mixer dans un vibreur classique, rendant son utilisation plus aisée que le MTA (180min). Son temps de début de prise est de 9 à 12 minutes, qui est diminué par rapport au MTA. Les propriétés mécaniques de la Biodentine® en terme de dureté et de résistance à la compression sont proches de la dentine humaine et sa résistance à la flexion s'apparente à celle des verres ionomères [16]. Contrairement au MTA, Biodentine® peut être utilisée durant quelques mois pour des restaurations coronaires temporaires et en protection pulpo-dentinaire afin de contrôler l'évolution favorable du cas [118]. La Biodentine® peut induire la minéralisation après un coiffage pulpaire avec la formation d'une dentine réactionnelle. Le pont dentinaire obtenu est dense, épais et il ferme complètement les brèches pulpaires contrairement au verre ionomère. C'est un matériau bioactif et biocompatible capable également d'induire aussi la différenciation

odontoblastique des cellules souches de la pulpe via la voie d'activation de la phosphatase alcaline et des protéines de la matrice de la dentine [65] [118].

*Tableau 5: Avantages et limites de Biodentine®*

| <b>Avantages</b>  | <b>Limites</b>  |
|---|---|
| Bioactivité (formation dentinaire, osseuse, cémentaire et desmodontale) | Mélange sensible à la manipulation par le praticien et au temps de la vibration |
| Excellente étanchéité et adaptation à la dentine                        |   |
| Coût modéré   |   |
| Bonnes propriétés mécaniques  |   |
| Temps de prise réduit   |   |

### 3.5 Le « cell homing »

Le guidage cellulaire a été proposé comme une alternative viable à l'obturation endodontique conventionnelle. Il s'agit d'une modification du paradigme d'ingénierie cellulaire où les cellules résidentes ou péri-apicales sont attirées par des facteurs de croissance endogènes dérivés de la dentine qui induisent une prolifération et une différenciation cellulaires via un matériau d'échafaudage (scaffold) bioactif chargé de ces facteurs de croissance [26] ou non. Le cell homing reflète une meilleure compréhension des mécanismes qui s'opèrent lors de la revascularisation et dessine un schéma biologique en corrélation avec les connaissances actuelles sur les cellules souches, les biomatériaux et les facteurs de croissance (fig. 4).

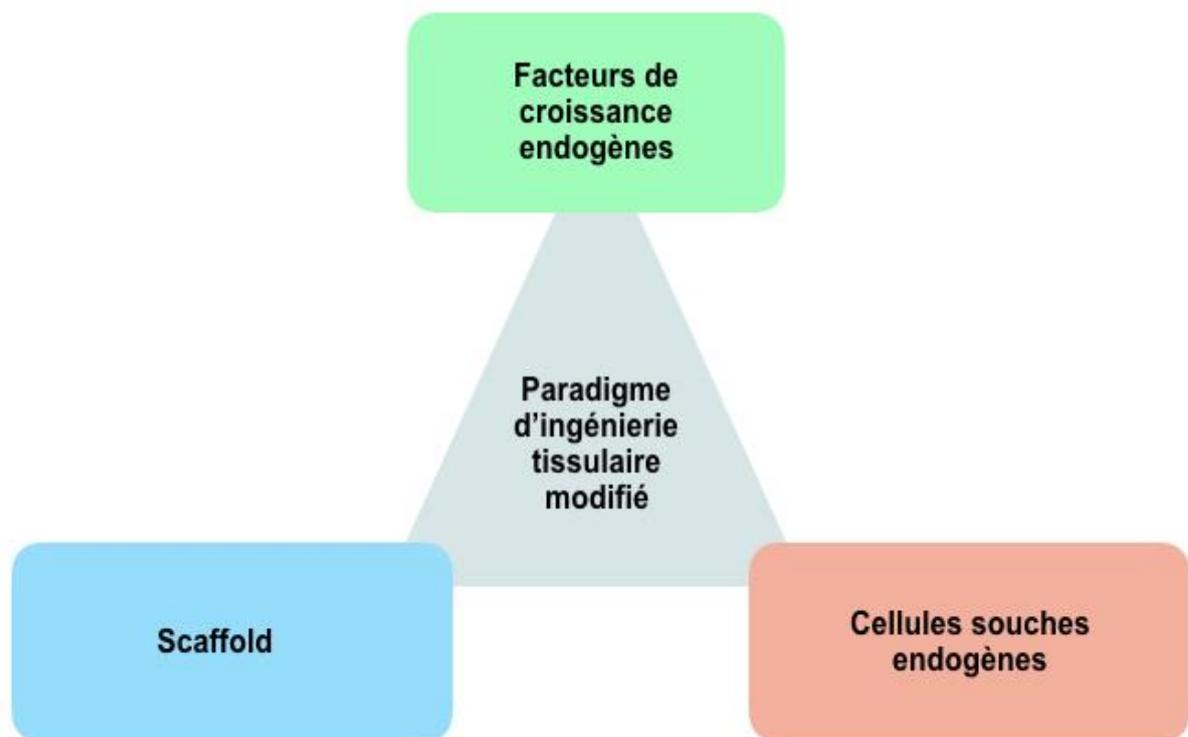


Figure 4: Modification du paradigme d'ingénierie tissulaire [26]

### 3.5.1 Les facteurs de croissance cellulaire

Les facteurs de croissance sont utilisés pour réguler les cellules endogènes dans la revascularisation de la pulpe dentaire et sont libérés en temps normal lors d'un processus inflammatoire de la pulpe. Ce sont des polypeptides ou des protéines qui se lient à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules cibles (exemple : les récepteurs BMP) qui affectent une large gamme d'activités cellulaires incluant la migration, la prolifération, la différenciation et l'apoptose de toutes les cellules pulpaires dentaires et y compris les cellules souches [23]. Les indices bioactifs qui recrutent les cellules appropriées sont capitaux dans la régénération de la pulpe (facteurs de croissance transformant TGF  $\beta$ 1,  $\beta$ 3 pour la différenciation des odontoblastes et la stimulation de la matrice dentinaire etc.). Ces événements de réparation et de régénération peuvent être coordonnés et modulés par des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le TGF, les BMP, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le facteur de croissance des fibroblastes et le facteur de croissance insulinique IGF [51]. L'ensemble de ses facteurs se retrouve dans la matrice extracellulaire pulpaire. Cependant, en cas de nécrose pulpaire, leur biodisponibilité à long terme est compromise et insuffisante pour la revascularisation. Dans le cadre d'une procédure de revascularisation nécessitant des facteurs de croissances endogènes, le réservoir de la matrice dentinaire offre une alternative aux facteurs de croissance pulpaires [101]. Ces facteurs de croissance sont « emprisonnés » au sein de la matrice. L'utilisation d'un agent chélatant comme l'EDTA permet leur libération par dissolution de la phase minérale de la dentine [24] [28].

Tableau 6: Principaux facteurs de croissance de la matrice dentinaire et leurs potentiel d'action [101]

| Principaux facteurs de croissance de la matrice dentinaire | Fonction sur la revascularisation  |
|--|--|
| TGF-β1   | Impliqué dans la différenciation odontoblastique primaire et dans la dentinogénèse tertiaire   |
| TGF-β2   | Régule positivement la différenciation des DPSC en phénotype minéral   |
| TGF-β3   | Favorise la différenciation odontoblastique  |
| BMP-2  | Favorise la différenciation odontoblastique <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> , ainsi que l'induction de DSPP et augmente l'activité de la phosphatase alcaline                |
| BMP-4  | Augmente la différenciation odontoblastique  |
| BMP-7  | Favorise la différenciation des DPSC en un phénotype minéral   |
| Facteur de croissance insulinique IGF                      | Favorise la différenciation des DPSC et des SCAP en un phénotype minéral   |
| Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)        | Facteur angiogénique puissant, favorise la formation de vaisseaux sanguins   |
| Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF)         | Favorise l'angiogenèse et la chimiotaxie des cellules souches  |
| Facteur de croissance épidermique                          | Améliore la différenciation neuronique des DPSC et SCAP  |
| Facteur de différenciation/croissance 15                   | Favorise la régénération axonale et la fonction après une agression et joue un rôle important dans la maintenance neuronale  |
| Facteur de croissance du placenta                          | Favorise l'angiogenèse et la différenciation ostéogénique des cellules souches   |
| Adrénomedulline  | Favorise la différenciation odontoblastique par l'activation de p38  |
| Facteur de croissance hépatocytaire                        | Favorise la migration, la prolifération et la survie des cellules souches  |
| Facteur neurotrophique issu du cerveau BDNF                | Favorise la croissance neuronale et le ciblage axonal  |
| Facteur neurotrophique dérivé de la lignée Gliale          | Favorise la régénération nerveuse <i>in vivo</i> et la survie / prolifération des cellules de la pulpe. Augmentation de l'expression au cours de la différenciation odontogène |
| FGF-2  | Favorise l'angiogenèse et la chimiotaxie des cellules souches  |

Ces facteurs de croissances initient la migration des cellules souches au sein du canal radiculaire et sont un élément indispensable dans le processus de revascularisation (tab. 6).

### 3.5.2 Recrutement des cellules souches

Le recrutement de cellules souches à partir des « niches biologique » péri-apicales est une étape clé dans la revascularisation et la réparation tissulaire guidée. La libération de molécules chimiotactiques, telles que des molécules dérivées de la dentine (ou de la matrice de la pulpe) sur les sites à revasculariser permet le recrutement des cellules souches à proximité [91] [70] [102].

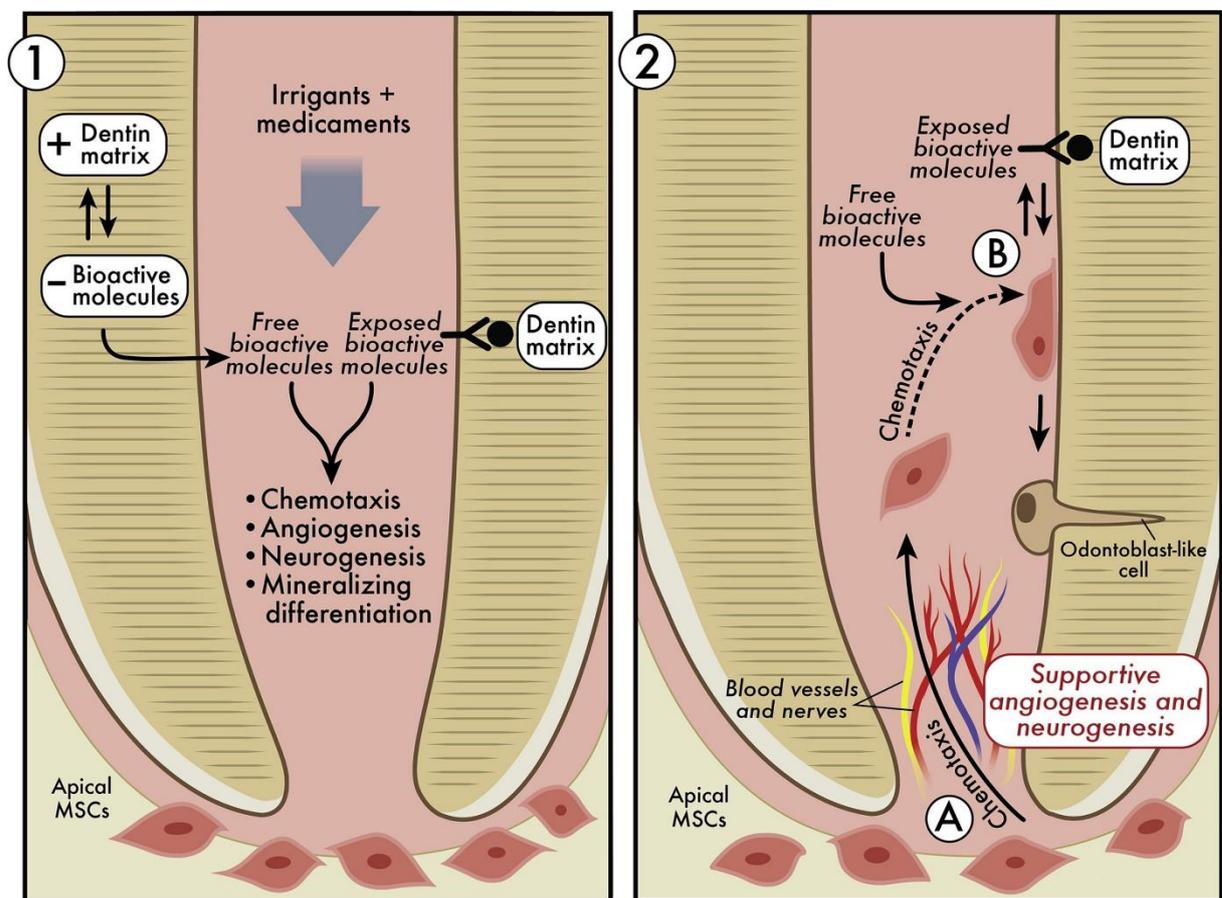


Figure 5: Schéma illustrant l'action des irrigants et molécules bioactives dans le recrutement cellulaire [26]

Le schéma (fig. 5) illustre les actions potentielles des irrigants et des médicaments dans la libération des molécules bioactives séquestrées dans la dentine et leurs réactions biologique incluant la chimiotaxie, la différenciation cellulaire odontoblastique, la minéralisation, l'angiogenèse et hypothétiquement la neurogenèse sur les cellules souches dans les niches péri-apicales. Toutefois, l'extrapolation de ces

données à la situation *in vivo* n'est pas encore établie. Il existe une cascade complexe d'événements cellulaires lors des processus inflammatoires impliquant une interaction complexe de nombreuses molécules bioactives. Ce n'est pas la somme des propriétés individuelles de ces molécules qui permettront d'aboutir à un résultat *in vivo* identique. Il faut également tenir compte de différents facteurs régulateurs autocrine et paracrine dans l'environnement tissulaire. Cependant, il reste encore à l'heure actuelle beaucoup à apprendre des détails de la signalisation de ces événements prolifératifs et de leur régulation.

### **3.5.3 Différents modèles de scaffold**

Le « scaffold » est un support solide poreux tridimensionnel (3D) conçu pour fournir un environnement favorable au développement d'un tissu en :

- Fournissant un emplacement spatialement correct aux cellules.
- Promouvant les interactions cellule-biomatériau, l'adhésion cellulaire et le dépôt de matrice extracellulaire.
- Permettant un transport suffisant de gaz, de nutriments et de facteurs de croissance pour permettre la survie, la prolifération et la différenciation des cellules.
- Permettant une biodégradation à un taux contrôlable qui se rapproche du taux de régénération tissulaire.
- Provoquant un degré minimal d'inflammation ou de toxicité *in vivo*.

Actuellement, différents modèles de scaffold sont à l'étude. Il existe des scaffold à base de polymères synthétiques, biologiques ou encore « composites » [29,54].

### **3.5.4 Scaffold biologique ou naturel**

#### **3.5.4.1 Le plasma riche en plaquette**

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est un concentré plaquettaire autologue de première génération enrichi en facteurs de croissance, et a été proposé comme scaffold. Il est facile à préparer et forme une matrice de fibrine en 3D qui aide à piéger/retenir les facteurs de croissance [44]. La concentration plaquettaire dans le

PRP dépasse 1 million d'unité par mL, soit 5 fois plus que la numération plaquettaire normale. Plus le nombre de plaquettes augmente, plus le nombre de facteurs de croissance sécrétés par celle-ci augmente. Ce qui contribue à la prolifération des cellules souches pour induire la guérison et la régénération des tissus. Il s'agit d'une suspension concentrée en différents facteurs de croissance tels que le PDGF, le TGF- $\beta$ , l'IGF, le VEGF, le facteur de croissance épidermique et le facteur de croissance des cellules épithéliales. Ceux-ci sont libérés par la dégranulation des granules alpha et stimulent la guérison des os et des tissus mous. Les inconvénients de cette procédure comprennent le prélèvement de sang chez les jeunes patients, le besoin d'équipement et de réactifs spéciaux pour préparer le PRP ainsi que le coût du traitement.

#### ***3.5.4.2 Le plasma riche en fibrine***

Le plasma riche en fibrine (PRF) est un concentré plaquettaire de deuxième génération appelé PRF de CHOUKROUN [40]. La procédure consiste à prélever du sang qui est recueilli dans des tubes à essai sans anticoagulant et qui est centrifugé instantanément. Le PRF peut être considéré comme un concentré immun avec une composition spécifique et une architecture 3D. Il contient une multitude de facteurs de croissance tels que PDGF, TGF  $\beta$ 1 et IGF.

Les intérêts de l'utilisation d'un scaffold à base de plasma sanguin sont [94] :

- Biomatériaux idéal pour la régénération du complexe pulpe-dentine.
- Empêche la prolifération précoce des cellules indésirables, agissant ainsi comme une barrière viable entre les cellules désirées et non désirées.
- Accélère la fermeture de la plaie et la cicatrisation des muqueuses en raison de l'adhésion de fibrine et de la libération des facteurs de croissance contenus.

Les composants biochimiques ont des effets synergiques bien connus sur les processus de guérison. De plus, la fibrine est le guide naturel de l'angiogenèse et constitue un soutien naturel pour l'immunité [40].

### **3.5.4.3 Le collagène**

Le collagène est le principal composant des matrices extracellulaires et possède une grande résistance à la traction dans les tissus. Comme un « échafaudage », il permet un nichage aisé des cellules et des facteurs de croissance. Il est également un substitut des tissus naturels lorsque ceux-ci ont subi une dégradation [105] [122].

#### **Avantages :**

- Biocompatible et biodégradable.
- Résistance à la traction.
- Stimule la matrice extracellulaire naturelle de la dentine.
- Permet la formation des tissus mous et des tissus durs.
- Forme un piègé pour les facteurs osteoinducteurs.
- Polymorphoadaptation (peut être transformé en différents formats).
- Peut-être réticulé à l'aide de transformation chimique.

#### **Inconvénients :**

- Il est mécaniquement faible et subit une dégradation rapide, subit une contraction.

#### **3.5.4.4 Chitosan**

Les hydrogels à base de polysaccharides peuvent imiter la matrice extracellulaire. Le chitosan en fait partie, il est obtenu à partir de la désacétylation de la chitine. Il est biocompatible, biodégradable et possède des propriétés antibactériennes et antifongiques [63] [99] [68].

##### **Avantages :**

- Biocompatible et bioabsorbable.
- Propriétés antibactériennes et antifongique.
- Augmente l'activité de phosphatase alcaline.
- Augmente l'activité odontoblastique.
- Polymorphoadaptable.

##### **Inconvénients :**

- Faible résistance mécanique.
- Comportement incohérent avec les cellules souches.
- Contrôle de la précision de la taille des pores de l'hydrogel difficile.
- Les modifications chimiques de la structure du chitosan pourraient induire une toxicité.

#### **3.5.4.5 L'alginate**

Les hydrogels d'alginate fournissent une matrice appropriée sur laquelle la régénération de la pulpe dentaire et la régénération parodontale peuvent avoir lieu et peuvent également être utiles pour l'administration de facteurs de croissance comme le TGF  $\beta$ . Ceci permet d'améliorer la capacité de régénération naturelle de la pulpe dentaire. Les hydrogels d'alginate contenant du TGF  $\beta$  et de l'acide traité induisent la sécrétion de matrice dentinaire et une différenciation cellulaire de type odontoblaste [22].

L'alginate présente des avantages de biocompatibilité et de non toxicité, mais une faible rigidité mécanique et un taux de dégradation *in vivo* non contrôlé. Sa résistance mécanique peut être améliorée en augmentant la teneur en calcium et la densité de réticulation. La réticulation covalente stable comparée à la réticulation ionique offre des résistances mécaniques plus élevées dans les hydrogels d'alginate. L'hydrogel d'alginate modifié par l'acide arginine-glycine-acide aspartique (RGD) favorise l'adhésion cellulaire, l'étalement, la prolifération et la différenciation.

Les hydrogels d'alginate peuvent être associés à des matériaux de type bioverre ou collagène pour en améliorer les propriétés globales. On obtient un scaffold dit « composite ». Par exemple, l'alginate combiné à des particules nanoactives de vitrocéramique augmente l'activité de la phosphatase alcaline chez les cellules souches DPSC's [90].

### **3.5.4.6 L'acide hyaluronique**

L'acide hyaluronique (HA) est l'un des glycosaminoglycanes dans la matrice extracellulaire et joue un rôle important dans le maintien de l'organisation morphologique en préservant les espaces extracellulaires, et il a été rapporté pour avoir un excellent potentiel pour l'ingénierie tissulaire. Il joue un rôle dans l'ostéogenèse et peut fournir un environnement facilitant la chondrogenèse lorsqu'il est exposé à ses facteurs initiateurs [116] [111] [42].

#### **Avantages :**

- Contribue à la différenciation des cellules mésenchymateuses dentaires en odontoblastes.
- Contribue à la formation de la matrice dentinaire et de la pulpe dentaire.
- Biocompatible, biodégradable et bioactif.
- Non immunogène et non thrombogène.

Il peut être utilisé comme un scaffold injectable et aussi comme éponge. Ses propriétés peuvent être améliorées par réticulation.

### **Inconvénients :**

- L'acide hyaluronique est hautement hydrosoluble.
- Dégradation rapide (hyaluronidase).

### ***3.5.4.7 La matrice dentinaire déminéralisée ou native***

La matrice organique de la dentine est connue pour contenir 233 protéines totales et 68 protéines communes, y compris une variété de protéines collagènes et non collagènes. Cette liste de protéomes aide à caractériser les odontoblastes. La matrice dentinaire déminéralisée est un échafaudage approprié et un microenvironnement inductif. Les molécules de la matrice extra cellulaire induisent soit la formation de ponts dentinaires soit de grandes zones de minéralisation dans la pulpe coronale. Ils peuvent également stimuler la fermeture totale de la pulpe dans le canal radiculaire. En conclusion, certaines molécules trouvées dans la matrice extracellulaire de la dentine peuvent avoir un potentiel en thérapie dentaire en tant qu'agents bioactifs pour la réparation de la pulpe ou l'ingénierie tissulaire [78] [123] [62] [34] [71].

### **Avantages :**

- Non immunogène.
- Propriétés mécaniques supérieures.
- Libération de molécules bioactives pour les remaniements dentinaires.
- Induction de cellules odontoblaste-like.
- Biocompatible, ostéoinductif et ostéoconducteur.

### **Inconvénients :**

La déminéralisation des dents prend du temps (habituellement 2-6 jours). L'inconvénient de la déminéralisation est que l'exposition prolongée aux acides peut affecter négativement les protéines non collagéniques.

### **3.5.4.8 La soie**

Les échafaudages de biomatériaux à base de soie ont été largement utilisés pour l'ingénierie des tissus mous et durs. Les constructions fibrinoïnes de soie revêtues de nanohydroxyapatite comme scaffold ont montré leur capacité à supporter l'attachement, la prolifération et la différenciation de nombreux types cellulaires différents. La capacité de la fibrinoïne de soie à soutenir la vascularisation avec une activité anticoagulante et une réponse plaquettaire est un intérêt pour la recherche et la thérapie clinique en dentisterie [79] [69] [115] [10] [48].

#### **Avantages :**

- Biocompatible et biodégradable.
- Bonne résistance mécanique et élastique.
- Flexibilité morphologique vitesse de dégradation lente et perméabilité à l'oxygène et à l'eau.
- Permet un remplacement progressif par un tissu nouvellement formé.
- Peu inflammatoire (équivalent à l'acide hyaluronique et au collagène).

#### **Inconvénients :**

- La formation de tissus durs comprend l'ostéodentine.
- La dégradation complète de l'échafaudage en soie se produit après 2 ans.

## **3.5.5 Scaffold artificiels ou synthétiques**

### **3.5.5.1 Les polymères**

Les polymères synthétiques tel que l'acide polylactique (PLA), l'acide poly-L-lactique (PLLA), l'acide polyglycolique (PGA) et polyepsilon-caprolactone (PCL) ont été utilisés pour la régénération endodontique [29] [30]. Les polymères synthétiques sont non toxiques, biodégradables et permettent un contrôle précis des propriétés physico-chimiques telles que la rigidité mécanique, la vitesse de dégradation, la porosité et la microstructure. Les polymères synthétiques sont généralement dégradés par simple hydrolyse, les polymères naturels étant principalement dégradés par voie enzymatique

[37]. Le PCL est un polymère qui se dégrade lentement et qui a été utilisé pour les travaux d'ingénierie tissulaire dans l'os, soit seul, soit combiné avec de l'hydroxyapatite [98].

#### **Avantages :**

- Bonnes propriétés mécaniques.
- Différentiation des cellules pulpaires en cellules endothéliales et odontoblastes (expérience de par Sakai *et al.* et Cordeiro *et al.*) [88] [18].
- Le PLGA a été utilisé comme scaffold pour démontrer qu'un tissu semblable à la dentine se formait et que le tissu semblable à la pulpe pouvait être régénérée après trois ou quatre mois [41].
- Biodégradabilité de PGA lorsque les cellules commencent à sécréter de l'ECM.

#### **Inconvénients :**

Les polymères synthétiques peuvent provoquer une réponse inflammatoire chronique ou aiguë de l'hôte, et la diminution du pH localisée due à l'acidité relative des sous-produits dégradés par hydrolyse [12].

### **3.5.5.2 Les biocéramiques**

Ce groupe de scaffolds fait référence aux phosphates de calcium aux verres bioactifs et aux vitrocéramiques. Les biomatériaux les plus couramment utilisés sont les biocéramiques à base de phosphate de calcium (Ca-P). Les échafaudages Ca-P comprennent le  $\beta$ -Tricalcium ( $\beta$ -TCP) ou l'hydroxyapatite ont été largement testés pour la régénération osseuse en raison de leurs propriétés de résorption, de biocompatibilité, de faible immunogénicité, d'ostéoconductivité, de liaison osseuse et de similitude avec les tissus minéralisés. Les granules poreux 3D Ca-P se sont avérés utiles dans l'ingénierie des tissus dentaires en fournissant une matrice 3D favorable pour la croissance des cellules souches de la pulpe dentaire humaine (DPSC's) et la différenciation odontogène. L'addition de dopants  $\text{SiO}_2$  et  $\text{ZnO}$  à des échafaudages TCP purs augmente leur résistance mécanique ainsi que la prolifération cellulaire à leur surface. Les vitrocéramiques à base de  $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$  sont bioactives et

offrent de bonnes conditions de cristallisation. La libération de produits de dissolution tels que le Ca-P renforce l'activité ostéoblastique du matériau [90] [3].

### **Avantages :**

- Modifications possible pour améliorer les propriétés (dégradation, perméabilité, caractéristique de surface).
- Les vitrocéramiques à base de magnésium ont une intégrité mécanique améliorée et une bioactivité élevée.
- La céramique de verre fluorapatite enrichi au niobium présente une excellente fixation, prolifération et différenciation des DPSC's sur sa surface.

### **Inconvénients :**

- La modification de la taille et du volume des pores affecte la rigidité mécanique du scaffold.
- Les biocéramiques ont une fabrication longue.
- Manque de phase organique.
- Taille et forme non homogènes.
- Difficilement applicable à l'endodontie en raison de du faible volume pulpaire et de la nécessité du contrôle de la porosité.
- Difficulté de mise en forme.
- Fragile.
- Une vitesse de dégradation lente et une densité élevée.

Lorsqu'elles sont utilisées seules, les biocéramiques ont un fort module d'élasticité ce qui peut les rendre fragiles. Dans certaines conditions, pour surmonter cet inconvénient, elles peuvent être combinées avec des scaffold à base de polymère [3] [49]. Selon certains critères de sélection, une synthèse des avantages et les inconvénients de chaque scaffold, permet d'analyser leur degré d'utilisation et de mise en œuvre dans une thérapeutique de revascularisation (tab. 7).

Tableau 7: Synthèse des avantages et inconvénients des scaffold

| <b>Scaffold</b><br><b>Propriétés</b>                           | <b>Plasma</b><br><b>riche en</b><br><b>plaquette</b> | <b>Plasma</b><br><b>riche</b><br><b>ne</b><br><b>fibrine</b> | <b>Collagène</b> | <b>Chitosan</b> | <b>Alginate</b> | <b>Acide</b><br><b>hyaluronique</b> | <b>Matrice</b><br><b>dentinaire</b><br><b>déminéralisée</b> | <b>Soie</b> | <b>Polymères</b> | <b>Biocéramiques</b> |
|--|--|--|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|---|-------------|------------------|----------------------|
| <b>Bioactivité</b>   | +  | +  | ++               | +               | +               | +                                   | +   | +           | +                | +                    |
| <b>Biodégradation</b>  | +  | +  | -                | +               | -               | +/-                                 | +   | +/-         | +                | +                    |
| <b>Biocompatibilité</b>  | +  | +  | +                | +               | +               | +                                   | +   | +           | +                | +                    |
| <b>Toxicité</b>  | -  | -  | -                | +               | -               | -                                   | -   | -           | +/-              | -                    |
| <b>Prolifération</b><br><b>cellulaire</b>                      | +  | +  | ++               | +               | +               | +                                   | +   | +           | +                | +                    |
| <b>Propriétés</b><br><b>mécaniques</b>                         | +  | +  | ++               | -               | -               | +                                   | ++  | +           | +                | +                    |
| <b>Réticulation</b><br><b>possible</b>                         | -  | -  | +                | +               | +               | +                                   | NC  | NC          | ++               | +                    |
| <b>Activité</b><br><b>métabolique</b>                          | +  | +  | -                | ++              | ++              | +                                   | +   | +           | +                | +                    |
| <b>Difficulté de</b><br><b>réalisation</b><br><b>technique</b> | -  | +  | NC               | -               | +               | NC                                  | -   | +           | +                | --                   |

Les cliniciens devraient être conscients des attributs de divers scaffold afin qu'ils puissent choisir le plus approprié pour obtenir des résultats selon la situation clinique. Des combinaisons de différents scaffold tels que des polymères d'hydroxyapatite/gel peuvent être utilisés pour compenser leurs défauts individuels. Grâce à l'utilisation de technologies de conception/fabrication assistée par ordinateur, les scaffold peuvent être fabriqués dans des géométries précises avec une large gamme de surfaces bioactives. Ils ont le potentiel de fournir des environnements propices à la croissance de types cellulaires spécifiques tels que les cellules souches et pulpaires. L'avenir de l'endodontie régénérative pour les dents permanentes matures est très prometteur en raison des découvertes et des progrès de la technologie des scaffold.

## 4 Les techniques de revascularisation

La première technique est celle du « blood clot » (ou formation d'un caillot sanguin intracanalair) et fut introduite au début des années 1960. Il s'agit de provoquer un saignement apical afin de remplir l'espace canalaire d'un coagulum supposé chargé en cellules souches. Ces cellules souches interagissent avec des facteurs de croissance endogènes pour se développer et créer le néo-tissu vasculaire. Il existe plusieurs foyers de cellules souches exploitées qui diffèrent en fonction de l'état de maturation de la dent. Les mécanismes qui entrent en jeu ne sont pas les mêmes si l'on se trouve en présence d'une dent immature ou d'une dent mature.

L'évolution des moyens et des techniques en bio-ingénierie dentaire a vu émerger une nouvelle approche de la revascularisation endodontique grâce aux connaissances actuelles sur les cellules souches pulpaire (cf 2.3). L'évolution qui découle de ces recherches est aujourd'hui caractérisée par le concept de « cell homing » (recrutement cellulaire endogène).

### 4.1 La technique sans scaffold : le « blood clot »

Il existe des différences entre le protocole sur les dents immatures et sur dents matures pour des raisons anatomiques et histologiques.

**La dent immature** possède la caractéristique d'avoir un canal large et un volume pulpaire important. Les parois radiculaires en formation sont par conséquent fragiles. Le principal foyer de cellules souches chez la dent immature est celui de la papille apicale [109] [76].

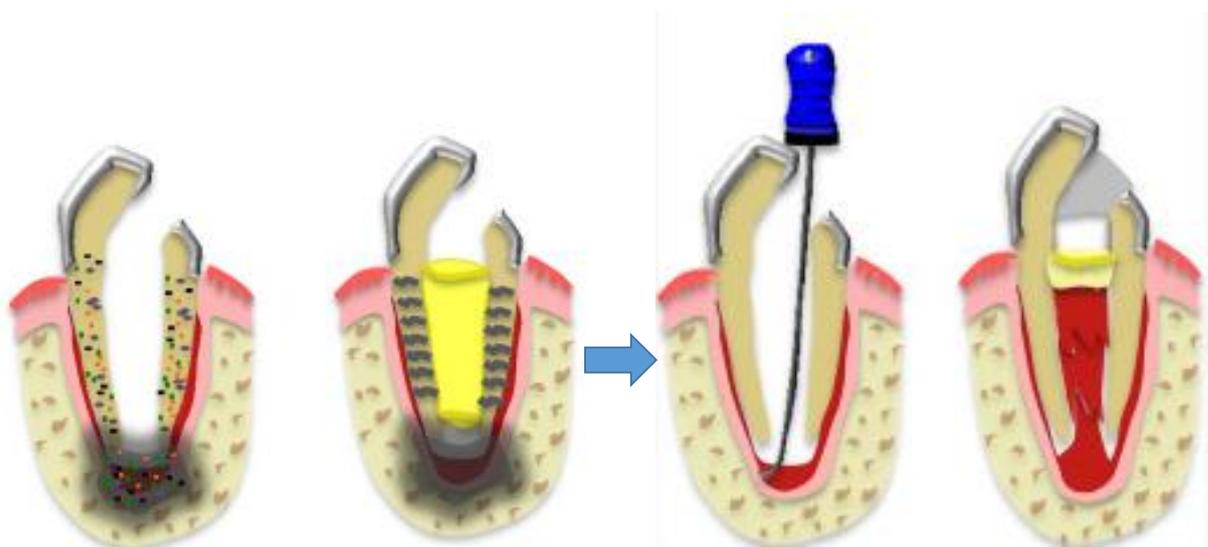
**La dent mature** a un volume pulpaire plus réduit et une édification radulaire terminée. Son apex est dit « fermé » et ne possède plus de papille apicale. La source de cellules souches est par conséquent issue des autres foyers para-apicaux [109] [86].

L'étape de l'éviction du parenchyme pulpaire infecté ou nécrosé sera différente selon le degré de maturité de la dent à revasculariser. En effet, pour les dents immatures, le nettoyage mécanique est contre-indiqué car les parois radiculaires sont trop fragiles. Par ailleurs la circulation de l'irrigant et son activation sont aisées grâce au large volume du système canalaire. Pour les dents matures permanentes, une mise

en forme est nécessaire pour permettre l'élimination du tissu pulpaire nécrosé (et l'élimination de l'infection bactérienne si l'on se trouve en présence d'une parodontite apicale) ainsi que le passage du vecteur sanguin et des cellules souches qu'il contient dans le canal.

#### 4.1.1 Protocole opératoire du « blood clot » sur dent permanente immature

Le protocole comporte trois temps opératoires distincts et nécessite pour cela un minimum de 4 rendez-vous espacés avec une durée variable selon les auteurs. Il n'y a pas de protocole standard défini [11,21,56,77]. L'American Association of Endodontists suggère cependant certaines recommandations [124]. Les deux premiers temps opératoires sont cruciaux dans la réussite du traitement (fig. 6).



1<sup>ère</sup> séance : élimination du parenchyme pulpaire et médication intra-canaulaire

2<sup>e</sup> séance : induction d'un saignement apical et coiffage du caillot sanguin

Figure 6: Schéma du blood clot sur dent permanente immature [2]

##### 4.1.1.1 1<sup>ère</sup> séance : préparation canalaire

- Anesthésie locale avec vasoconstricteur
- Mise en condition pré-endodontique
- Pose d'un champ opératoire

- Mise en forme de la cavité d'accès
- **Préparation canalaire chimique** : Elimination du contenu canalaire (pulpe, débris, bactéries..) avec une irrigation de 20 mL de d'hypochlorite de sodium à allant de 0,5% à 5% selon les auteurs. Une concentration de 2,5% permet une désinfection et une préservation des cellules souches intervenant dans la régénération [17] [4]. Le nettoyage mécanique est contre-indiqué pour favoriser l'économie tissulaire mais également pour ne pas endommager les cellules souches présentes dans la zone apicale des parois dentinaires. Celles-ci contiennent également des facteurs de croissance emprisonnés pendant la dentinogenèse. Les facteurs de croissance et d'autres cellules essentielles pour le processus de régénération pourraient également être éliminés par l'instrumentation [110] [84] [35].

#### Médication intracanaulaire en inter-séance :

- Séchage aux pointes papiers stériles.
  1. le canal est soit décontaminé par la pâte tri-antibiotiques (ciprofloxacine, métronidazole et minocycline)
  2. soit par de l'hydroxyde de calcium placé avec une seringue à 2 mm de l'apex.
- Mise en place d'une restauration coronaire temporaire.

#### **4.1.1.2 2<sup>e</sup> séance : obturation canalaire**

- Anesthésie locale **sans vasoconstricteurs** afin d'avoir une remonté optimale du flux sanguin dans le canal.
- Dépose de la restauration temporaire et de la médication placée en inter séance.
- Irrigation avec 20 mL d'hypochlorite de sodium à 2,5% et activation, jusqu'à élimination totale du contenu canalaire.
- Rinçage au sérum physiologique afin de stopper l'action cytologique de l'irrigant et ne pas avoir d'interférence avec l'EDTA.

- 10 mL d'EDTA à 17% comme solution de rinçage final, afin de chélater le calcium de la surface et libérer les facteurs de croissance endogènes emprisonnés dans les parois dentinaires ainsi que conditionner les fibres de collagène qui sont le réceptacle des futures cellules souches.
- Application de résine adhésive sur les parois de la cavité d'accès, puis photopolymérisation. Cette étape permet d'éviter les dyschromies secondaires liées au caillot sanguin.
- Induction d'un saignement apical avec une lime endodontique de 25/100<sup>e</sup> de mm de diamètre passée 3 mm au-delà du foramen apical.
- Obtenir la formation du caillot à hauteur de la jonction émail-cément, en comprimant avec une boulette de coton imbibée de sérum physiologique ou d'une éponge hémostatique.
- Placer un bouchon de MTA ou de Biodentine<sup>®</sup>.
- Restauration temporaire.

#### **4.1.1.3 3<sup>e</sup> séance : contrôle du matériau de coiffage et restauration coronaire définitive**

- Dépose de la restauration temporaire.
- Contrôle de la mise en place de manière étanche du matériau de coiffage.
- Obturation coronaire définitive.

#### **4.1.1.4 4<sup>e</sup> séance : suivi**

- Contrôle radiologique de la lésion et de l'édification radulaire.

#### **4.1.1.5 Cas clinique**

*Mohamed M. Nagy et coll.* ont publié un cas présentant un traumatisme de l'incisive latérale maxillaire gauche avec lésion péri-apicale et symptômes associés. Les radiographies rétro-alvéolaires préopératoires mettent en évidence un apex immature et un canal large. Le patient a entre 9 et 13 ans. La dent a d'abord été désinfectée puis l'induction du saignement apical a été réalisée. Enfin celle-ci a été

obturée à l'aide d'un matériau de coiffage à base de silicate de calcium. Un suivi radiologique a été réalisé à 6 mois, 12 mois et 18 mois. (fig. 7) [74].



**Radiographie pré-opératoire : présence d'une lésion péri-apicale**



**Radiographie post-opératoire à 6 mois**



**Radiographie post-opératoire à 12 mois**



**Radiographie post-opératoire à 18 mois**

*Figure 7: Cas clinique de revascularisation d'une dent permanente immature par blood clot [74]*

On observe une guérison de la lésion péri-apicale ainsi que la formation d'une constriction apicale à 18 mois.

## 4.1.2 Protocole opératoire du « blood clot » sur dent permanente mature

Le protocole se déroule sur 5 séances distinctes [89]. Il est établi selon deux rapports de cas de différents auteurs [80] [89]. Il n'existe pour le moment pas de consensus dans la réalisation d'un protocole standardisé. En présence d'une dent mature, il faudra procéder à une séance de débridement en deux temps opératoires distincts ainsi qu'à un élargissement apical pour permettre une remontée du flux sanguin.

### 4.1.2.1 1<sup>ère</sup> séance : *préparation chemo-mécanique initiale*

- Anesthésie locale avec vasoconstricteur.
- Mise en condition pré-endodontique.
- Pose d'un champ opératoire étanche isolant la dent du reste de la cavité buccale.
- **Préparation canalaire chemo-mécanique** éviction de la lésion carieuse et mise en forme de la cavité d'accès de la chambre pulpaire et irrigation immédiate avec une solution d'hypochlorite de sodium à 2,5% et activation de l'irrigant. **Le canal est mécaniquement instrumenté** jusqu'à une longueur de travail à 0,5 mm du foramen apical puis irrigué copieusement avec une solution d'hypochlorite de sodium de 2,5%.

La désinfection immédiate s'effectue toujours au moyen d'hypochlorite de sodium ce qui permet une excellente désinfection tout en limitant la contamination de surface du tissu dentinaire qui sera le support des cellules souches.

La mise en forme est effectuée au diamètre de 20/100<sup>e</sup> de mm à la longueur de travail au moyen de lime manuelle type H ou instrument rotatif avec une irrigation abondante. Le canal est ensuite séché puis une médication intracanalair est laissée en place pendant deux semaines. Comme pour les dents immatures, il existe deux principales techniques d'assainissement intra canalair. L'hydroxyde de calcium et la pâte tri antibiotique (cf. 4.1.1.1).

La cavité d'accès est ensuite refermée avec un coton humide et une restauration temporaire (IRM, Dentsply®).

- Médication intracanalairé en inter séance
  - Séchage à l'aide de pointes papiers stériles.
  - Application de la résine adhésive sur les parois de la cavité d'accès, puis photopolymérisation. Cette étape permet d'éviter les dyschromies secondaires liées au caillot sanguin.
- 1. le canal est soit traité par la pâte tri-antibiotique (ciprofloxacine, métronidazole et minocycline)
- 2. soit par de l'hydroxyde de calcium placé avec une seringue à 1 mm de l'apex.
- Mise en place d'une restauration coronaire temporaire

A faible concentration, l'hydroxyde de calcium ainsi que la pâte tri-antibiotique ont la même efficacité antibactérienne. Cependant, même à faible concentration, la pâte antibiotique possède une toxicité sur les cellules souches supérieure à l'hydroxyde de calcium. En France, celui-ci est donc utilisé au profit de la pâte antibiotique pour la phase d'assainissement en inter séance [55].

#### **4.1.2.2 2<sup>e</sup> séance : préparation chemo-mécanique finale**

- Anesthésie locale avec vasoconstricteur.
- Pose d'un champ opératoire.
- Dépose de la restauration temporaire.
- Irrigation à l'hypochlorite de sodium 2,5% et activation.
- Mise en forme canalaire a un diamètre de 25/100<sup>e</sup> de mm.
- Vérification de la perméabilité apicale à l'aide d'une lime de cathétérisme de 15/100<sup>e</sup> de mm de diamètre au-delà du foramen apical.
- Séchage du canal à l'aide de pointes de papier stériles.
- Enduction d'hydroxyde de calcium.

- Obturation coronaire temporaire pendant deux semaines.

#### **4.1.2.3 3<sup>e</sup> séance : obturation canalaire**

- Anesthésie locale (avec carbocaïne ou mépivacaïne [80]) **sans vasoconstricteur** pour permettre un passage du flux sanguin sans risque de coagulation précoce.
- Pose d'un champ opératoire.
- Dépose de la reconstitution temporaire.
- Irrigation canalaire à l'hypochlorite de sodium 2,5% avec activation.
- Rinçage au sérum physiologique.
- Assèchement canalaire à l'aide de pointes de papier stériles.

Une fois la phase d'assainissement intracanalair terminée, une activation passive aux ultrasons ainsi qu'un rinçage à l'EDTA 17% laissé une minute dans le canal permet de chélater le calcium et d'éliminer la médication laissée en inter séance en quasi-totalité [80]. Il permettra aussi dans un second temps de libérer les facteurs de croissance endogènes piégés dans les parois dentinaires.

#### **Induction du saignement apical et apposition d'un matériau de coiffage :**

- Un élargissement de la constriction apicale jusqu'au diamètre **0.6 mm** au minimum à l'aide d'une lime endodontique manuelle.
- Une lime endodontique de 25/100<sup>e</sup> de mm de diamètre ou plus, légèrement courbée est introduite au-delà du foramen apical d'environ 3 mm de manière à induire un saignement et une remontée progressive dans le canal à hauteur de la jonction amélo-cémentaire ou à quelques millimètres en deçà, afin d'éviter les éventuelles dyschromies.
- Le saignement est stoppé à l'aide d'une éponge hémostatique puis un matériau bioactif de coiffage dentinaire est apposé.

Comme pour les dents immatures, deux types de matériaux sont indiqués : le Minéral Trioxide Aggregat ou la Biodentine®. Ces deux matériaux forment une barrière

pour le caillot sanguin en contact avec l'orifice canalaire et permettent d'assurer l'étanchéité coronaire. Avec le temps, le caillot est progressivement remplacé par un tissu réparateur de composition variable [108].

La biodentine et le MTA sont tous les deux biocompatibles et inducteurs de tissus minéralisés. Cependant la Biodentine présente des propriétés mécaniques supérieures. De plus, son pouvoir Bioactif à agir sur les cellules souches directement en fait un matériau de choix par rapport au MTA dans les procédures de régénération endodontique.

- La cavité est obturée avec un matériau de restauration temporaire pendant 3 jours.

#### **4.1.2.4 4<sup>e</sup> séance : contrôle du matériau de coiffage et restauration coronaire définitive**

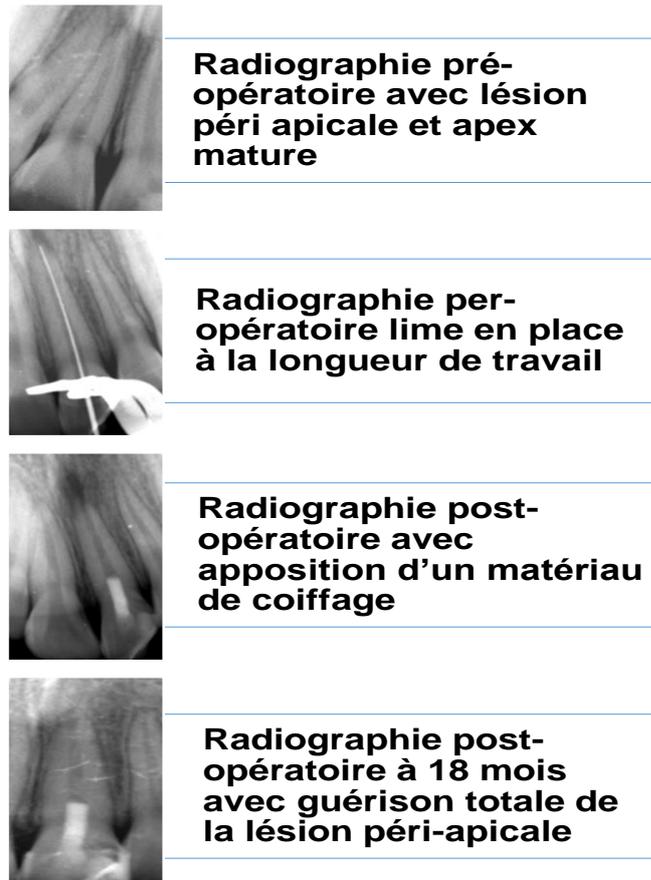
- Pose d'un champ opératoire étanche.
- Dépose de la restauration provisoire.
- Contrôle de la mise en place du matériau de coiffage.
- Restauration coronaire définitive.

#### **4.1.2.5 5<sup>e</sup> séance : suivi**

- Contrôle radiologique de la lésion péri-apicale

#### **4.1.2.6 Cas clinique**

*Paryani K, Kim et coll* ont publié le cas clinique d'une fille âgée de 11 ans présentant un traumatisme antérieur sur l'incisive maxillaire supérieure gauche. La patiente se plaint de douleurs. La dent présente une lésion péri-apicale visible à la radiographie rétro-alvéolaire préopératoire. Une désinfection du canal puis l'induction d'un saignement apical et enfin l'apposition d'un matériau de coiffage est réalisée (fig. 8) [80].



*Figure 8: Cas clinique de revascularisation d'une dent permanente mature par blood clot [80]*

La radio postopératoire à 18 mois met en évidence une cicatrisation totale de la lésion péri-apicale.

Cette technique initialement utilisée sur les dents immatures, puis adaptée aux dents matures, représente une première étape dans la recherche sur les cellules souches utilisées dans la régénération endodontique. Les dents matures ayant par définition un apex fermé ont amenés une autre approche en lien avec les techniques de bio-ingénierie basées sur la thérapie cellulaire. Elle consiste à apporter *in situ* les cellules, soit seules ou bien sur un scaffold. La transplantation de cellules n'étant pas encore possible dans un avenir proche seul le concept de « cell-homing » ou guidage cellulaire peut être proposée.

## 4.2 La technique avec scaffold

Dans une procédure clinique de revascularisation de la pulpe à l'aide d'un scaffold deux scénarios sont possibles :

1. Le tissu pulpaire radiculaire est sain et peut rester après une pulpotomie
2. La pulpe, irrémédiablement enflammée ou nécrotique, doit être complètement éliminée, et aucun tissu vivant n'est laissé à l'intérieur du canal radiculaire.

**Pour la première situation**, le tissu restant se présente comme une source de cellules souches résidentes. Il a été démontré que les cellules souches de la pulpe dentaire (DSCP's) résident dans une niche biologique autour des vaisseaux sanguins (niche péri-vasculaire) à l'intérieur du tissu pulpaire [92]. Ces cellules peuvent être activées après une lésion tissulaire et peuvent migrer vers le site de la lésion après stimulation. Elles se différencient et peuvent prendre en charge la fonction des odontoblastes pour former des tissus minéralisés.

**Pour la deuxième situation**, après l'élimination complète du tissu pulpaire, il ne reste pas de cellules souches résidentes. Cependant, les tissus péri-apicaux hébergent des cellules souches qui peuvent migrer dans le canal radiculaire et se différencier en cellules pulpaires [15].

En conclusion, les deux scénarios semblent réalisables pour une procédure endodontique de revascularisation utilisant une approche de cell homing.

## 4.2.1 Protocole sur dent permanente immature

En pratique, il n'est pas toujours possible d'induire suffisamment de sang dans le canal, ce qui augmente également la probabilité d'effondrement du matériau de coiffage (silicate de calcium). L'utilisation de scaffold dans une procédure de revascularisation est actuellement utilisée pour les dents permanentes immatures. Le scaffold est principalement biologique, PRF ou collagène. Une membrane de collagène résorbable peut être introduite pour empêcher l'effondrement du matériau de coiffage et servir comme scaffold pour permettre la croissance des tissus dans l'espace pulpaire dans le cas où le blood clot n'est pas suffisant [45] [46]. La membrane de collagène est déjà utilisée dans de nombreux traitements de régénération parodontale.

### 4.2.1.1 1<sup>ère</sup> séance

- Anesthésie locale avec vasoconstricteur.
- Mise en condition pré-endodontique.
- Pose d'un champ opératoire.
- Mise en forme de la cavité d'accès.
- **Préparation canalaire chimique.** (cf 4.1.1.1)
- Séchage aux pointes papiers stériles.
- Application de la résine adhésive sur les parois de la cavité d'accès, puis photopolymérisation. Cette étape permet d'éviter les dyschromies secondaires liées au caillot sanguin.
  1. le canal est soit décontaminé par la pâte tri-antibiotiques (ciprofloxacine, métronidazole et minocycline)
  2. soit par de l'hydroxyde de calcium placé avec une seringue à 2 mm de l'apex.
- Mise en place d'une restauration coronaire temporaire.

#### **4.2.1.2 2<sup>e</sup> séance**

- Anesthésie locale **sans vasoconstricteurs** afin d'avoir une remontée optimale du flux sanguin dans le canal.
- Dépose de la restauration temporaire et de la médication placée en inter-séance.
- Irrigation avec 20 mL d'hypochlorite de sodium à 2,5% et activation, jusqu'à élimination totale du contenu canalaire.
- Rinçage au sérum physiologique afin de stopper l'action cytologique de l'irrigant et ne pas avoir d'interférence avec l'EDTA.
- 10 mL d'EDTA à 17% comme solution de rinçage final, afin de chélater le calcium de la surface et libérer les facteurs de croissance endogènes emprisonnés dans les parois dentinaires ainsi que conditionner les fibres de collagène qui sont le réceptacle des futures cellules souches.
- Induction d'un saignement apical avec une lime endodontique de 25/100<sup>e</sup> de mm de diamètre passée 3 mm au-delà du foramen apical.
- **Pose d'une membrane de collagène au tiers moyen de la racine, au cours de la formation du caillot de sang.**
- Obtenir la formation du caillot à hauteur de la jonction émail-cément, en comprimant avec une boulette de coton imbibée de sérum physiologique ou d'une éponge hémostatique.
- Placer un bouchon de MTA ou de Biodentine<sup>®</sup>.
- Restauration coronaire temporaire.

#### **4.2.1.3 3<sup>e</sup> séance**

- Dépose de la restauration coronaire temporaire.
- Contrôle de la mise en place de manière étanche du matériau de coiffage.
- Obturation coronaire définitive.

#### 4.2.1.4 4<sup>e</sup> séance

- Contrôle radiologique de la lésion et de l'édification radiculaire à 6 mois.

#### 4.2.1.5 Cas clinique

Le protocole pour revasculariser cette deuxième prémolaire mandibulaire droite a été réalisé en 2 temps opératoires distincts espacés de deux semaines (fig. 9). Un contrôle radiologique a été réalisé à 6 mois par les auteurs [45].



**Radiographie per-opératoire : matrice de collagène mise en place au 2/3 apical avec formation de caillot sanguin et apposition de matériau de coiffage**



**Radiographie post-opératoire à 6 mois : guérison de la lésion péri-apicale et poursuite de l'édification radiculaire**

*Figure 9: Cas clinique de revascularisation d'une dent permanente immature par blood clot combiné à un scaffold [45]*

Le collagène a amélioré le taux de revascularisation et a aidé à libérer les facteurs de croissance. La membrane de collagène placée aux deux tiers apicaux de la racine (pour éviter d'endommager la structure physiologique) a contribué à promouvoir le remplissage du sang dans le canal radiculaire et à stabiliser le caillot sanguin.

## 4.2.2 Expérimentation *in vitro* sur dent permanente mature

Il n'existe à l'heure actuelle pas de rapport de cas avec utilisation de scaffold pour une dent permanente mature. Cependant une expérimentation *in vitro* a été réalisée [26].

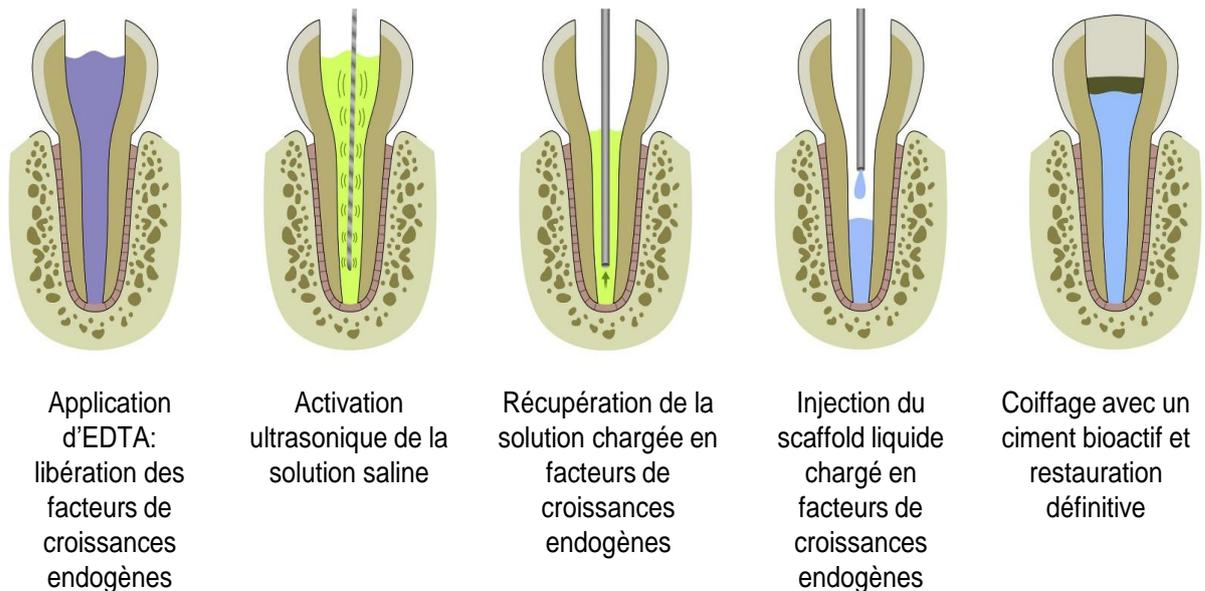


Figure 10: Schéma d'un protocole de revascularisation avec scaffold sur dent permanente mature (62)

Ces étapes sont associées à la gestion clinique d'une approche de cell homing sur dent permanente mature (fig. 10). Après conditionnement avec de l'EDTA, les facteurs de croissance endogènes sont libérés dans une solution saline par activation ultrasonique. Le scaffold est chargé de facteurs de croissance isolés et injecté dans l'espace intracanal. La dent est ensuite restaurée avec du matériau d'apposition bioactif à l'entrée canalaire et une reconstitution coronaire définitive étanche.

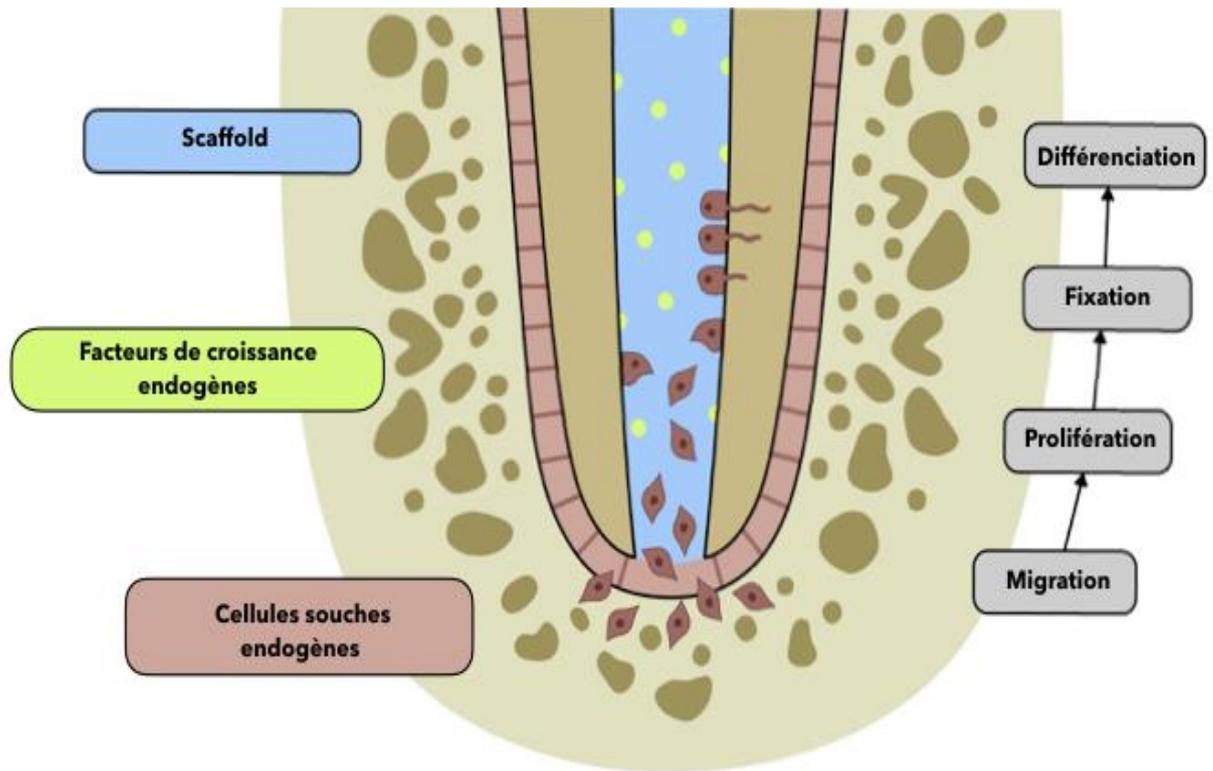


Figure 11: Schéma illustrant les mécanismes du cell homing dans une technique de revascularisation avec scaffold [27]

Les actions potentielles initiées par des facteurs de croissance endogènes une fois le protocole achevé (fig. 11). Les molécules bioactives induisent la chimiotaxie, la prolifération cellulaire et la fixation, ainsi que la différenciation cellulaire de type odontoblaste. Cependant, afin d'avoir une migration des cellules souches, il faut une communication suffisante entre l'interface de la circulation sanguine, les foyers des cellules souches péri-apicaux et le scaffold chargé en facteurs de croissance (cf. 3.5.1). C'est pourquoi le diamètre apical doit être élargi dans le cas d'une dent permanente mature. Les auteurs, *Kerstin M. Galler, DDS, PhD, et Matthias Widbiller, DDS*, propose à partir de cette expérimentation *in vitro* une procédure clinique.

Cette procédure clinique est proposée selon une étude réalisée *in vitro* [26] :

1. Diagnostic et initiation du traitement canalaire.
2. Débridement chimiomécanique du canal radiculaire : comme pour tout traitement conventionnel du canal radiculaire, une désinfection suffisante à l'hypochlorite de sodium du canal radiculaire est une condition préalable essentielle au succès de toute revascularisation.
3. Conditionnement avec de l'EDTA à une concentration de 10% -17% et un temps d'exposition de 5-10 minutes afin de libérer les facteurs de croissance endogènes de la dentine [25].
4. Rincer avec du sérum physiologique pour éliminer l'EDTA puis activer avec les ultrasons et recueillir la solution. La quantité de facteurs de croissance qui sont libérés des parois du canal par activation ultrasonique augmente avec le temps d'activation.
5. Mélange de facteurs de croissance dérivés de la dentine dans une solution saline avec les composants liquides d'un scaffold.
6. L'élargissement de la constriction apicale en cas de dents matures : cela est recommandé pour permettre la connexion à la vascularisation périapicale. Un élargissement de seulement 0,6 mm a été décrit pour un traitement de revascularisation dans les dents avec des apex matures [80].
7. Insertion du scaffold couplé aux facteurs de croissances endogènes dans le canal radiculaire et induction du saignement apical : lorsque le biomatériau est placé dans le canal radiculaire, il doit être en contact avec du tissu ou du sang vivant à l'interface apicale pour permettre la migration cellulaire dans les pores du scaffold (fig. 11).
8. Coiffage avec du ciment bioactif (Biodentine® ou MTA) puis restauration définitive permettant un joint coronaire étanche.
9. Suivi avec examen clinique et radiographique : les tests cliniques et radiologiques permettent d'établir le succès ou l'échec de la procédure.

À l'heure actuelle, l'utilisation de scaffold chargé de facteurs de croissance au sein d'un canal radiculaire n'a pas été introduite dans la pratique clinique. Cependant, des matériaux tels que la fibrine, qui sont disponibles dans le commerce, pourraient être de bons candidats pour des études cliniques suivant le protocole proposé [26].

Les procédures initiales de revascularisation sont conçues dans le but d'une désinfection maximale sans tenir compte de l'effet du débridement chimique sur les facteurs de croissance présent dans la dentine ainsi que la survie et la différenciation des cellules souches. Le consensus apparait sur le fait que la désinfection peut être réalisée tout en favorisant un microenvironnement plus adapté à la revascularisation. De ce fait, la stratégie de ciblage des facteurs de croissance endogènes séquestrées dans la dentine peut être réalisée avec un changement minimal à la pratique endodontique actuelle, tout en conservant le besoin fondamental d'une désinfection adéquate qui est le prérequis indispensable.

## **5 Discussion**

### **5.1 Tissu néo formé**

De nombreuses études histologiques suite à des procédures de revascularisation endodontiques des dents immatures avec pulpe nécrosée et parodontite apicale ont été effectuées chez l'animal et chez l'Homme. Elles montrent que les tissus formés dans l'espace canalaire sont des tissus minéralisés similaires au tissu osseux et cémentaire, ainsi qu'un tissu conjonctif fibreux ressemblant au ligament parodontal [5] [114]. De plus, l'épaississement radiographique des parois du canal et la maturation continue des racines des dents permanentes immatures avec des pulpes nécrosées après revascularisation ne doivent pas être considérés comme une régénération du complexe dentine-pulpe sans confirmation histologique [95] [93].

C'est ce dépôt de tissu pseudo-cémentaire sur les parois canalaires qui provoque un épaississement radiculaire. Ce tissu est irrégulier en épaisseur contrairement à un ciment radiculaire classique. On parle de « ciment intra-canaire ». Cependant, contrairement aux traitements endodontiques conventionnels, la revascularisation des dents permanentes immatures permet une résistance à la fracture deux fois plus importante grâce à ce tissu [117]. Dans le cas d'une dent permanente mature, si les cellules souches de la pulpe (DPSC) sont inexploitable pour une revascularisation, il ne reste que les foyers de cellules souches péri-apicales. Ces cellules souches se différencieront elles en un tissu « hybride » ostéoïde de par leur lignée cellulaire.

### **5.2 Limites d'indications**

Le tissu néo formé intra-canaire est de nature minérale. Ce qui peut poser un problème quant à la reconstruction coronaire définitive. La ré-intervention au sein du système canalaire une fois ce tissu en place est ensuite difficile. Par conséquent, lorsqu'un ancrage radiculaire est nécessaire, la technique de revascularisation ne doit pas être envisagée comme obturation du système canalaire. Les prérequis concernant la technique et la balance bénéfice/risque doivent être établis avant d'envisager cette technique. Ainsi, il serait préférable que seules les dents traumatisées et/ou ne demandant pas de reconstruction corono-radicales bénéficie de cette technique. De plus, en cas d'échec et d'apparition d'une lésion péri-apicale post-revascularisation, le retraitement est alors plus difficile notamment en raison de la présence de matériaux difficiles à éliminer et de nombreuses minéralisations.

### **5.3 Les cellules souches**

La technique de cell homing est basée sur les cellules souches endogènes qui ne sont pas spécifiques du tissu pulpaire. Comme vu précédemment (cf.3.5.2), elles proviennent de la papille apicale, du ligament parodontal ou de l'os alvéolaire. A l'instar du cell homing, la transplantation de cellules souches spécifiques de tissus pulpaire, telles que des cellules souches de pulpe dentaire (DPSC), des cellules souches de dents de lait exfoliées et des cellules souches de papille apicale ont plus de chance d'aboutir à une véritable régénération. Il a été démontré que ces cellules sont capables de se différencier en cellules de type odontoblaste. Néanmoins, plusieurs problèmes sont associés à leur transplantation de cellules comme leur disponibilité, leur isolement et expansion *ex vivo*, les bonnes pratiques de fabrication, la contamination, la banque de cellules souches, les coûts et la capacité du clinicien à effectuer une greffe de cellules souches. De ce fait, seules les techniques basées sur le cell homing utilisant les cellules souches endogènes sont exploitables cliniquement à l'heure actuelle mais ne permettent en aucun cas une « régénération » tissulaire pour les raisons évoquées précédemment.

### **5.4 Revascularisation avec ou sans scaffold ?**

Les études cliniques ont montré qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les résultats des deux techniques de revascularisation sur les dents permanentes immatures. La guérison péri-apicale des lésions présente un taux de succès comparable : 90% sans scaffold et 80% avec scaffold [74,117]. Dans les rapports de cas de cell homing avec utilisation de scaffold sur dent immature, seul un épaissement dentinaire plus important en regard du scaffold a été observé. Ce dernier peut également venir éviter l'effondrement du matériau de coiffage avant sa prise définitive. De plus, la technique avec scaffold nécessite des moyens et une mise en œuvre plus compliquée et onéreuse selon le scaffold utilisé. Dans le cas d'une dent mature l'utilisation de scaffold avec ou sans apport de facteurs de croissance, a été expérimenté *in vitro* seulement. Des investigations approfondies et une poursuite de la recherche dans le domaine est nécessaire.

### **5.5 Niveau de preuve**

La revascularisation endodontique est considérée comme une option de traitement sûre et efficace pour les dents permanentes immature [14]. Des études de

cohorte randomisé et / ou des études de cohorte de plus grande qualité renforceraient le niveau de preuve (évidence base dentistry). Cependant, les données disponibles actuellement permettent aux cliniciens de proposer ce traitement en toute sécurité aux patients pour les dents immatures [53]. Dans le cas d'une dent mature, seul des rapports de cas ont été publiés à ce jour et uniquement pour la technique du blood clot sans ajout de scaffold. Des investigations approfondies sont nécessaire afin de pouvoir proposer la même chose aux patients dans ce cas [8]. De plus, il n'y a pas de protocole standardisé. Selon une étude, les protocoles de revascularisation apparaissent hétérogènes et varient en fonction des auteurs [57].

En conséquence, un développement clair des résultats souhaités pour l'endodontie régénérative et la prise en compte du contexte de ces résultats est nécessaire. La priorité de ces résultats est centrée sur le patient à la base de la pyramide, suivie par les résultats attendus par les praticiens et enfin les résultats attendus par les scientifiques au sommet de celle-ci (fig. 12). Elle permet d'identifier un chemin efficace menant à la traduction clinique et de déterminer dans quelle mesure chaque facteur doit être résolu afin de fournir des solutions de thérapeutiques optimales pour le patient [100].

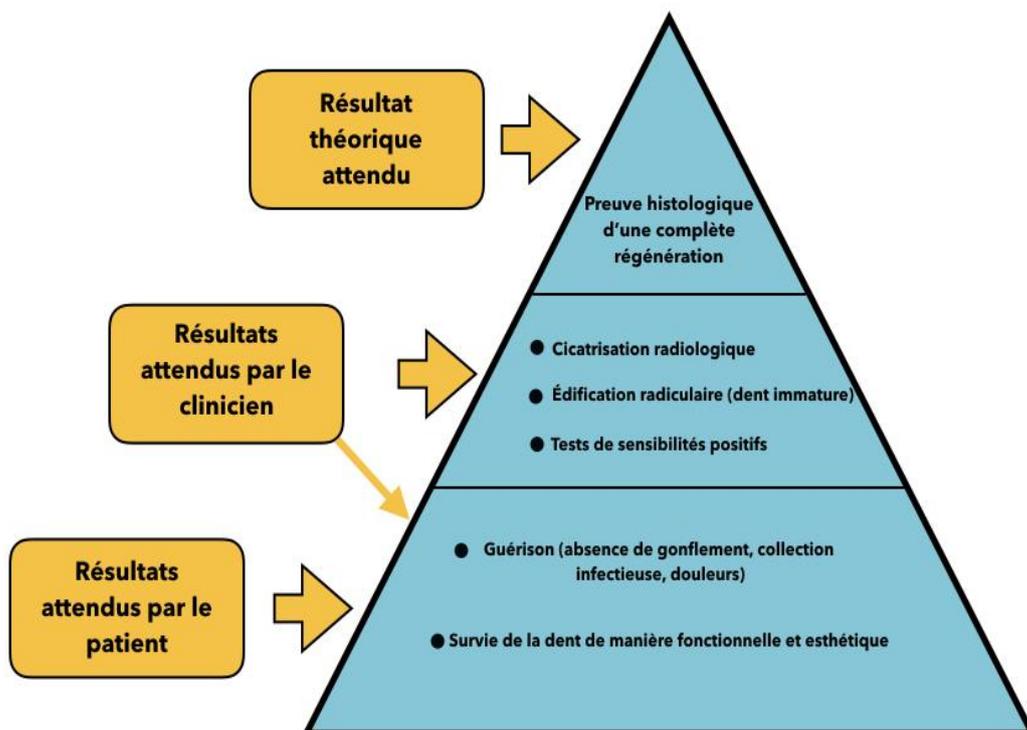


Figure 12: Schéma représentant la hiérarchie des objectifs de revascularisation [100]

## 5.6 Les risques

### 1. Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissances angiogénique lorsqu'ils sont chargés sur un scaffold, ont tendance à diffuser rapidement hors du celui-ci avant d'exercer leur rôle de molécules signalétiques. Cela afin d'attirer les cellules endothéliales pour vasculariser l'implant. En outre, une libération continue de ces facteurs sur le site de l'implant pourrait entraîner des effets indésirables tels que l'induction de cellules tumorales et le développement de vaisseaux sanguins fuyants et anormaux [100].

### 2. Désinfection insuffisante

Dans une étude histologique et histobactériologique d'un traitement de revascularisation échoué, la plupart des bactéries ont été observées dans la partie apicale et non coronaire du canal où un biofilm s'était formé sur les parois du canal et avait pénétré les *tubulis* dentinaires [61]. Les auteurs ont conclu que, sur la base des résultats histobactériologiques, un débridement mécanique insuffisant peut aboutir à un échec du traitement. L'agent désinfectant utilisé principalement est l'hypochlorite de sodium mais à des concentrations différentes selon les auteurs. En l'absence de consensus et d'études plus approfondies, il existe un risque lié à la désinfection sans pour autant perturber le cell homing et ses composants.

### 3. La dyschromie

De nombreuses études ont montré que la décoloration est un problème important après un traitement de revascularisation [47]. Ceci est particulièrement préoccupant pour les dents antérieures traumatisées car l'apparence et l'esthétique sont des résultats centrés sur le patient (fig. 12). La décoloration est plus souvent associée à la médication intracanalair qui comprend la minocycline, bien que la décoloration ait également été rapportée avec l'hydroxyde de calcium. L'utilisation du MTA qui est l'un des matériaux de coiffage est également responsable de dyschromie. Par conséquent, les patients doivent être informés que la décoloration peut être une complication secondaire, un éclaircissement pourra être éventuellement proposé dans un second temps.

## 6 Conclusion

Les procédures d'endodontie régénérative pour les dents permanentes matures et immatures sont réalisées dans le but d'obtenir une néo-angiogenèse du canal radiculaire et une obturation biologique de celui-ci. Ce tissu néo-formé via les techniques reposant sur le recrutement cellulaire ne permettent pas d'obtenir une régénération *ad integrum* du tissu pulpaire et notamment une nouvelle innervation après le traitement de la dent. Cependant, la revascularisation apicale a été une pratique d'ingénierie tissulaire utilisée depuis de nombreuses années et a montré des résultats cliniques encourageant. Ainsi, des dents permanentes matures et immatures ont été obturées biologiquement et ont montré une guérison des lésions apicales. Par conséquent, les techniques de « blood clot » avec ou sans ajout de scaffold exploitant le potentiel des cellules souches endogènes montrent une évolution dans les traitements endodontiques actuels et permettent aujourd'hui d'être une véritable option thérapeutique dans certains cas. Cependant, elles ne remplacent pas à l'heure actuelle les traitements endodontiques classiques. De plus, la libération de facteurs de croissance individuels ou combinatoires dans les canaux radiculaires lors de ces procédures nécessite des investigations supplémentaires. Les indications et les complications liées à ce type de traitement doivent être également mieux définies et anticipées. Enfin, le faible niveau de preuve dont la science dispose actuellement sur ces thérapeutiques oblige à une certaine prudence et des études plus approfondies. A ce jour, une réparation, plutôt qu'une véritable régénération est réalisée avec les protocoles actuels. Les enjeux des recherches dans le domaine de l'ingénierie de la pulpe exploitant les cellules souches seront donc d'obtenir une véritable régénération et de meilleurs résultats cliniques, applicables à la fois sur la dent permanente immature et mature.

## Table des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Dent incisive ; coupe longitudinale schématique avec l'alvéole et l'appareil ligamentaire [103].....  | 16 |
| Figure 2: Schéma de spécialisation cellulaire des cellules souches [120].....  | 24 |
| Figure 3: Dessin d'une mandibule montrant les principales cellules souches dentaires. <b>SCAP</b> : Stem Cell of Apical Papilla. <b>SHED</b> : Stem Cell from Human Exfoliating Decidual Teeth. <b>PDLSC's</b> : Periodontal Ligament Stem Cells. <b>DPSC's</b> : Dental Pulp Stem Cells <b>DFSC's</b> : Dental Follicle Stem Cells <b>BMMSC</b> : Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell [67]..... | 25 |
| Figure 4: Modification du paradigme d'ingénierie tissulaire [26] .....   | 34 |
| Figure 5: Schéma illustrant l'action des irrigants et molécules bioactives dans le recrutement cellulaire [26] .....   | 37 |
| Figure 6: Schéma du blood clot sur dent permanente immature [2] .....  | 50 |
| Figure 7: Cas clinique de revascularisation d'une dent permanente immature par blood clot [74].....  | 53 |
| Figure 8: Cas clinique de revascularisation d'une dent permanente mature par blood clot [80].....  | 58 |
| Figure 9: Cas clinique de revascularisation d'une dent permanente immature par blood clot combiné à un scaffold [45] .....   | 62 |
| Figure 10: Schéma d'un protocole de revascularisation avec scaffold sur dent permanente mature (62).....   | 63 |
| Figure 11: Schéma illustrant les mécanismes du cell homing dans une technique de revascularisation avec scaffold [27].....   | 64 |
| Figure 12: Schéma représentant la hiérarchie des objectifs de revascularisation [100] .....  | 69 |

## Table des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1: Propriétés et foyer des cellules souches dentaires [20] .....                                     | 27 |
| Tableau 2: Composition approximative d'un ciment MTA .....   | 31 |
| Tableau 3: Avantages et limites des ciments à base de MTA .....  | 32 |
| Tableau 4: Composition de Biodentine® .....  | 32 |
| Tableau 5: Avantages et limites de Biodentine® .....   | 33 |
| Tableau 6: Principaux facteurs de croissance de la matrice dentinaire et leurs potentiel d'action [101]..... | 36 |
| Tableau 7: Synthèse des avantages et inconvénients des scaffold .....  | 47 |

## Références bibliographiques

1. Ahlquist ML, Edwall LG, Franzén OG, Haegerstam GA. Perception of pulpal pain as a function of intradental nerve activity. *Pain*. 1984;19(4):353-66.
2. Albuquerque MTP, Nagata J, Bottino MC. Antimicrobial Efficacy of Triple Antibiotic-eluting Polymer Nanofibers against Multispecies Biofilm. *J Endod*. 2017;43(9):S51-6.
3. Baino F, Novajra G, Vitale-Brovarone C. Bioceramics and Scaffolds: A Winning Combination for Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2015;3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681769/>
4. Baumgartner JC, Cuenin PR. Efficacy of several concentrations of sodium hypochlorite for root canal irrigation. *J Endod*. 1992;18(12):605-12.
5. Becerra P, Ricucci D, Loghin S, Gibbs JL, Lin LM. Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J Endod*. 2014;40(1):133-9.
6. Bergenholtz G, Mjör IA, Cotton WR, Hanks CT, Kim S, Torneck CD, et al. The biology of dentin and pulp. Consensus report. *J Dent Res*. 1985;64 Spec No:631-3.
7. Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB, Diogenes A. Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *J Endod*. 2014;40(8):1172-7.
8. Brignardello-Petersen R. Insufficient evidence about outcomes of regenerative endodontic techniques. *J Am Dent Assoc* 1939. 2017;148(12):e187.
9. Bruno KF, Barletta FB, Felipe WT, Silva JA, Gonçalves de Alencar AH, Estrela C. Oxygen saturation in the dental pulp of permanent teeth: a critical review. *J Endod*. 2014;40(8):1054-7.
10. Cao Y, Wang B. Biodegradation of silk biomaterials. *Int J Mol Sci*. 2009;10(4):1514-24.
11. Cehreli ZC, Isbitiren B, Sara S, Erbas G. Regenerative endodontic treatment (revascularization) of immature necrotic molars medicated with calcium hydroxide: a case series. *J Endod*. 2011;37(9):1327-30.
12. Chan G, Mooney DJ. New materials for tissue engineering: towards greater control over the biological response. *Trends Biotechnol*. 2008;26(7):382-92.
13. Chang S-W, Kim J-Y, Kim M-J, Kim G-H, Yi J-K, Lee D-W, et al. Combined effects of mineral trioxide aggregate and human placental extract on rat pulp tissue and growth, differentiation and angiogenesis in human dental pulp cells. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(4):298-306.
14. Chen Y-P, Jovani-Sancho M del M, Sheth CC. Is revascularization of immature permanent teeth an effective and reproducible technique? *Dent Traumatol Off Publ Int Assoc Dent Traumatol*. 2015;31(6):429-36.

15. Chrepa V, Henry MA, Daniel BJ, Diogenes A. Delivery of Apical Mesenchymal Stem Cells into Root Canals of Mature Teeth. *J Dent Res*. 2015;94(12):1653-9.
16. Claisse-Crinquette A. Pharmacologie endodontique (II). Les matériaux d'obturation canalaire et leurs solvants. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitsmb28-56350](http://www.em-premium.com/1098220/resultatrecherche/1) [Internet]. 2016 [consulté le 22 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/1098220/resultatrecherche/1>
17. Clarkson RM, Moule AJ. Sodium hypochlorite and its use as an endodontic irrigant. *Aust Dent J*. 1998;43(4):250-6.
18. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *J Endod*. 2008;34(8):962-9.
19. Cui D, Li H, Wan M, Peng Y, Xu X, Zhou X, et al. The Origin and Identification of Mesenchymal Stem Cells in Teeth: from Odontogenic to Non-odontogenic. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2017;
20. Dhillon H, Kaushik M, Sharma R. Regenerative endodontics--Creating new horizons. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2016;104(4):676-85.
21. Diogenes A, Ruparel NB, Shiloah Y, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: A way forward. *J Am Dent Assoc* 1939. 2016;147(5):372-80.
22. Dobie K, Smith G, Sloan AJ, Smith AJ. Effects of alginate hydrogels and TGF-beta 1 on human dental pulp repair in vitro. *Connect Tissue Res*. 2002;43(2-3):387-90.
23. Fuchs E, Segre JA. Stem Cells: A New Lease on Life. *Cell*. 2000;100(1):143-55.
24. Galler KM, Buchalla W, Hiller K-A, Federlin M, Eidt A, Schiefersteiner M, et al. Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *J Endod*. 2015;41(3):363-8.
25. Galler KM, Buchalla W, Hiller K-A, Federlin M, Eidt A, Schiefersteiner M, et al. Influence of Root Canal Disinfectants on Growth Factor Release from Dentin. *J Endod*. 2015;41(3):363-8.
26. Galler KM, Widbiller M. Perspectives for Cell-homing Approaches to Engineer Dental Pulp. *J Endod*. 2017;43(9):S40-5.
27. Galler KM, Widbiller M. Perspectives for Cell-homing Approaches to Engineer Dental Pulp. *J Endod*. 2017;43(9, Supplement):S40-5.
28. Galler KM, Widbiller M, Buchalla W, Eidt A, Hiller K-A, Hoffer PC, et al. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *Int Endod J*. 2016;49(6):581-90.
29. Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J*. 2016;13(5):379-86.

30. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton PV. An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. *Int J Mol Sci.* 2014;15(3):3640-59.
31. Goldberg M. Histologie de l'émail. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitement28-53160](http://www.em-premium.com/maquette/maquette-28-53160) [Internet]. 2016 [consulté le 22 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/1097885/resultatrecherche/2>
32. Goldberg M, Farge P, Héritier M, Klapisz-Wolikow M. Manuel d'histologie et de biologie buccale: la dent et ses tissus de soutien. Paris, France, Pays multiples; ix+140.
33. Goldberg M, Kahn A, Deville de Périère D, Institut français pour la recherche odontologique. Les cellules souches pulpaire: Les actes du colloque, Paris, 2008, Université René Descartes Paris 5. Paris, France: IFRO; 2008. 47 p.
34. Goldberg M, Smith AJ. CELLS AND EXTRACELLULAR MATRICES OF DENTIN AND PULP: A BIOLOGICAL BASIS FOR REPAIR AND TISSUE ENGINEERING. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 2004;15(1):13-27.
35. Gonçalves SB, Dong Z, Bramante CM, Holland GR, Smith AJ, Nör JE. Tooth slice-based models for the study of human dental pulp angiogenesis. *J Endod.* 2007;33(7):811-4.
36. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res.* 2002;81(8):531-5.
37. Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater.* 2003;5:1-16; discussion 16.
38. Han J, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Stem cells, tissue engineering and periodontal regeneration. *Aust Dent J.* 2014;59 Suppl 1:117-30.
39. Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K, et al. In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J.* 1996;29(2):125-30.
40. Hotwani K, Sharma K. Platelet rich fibrin - a novel acumen into regenerative endodontic therapy. *Restor Dent Endod.* 2014;39(1):1.
41. Huang GT-J, Yamaza T, Shea LD, Djouad F, Kuhn NZ, Tuan RS, et al. Stem/progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(2):605-15.
42. Inuyama Y, Kitamura C, Nishihara T, Morotomi T, Nagayoshi M, Tabata Y, et al. Effects of hyaluronic acid sponge as a scaffold on odontoblastic cell line and amputated dental pulp. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010;92(1):120-8.
43. Iwaya SI, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol Off Publ Int Assoc Dent Traumatol.* 2001;17(4):185-7.

44. Jadhav GR, Shah N, Logani A. Comparative outcome of revascularization in bilateral, non-vital, immature maxillary anterior teeth supplemented with or without platelet rich plasma: A case series. *J Conserv Dent JCD*. 2013;16(6):568-72.
45. Jiang X, Liu H, Peng C. Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Endod*. 2017;43(9):1465-71.
46. Jung I-Y, Lee S-J, Hargreaves KM. Biologically Based Treatment of Immature Permanent Teeth with Pulpal Necrosis: A Case Series. *J Endod*. 2008;34(7):876-87.
47. Kahler B, Rossi-Fedele G. A Review of Tooth Discoloration after Regenerative Endodontic Therapy. *J Endod*. 2016;42(4):563-9.
48. Kasoju N, Bora U. Silk fibroin in tissue engineering. *Adv Healthc Mater*. 2012;1(4):393-412.
49. Khanna-Jain R, Mannerström B, Vuorinen A, Sándor GK, Suuronen R, Miettinen S. Osteogenic differentiation of human dental pulp stem cells on  $\beta$ -tricalcium phosphate/poly (l-lactic acid/caprolactone) three-dimensional scaffolds. *J Tissue Eng*. 2012;3(1):2041731412467998.
50. Kim J-H, Kim Y, Shin S-J, Park J-W, Jung I-Y. Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *J Endod*. 2010;36(6):1086-91.
51. Kim SG, Solomon C, Zheng Y, Suzuki T, Mo C, Song S, et al. Effects of Growth Factors on Dental Stem/Progenitor Cells. *Dent Clin North Am*. 2012;56(3):563-75.
52. Kim SG, Zhou J, Ye L, Cho S, Suzuki T, Fu SY, et al. Regenerative Endodontics: Barriers and Strategies for Clinical Translation. *Dent Clin North Am*. 2012;56(3):639-49.
53. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Agrafioti A. Levels of Evidence for the Outcome of Regenerative Endodontic Therapy. *J Endod*. 2014;40(8):1045-53.
54. Kuchler-Bopp S, Bécavin T, Kökten T, Weickert JL, Keller L, Lesot H, et al. Three-dimensional Micro-culture System for Tooth Tissue Engineering. *J Dent Res*. 2016;95(6):657-64.
55. Labban N, Yassen GH, Windsor LJ, Platt JA. The direct cytotoxic effects of medicaments used in endodontic regeneration on human dental pulp cells. *Dent Traumatol Off Publ Int Assoc Dent Traumatol*. 2014;30(6):429-34.
56. Lee B-N, Moon J-W, Chang H-S, Hwang I-N, Oh W-M, Hwang Y-C. A review of the regenerative endodontic treatment procedure. *Restor Dent Endod*. 2015;40(3):179-87.
57. Lee JY, Kersten DD, Mines P, Beltran TA. Regenerative Endodontic Procedures among Endodontists: A Web-based Survey. *J Endod*. 2018;44(2):250-5.

58. Lei M, Li K, Li B, Gao L-N, Chen F-M, Jin Y. Mesenchymal stem cell characteristics of dental pulp and periodontal ligament stem cells after in vivo transplantation. *Biomaterials*. 2014;35(24):6332-43.
59. Liao J, Al Shahrani M, Al-Habib M, Tanaka T, Huang GT-J. Cells Isolated from Inflamed Periapical Tissue Express Mesenchymal Stem Cell Markers and Are Highly Osteogenic. *J Endod*. 2011;37(9):1217-24.
60. Lin LM, Kahler B. A review of regenerative endodontics: current protocols and future directions. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2017;51(3 Suppl 1):S41-51.
61. Lin LM, Shimizu E, Gibbs JL, Loghin S, Ricucci D. Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report. *J Endod*. 2014;40(2):291-5.
62. Liu G, Xu G, Gao Z, Liu Z, Xu J, Wang J, et al. Demineralized Dentin Matrix Induces Odontoblastic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Cells Tissues Organs*. 2016;201(1):65-76.
63. Liu I-H, Chang S-H, Lin H-Y. Chitosan-based hydrogel tissue scaffolds made by 3D plotting promotes osteoblast proliferation and mineralization. *Biomed Mater Bristol Engl*. 2015;10(3):035004.
64. Liu J, Yu F, Sun Y, Jiang B, Zhang W, Yang J, et al. Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2015;33(3):627-38.
65. Luo Z, Kohli MR, Yu Q, Kim S, Qu T, He W. Biodentine induces human dental pulp stem cell differentiation through mitogen-activated protein kinase and calcium-/calmodulin-dependent protein kinase II pathways. *J Endod*. 2014;40(7):937-42.
66. Magloire H, Institut français pour la recherche odontologique. Réparer ou régénérer: Les actes du colloque, Paris, 2010, Palais des Congrès de Paris. Paris, France: IFRO; 2010. 31 p.
67. Marí-Beffa M, Segura-Egea JJ, Díaz-Cuenca A. Regenerative Endodontic Procedures: A Perspective from Stem Cell Niche Biology. *J Endod*. 2017;43(1):52-62.
68. Matsunaga T, Yanagiguchi K, Yamada S, Ohara N, Ikeda T, Hayashi Y. Chitosan monomer promotes tissue regeneration on dental pulp wounds. *J Biomed Mater Res A*. 2006;76A(4):711-20.
69. Meinel L, Hofmann S, Karageorgiou V, Kirker-Head C, McCool J, Gronowicz G, et al. The inflammatory responses to silk films in vitro and in vivo. *Biomaterials*. 2005;26(2):147-55.
70. Mitsiadis TA, Feki A, Papaccio G, Catón J. Dental pulp stem cells, niches, and notch signaling in tooth injury. *Adv Dent Res*. 2011;23(3):275-9.
71. Murata M, Sato D, Hino J, Akazawa T, Tazaki J, Ito K, et al. Acid-insoluble human dentin as carrier material for recombinant human BMP-2. *J Biomed Mater Res A*. 2012;100(3):571-7.

72. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod.* 2007;33(4):377-90.
73. Nagata JY, Gomes BPF de A, Rocha Lima TF, Murakami LS, de Faria DE, Campos GR, et al. Traumatized immature teeth treated with 2 protocols of pulp revascularization. *J Endod.* 2014;40(5):606-12.
74. Nagy MM, Tawfik HE, Hashem AAR, Abu-Seida AM. Regenerative Potential of Immature Permanent Teeth with Necrotic Pulps after Different Regenerative Protocols. *J Endod.* 2014;40(2):192-8.
75. Nair PN. Neural elements in dental pulp and dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80(6):710-9.
76. Namour M, Theys S. Pulp revascularization of immature permanent teeth: a review of the literature and a proposal of a new clinical protocol. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:737503.
77. Narang I, Mittal N, Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):63-8.
78. Park E-S, Cho H-S, Kwon T-G, Jang S-N, Lee S-H, An C-H, et al. Proteomics Analysis of Human Dentin Reveals Distinct Protein Expression Profiles. *J Proteome Res.* 2009;8(3):1338-46.
79. Park J-Y, Yang C, Jung I-H, Lim H-C, Lee J-S, Jung U-W, et al. Regeneration of rabbit calvarial defects using cells-implanted nano-hydroxyapatite coated silk scaffolds. *Biomater Res.* 2015;19:7.
80. Paryani K, Kim SG. Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. *J Endod.* 2013;39(7):929-34.
81. Pereira TC, Vasconcelos LRSMD, Graeff MSZ, Duarte MAH, Bramante CM, Andrade FBD. Intratubular disinfection with tri-antibiotic and calcium hydroxide pastes. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(2):87-93.
82. Prasad MGS, Ramakrishna J, Babu DN. Allogeneic stem cells derived from human exfoliated deciduous teeth (SHED) for the management of periapical lesions in permanent teeth: Two case reports of a novel biologic alternative treatment. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2017;11(2):117-22.
83. Renard E, Lopez-Cazaux S, Guicheux J, Weiss P, Laboux O, Alliot-Licht B. Les cellules souches de la pulpe dentaire. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues163106910330000907002557](http://www.em-premium.com/data/revues/163106910330000907002557) [Internet]. 2008 [consulté le 17 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/69055/resultatrecherche/1>
84. Reynolds K, Johnson JD, Cohenca N. Pulp revascularization of necrotic bilateral bicuspid using a modified novel technique to eliminate potential coronal discoloration: a case report. *Int Endod J.* 2009;42(1):84-92.

85. Rickoff B, Trowbridge H, Baker J, Fuss Z, Bender IB. Effects of thermal vitality tests on human dental pulp. *J Endod.* 1988;14(10):482-5.
86. Rodríguez-Lozano F-J, Insausti C-L, Iniesta F, Blanquer M, Ramírez M-C, Meseguer L, et al. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2012;17(6):e1062-1067.
87. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CCR, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod.* 2012;38(10):1372-5.
88. Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, Neiva KG, Machado MAAM, Shi S, et al. SHED Differentiate into Functional Odontoblasts and Endothelium. *J Dent Res.* 2010;89(8):791-6.
89. Saoud TM, Martin G, Chen Y-HM, Chen K-L, Chen C-A, Songtrakul K, et al. Treatment of Mature Permanent Teeth with Necrotic Pulps and Apical Periodontitis Using Regenerative Endodontic Procedures: A Case Series. *J Endod.* 2016;42(1):57-65.
90. Sharma S, Srivastava D, Grover S, Sharma V. Biomaterials in Tooth Tissue Engineering: A Review. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2014;8(1):309-15.
91. Shi S, Gronthos S. Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2003;18(4):696-704.
92. Shi S, Gronthos S. Perivascular Niche of Postnatal Mesenchymal Stem Cells in Human Bone Marrow and Dental Pulp. *J Bone Miner Res.* 2003;18(4):696-704.
93. Shimizu E, Ricucci D, Albert J, Alobaid AS, Gibbs JL, Huang GT-J, et al. Clinical, radiographic, and histological observation of a human immature permanent tooth with chronic apical abscess after revitalization treatment. *J Endod.* 2013;39(8):1078-83.
94. Shivashankar VY, Johns DA, Vidyanath S, Sam G. Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion. *J Conserv Dent JCD.* 2013;16(3):261-4.
95. da Silva LAB, Nelson-Filho P, da Silva RAB, Flores DSH, Heilborn C, Johnson JD, et al. Revascularization and periapical repair after endodontic treatment using apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing in dogs' teeth with apical periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(5):779-87.
96. Simon S, Machtou P, Pertot W-J, Friedman S. *Endodontie.* Rueil-Malmaison, France: Editions CdP, impr. 2012; 2012. xxv+514.
97. Simon SRJ, Tomson PL, Berdal A. Regenerative Endodontics: Regeneration or Repair? *J Endod.* 2014;40(4):S70-5.
98. Singhal AR, Agrawal CM, Athanasiou KA. Salient Degradation Features of a 50:50 PLA/PGA Scaffold for Tissue Engineering. *Tissue Eng.* 1996;2(3):197-207.

99. Sivashankari PR, Prabakaran M. Prospects of chitosan-based scaffolds for growth factor release in tissue engineering. *Int J Biol Macromol*. 2016;93(Pt B):1382-9.
100. Smith AJ, Cooper PR. Regenerative Endodontics: Burning Questions. *J Endod*. 2017;43(9S):S1-6.
101. Smith AJ, Duncan HF, Diogenes A, Simon S, Cooper PR. Exploiting the Bioactive Properties of the Dentin-Pulp Complex in Regenerative Endodontics. *J Endod*. 2016;42(1):47-56.
102. Smith JG, Smith AJ, Shelton RM, Cooper PR. Dental Pulp Cell Behavior in Biomimetic Environments. *J Dent Res*. 2015;94(11):1552-9.
103. Sobotta JA, Putz R. Atlas d'anatomie humaine. Tome 1, Tête, cou, membre supérieur. Pabst R, Putz R, éditeurs. Cachan, France: Éd. médicales internationales; 2000. 428 p.
104. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo B-M, Zhang C, et al. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One*. 2006;1:e79.
105. Sumita Y, Honda MJ, Ohara T, Tsuchiya S, Sagara H, Kagami H, et al. Performance of collagen sponge as a 3-D scaffold for tooth-tissue engineering. *Biomaterials*. 2006;27(17):3238-48.
106. Sun H-H, Jin T, Yu Q, Chen F-M. Biological approaches toward dental pulp regeneration by tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2011;5(4):e1-16.
107. Tarpomanov YD, Kukleva MP. Revascularization of immature non-vital permanent teeth--literature review and a case study. *Folia Med (Plovdiv)*. 2013;55(3-4):11-6.
108. Tawil PZ, Duggan DJ, Galicia JC. Mineral trioxide aggregate (MTA): its history, composition, and clinical applications. *Compend Contin Educ Dent Jamesburg NJ* 1995. 2015;36(4):247-52; quiz 254, 264.
109. Triller M, Weill R. Histologie dentaire. Paris, France; xii+210.
110. Trope M. Regenerative potential of dental pulp. *J Endod*. 2008;34(7 Suppl):S13-17.
111. Tziafas D, Amar S, Staubli A, Meyer JM, Ruch JV. Effects of glycosaminoglycans on in vitro mouse dental cells. *Arch Oral Biol*. 1988;33(10):735-40.
112. Vallés M, Roig M, Duran-Sindreu F, Martínez S, Mercadé M. Color Stability of Teeth Restored with Biodentine: A 6-month In Vitro Study. *J Endod*. 2015;41(7):1157-60.
113. Villa-Chávez CE, Patiño-Marín N, Loyola-Rodríguez JP, Zavala-Alonso NV, Martínez-Castañón GA, Medina-Solís CE. Predictive values of thermal and electrical dental pulp tests: a clinical study. *J Endod*. 2013;39(8):965-9.
114. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT-J. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod*. 2010;36(1):56-63.

115. Xu W-P, Zhang W, Asrican R, Kim H-J, Kaplan DL, Yelick PC. Accurately shaped tooth bud cell-derived mineralized tissue formation on silk scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2008;14(4):549-57.
116. Yuan Z, Nie H, Wang S, Lee CH, Li A, Fu SY, et al. Biomaterial Selection for Tooth Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2011;17(5):373-88.
117. Zhou R, Wang Y, Chen Y, Chen S, Lyu H, Cai Z, et al. Radiographic, Histologic, and Biomechanical Evaluation of Combined Application of Platelet-rich Fibrin with Blood Clot in Regenerative Endodontics. *J Endod*. 2017;43(12):2034-40.
118. Obturation canalaire. Paris : Association dentaire française, impr. 2014, cop. 2014.; 2014.
119. The use of pulse oximetry in evaluation of pulp vitality in immature permanent teeth. - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358664>
120. CurioCity - CurioCité | La différenciation des cellules, ou le dé [Internet]. [consulté le 25 janv 2018]. Disponible sur: <http://explorecuriocite.org/Explorer/ArticleId/5329/la-diffrenciation-des-cellules-ou-le-dfi-de-limmortalit.aspx>
121. Delivery of Apical Mesenchymal Stem Cells into Root Canals of Mature Teeth - V. Chrepa, M.A. Henry, B.J. Daniel, A. Diogenes, 2015 [Internet]. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034515596527>
122. In Vivo Generation of Dental Pulp-like Tissue by Using Dental Pulp Stem Cells, a Collagen Scaffold, and Dentin Matrix Protein 1 after Subcutaneous Transplantation in Mice - ScienceDirect [Internet]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099239908001374?via%3Dihub>
123. The use of dentin matrix scaffold and dental follicle cells for dentin regeneration - ScienceDirect [Internet]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961209009065?via%3Dihub>
124. American Association of Endodontists. AAE Clinical Considerations for a Regenerative Procedure [Internet]. [Chicago]: American Association of Endodontists; 2016. [about 10 p.] Available from: <https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/currentregenerativeendodonticconsiderations.pdf>.

## **Annexes**

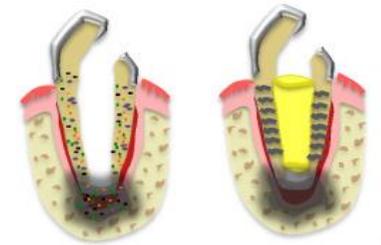
## FICHE CLINIQUE : REVASCULARISATION DENT PERMANENTE IMMATURE EN 4 SEANCES

### MATERIEL NECESSAIRE :

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1. Champs opératoire + anesthésie <b>AVEC</b> et <b>SANS</b> vasoconstricteurs | <input type="checkbox"/> 5. Pointes de papiers stériles |
| <input type="checkbox"/> 2. Set endodontique (+ lime H de diamètre 25/100° de mm)                       | <input type="checkbox"/> 6. Adhésif (primer + bonding)  |
| <input type="checkbox"/> 3. Hypochlorite de sodium 2,5%   | <input type="checkbox"/> 7. Lampe à photo-polymériser   |
| <input type="checkbox"/> 4. Hydroxyde de calcium  | <input type="checkbox"/> 8. Biodentine® ou MTA®         |

### 1<sup>e</sup> séance thérapeutique

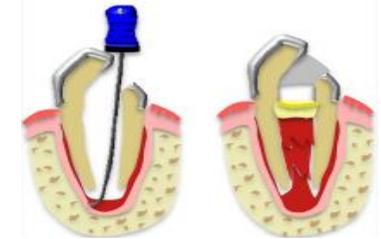
- Anesthésie locale **avec vasoconstricteurs**
- Mise en condition pré-endodontique + Pose du champ opératoire + cavité d'accès
- Préparation canalaire **chimique** : élimination du parenchyme pulpaire avec hypochlorite de sodium 2,5% + activation
- Séchage + application d'un adhésif sur les parois de la cavité d'accès + photopolymérisation
- Enduction d'hydroxyde de calcium intra-canaulaire à 2 mm de l'apex
- Restauration coronaire temporaire



\*

### 2<sup>e</sup> séance thérapeutique

- Anesthésie locale **sans vasoconstricteurs**
- Irrigation intra-canaulaire à l'hypochlorite de sodium 2,5%
- Rinçage au sérum physiologique
- Rinçage finale à l'EDTA 17%
- Induction d'un saignement apical avec une lime endodontique de 25/100° de mm de diamètre passé 3 mm au delà du foramen apical
- Hémostase du caillot sanguin a hauteur de la jonction email-cément
- Coiffage avec le silicate de calcium
- Restauration coronaire temporaire



\*

### 3<sup>e</sup> séance suivi

- Contrôle de l'étanchéité du matériau de coiffage
- Restauration coronaire définitive

### 4<sup>e</sup> séance suivi

- Contrôle radiologique de la lésion et de l'édification radiculaire

## FICHE CLINIQUE : REVASCULARISATION DENT PERMANENTE MATURE EN 5 SEANCES

### MATERIEL NECESSAIRE :

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1. Champs opératoire + anesthésie AVEC et SANS vasoconstricteurs | <input type="checkbox"/> 5. Pointes de papiers stériles  | <input type="checkbox"/> 9. Eponge hémostatique  |
| <input type="checkbox"/> 2. Hypochlorite de sodium 2,5%                                   | <input type="checkbox"/> 6. Adhésif (primer + bonding)   | <input type="checkbox"/> 10. Biodentine® ou MTA® |
| <input type="checkbox"/> 3. Système de mise en forme canalaire                            | <input type="checkbox"/> 7. Lampe à photo-polymériser    |  |
| <input type="checkbox"/> 4. Hydroxyde de calcium  | <input type="checkbox"/> 8. Lime endodontique 60/100° mm |  |

### 1<sup>e</sup> séance thérapeutique

- Anesthésie locale **avec vasoconstricteurs**
- Mise en condition pré-endodontique + Pose du champ opératoire + cavité d'accès
- Préparation canalaire **chemo-mécanique initiale** : hypochlorite de sodium 2,5% + mise en forme canalaire à un diamètre de 20/100° de mm + activation irrigant
- Séchage + application d'un adhésif sur les parois de la cavité d'accès + photopolymérisation
- Enduction d'hydroxyde de calcium intra-canalaire à 2 mm de l'apex
- Restauration coronaire temporaire

### 2<sup>e</sup> séance thérapeutique

- Anesthésie locale **avec vasoconstricteurs**
- Préparation **chemo-mécanique finale** : Irrigation intra-canalaire à l'hypochlorite de sodium 2,5% + mise en forme canalaire à un diamètre de 25/100° de mm + activation irrigant
- Enduction d'hydroxyde de calcium à la longueur de travail
- Restauration temporaire

### 3<sup>e</sup> séance thérapeutique

- Anesthésie **sans vasoconstricteurs**
- Irrigation canalaire à l'hypochlorite de sodium 2,5% + activation
- Rinçage au sérum physiologique
- Séchage + application d'un adhésif sur les parois de la cavité d'accès + photopolymérisation
- Induction d'un saignement apical avec une lime endodontique de 60/100° de mm de diamètre au minimum passé 3 mm au delà du foramen apical
- Hémostase du caillot sanguin à hauteur de la jonction email-cément
- Coiffage à l'aide d'un silicate de calcium
- Restauration coronaire temporaire

### 4<sup>e</sup> séance suivi

- Contrôle de l'étanchéité du matériau de coiffage
- Restauration coronaire définitive

### 5<sup>e</sup> séance suivi

- Contrôle radiologique de la lésion

**Th. D. : Chir. Dent. : Lille : Année 2018 – N°:**

Les procédures endodontiques régénératives: Approche conceptuelle et protocoles opératoires / **DEMETRIOU Alexandre.**- p. (85) : ill. (19) ; réf. (124).

**Domaine** : Endodontie

**Mots clés Rameau** : Endodontie clinique ; Revascularisation ; Régénération (biologie) ; Génie tissulaire

**Mots clés FMeSH**: Modèles de pratique odontologique ; Endodontie ; Ingénierie tissulaire ; Pulpe dentaire ; Structures d'échafaudage tissulaires

**Mots clés libre** : Procédures d'endodontie régénérative ; Protocole opératoire

**Résumé de la thèse :**

Les procédures endodontiques régénératives reposent sur la modification du paradigme d'ingénierie tissulaire grâce à l'évolution des connaissances sur les cellules souches endogènes, les facteurs de croissance et les biomatériaux. Le concept appelé « cell homing » permet de mieux comprendre aujourd'hui les mécanismes de la revascularisation en permettant une obturation biologique du canal en remplacement des matériaux inertes existant. Ces procédures peuvent désormais être étendues à la dent mature. Par conséquent, l'objectif sera de savoir si elles peuvent être substituées aux traitements classiques et dans quelle mesure à travers la technique du « blood clot ». Cette technique a évolué en l'associant à l'utilisation d'un échafaudage tissulaire appelé « scaffold » servant de matrice pour le néo-tissu formé. Cependant les procédures endodontiques régénératives ne permettent pas à l'heure actuelle d'obtenir une régénération *ad integrum* en remplacement du tissu pulpaire original. Cette revue de littérature a donc pour but de mettre en évidence les objectifs à atteindre et les limites de ces procédures. Par ailleurs, ce travail cite les protocoles opératoires réalisés à partir des dernières données scientifiques dans ce domaine, et propose des fiches de procédures cliniques pour la revascularisation de la dent permanente immature et mature.

**JURY :**

**Président : Professeur Etienne DEVEAUX**

**Assesseurs : Docteur Alain GAMBIEZ**

**Docteur Thibault BECAVIN**

**Docteur Lieven ROBBERECHT**