

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2016

N°:

THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 18 NOVEMBRE 2016

Par Claire FRANCOIS

Née le 26 NOVEMBRE 1990 à Amiens – France

**Vitalité pulpaire : conservation, réparation et régénération ;
les possibilités actuelles et les rêves de demain.**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume PENEL

Assesseurs :

Madame le Docteur Anne CLAISSE

Monsieur le Docteur Jérôme VANDOMME

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

ACADEMIE DE LILLE

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

._*_*_*_*_*_*_*_*_._

FACULTE de chirurgie dentaire

PLACE DE VERDUN

59000 LILLE

._*_*_*_*_*_*_*_*_._

Président de l'Université	:	Pr. X. VANDENDRIESSCHE
Directeur Général des Services	:	P-M ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyen	:	E. BOCQUET, L. NAWROCKI et G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	L. LECOCQ

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS :

P. BEHIN	Prothèses
H. BOUTIGNY	Parodontologie
T. COLARD	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Responsable de la Sous-Section de Parodontologie
E. DEVEAUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie Doyen de la Faculté
G. PENEL	Responsable de la Sous-Section des Sciences Biologiques

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS :

T. BECAVIN	Responsable de la Sous-section d' Odontologie Conservatrice-Endodontie
F. BOSCHIN	Parodontologie
E. BOCQUET	Responsable de la Sous- Section d' Orthopédie Dento-Faciale
C. CATTEAU	Responsable de la Sous-Section de Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
A. CLAISSE	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. DANGLETERRE	Sciences Biologiques
A. de BROUCKER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Pédiatrique
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Responsable de la Sous-Section d' Odontologie Conservatrice - Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Odontologie Conservatrice - Endodontie
J.M. LANGLOIS	Responsable de la Sous-Section de Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Odontologie Conservatrice - Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Sciences Biologiques

P. ROCHER

Sciences Anatomiques et Physiologiques,
Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie

M. SAVIGNAT

Responsable de la Sous-Section des **Sciences
Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques,
Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie**

T. TRENTESAUX

Odontologie Pédiatrique

J. VANDOMME

Responsable de la Sous-Section de **Prothèses**

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 Guillaume PENEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-Section Sciences Biologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université René DESCARTES (PARI IV)

C.E.S d'Odontologie Chirurgicale

Habilité à Diriger des Recherches

Vice-Doyen Recherche de la Faculté de Chirurgie Dentaire

Responsable de la Sous-Section Sciences Biologiques

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury
et c'est avec une grande sincérité que je tiens à vous en remercier.*

*C'est grâce à la recherche que des rêves que nous formulons un jour
ont des chances de devenir une réalité
et ce sont des personnes comme vous qui font de la recherche une réalité.*

*Bien que le domaine de cette thèse concerne l'endodontie,
c'est avant tout cette notion de rêve et de recherche que je voulais mettre en avant
en vous proposant de présider ce jury.*

Soyez assuré de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Anne CLAISSE

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Odontologie Conservatrice – Endodontie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de 3ème cycle de Sciences Odontologiques

Membre fondateur et titulaire de la Société Française d'Endodontie

Membre titulaire de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Expert Judiciaire auprès de la Cour d'Appel de Douai

Expert agréé par la Cour de Cassation

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur

*Je ne pouvais être qu'admirative de la personne que vous êtes, de cet esprit curieux
et passionné de toute chose, au sein et au-delà même de ce beau métier
que vous représentez si bien.*

*Je vous suis profondément et sincèrement reconnaissante d'avoir accepté
de me diriger dans la rédaction de cette thèse.*

*C'est une chance inestimable pour nous étudiants que vous ayez choisi de consacrer
une partie de votre temps si précieux à la transmission de votre savoir.*

*Merci pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la direction de cette thèse.
Merci d'avoir été si simplement accessible sur le plan professionnel comme personnel.
Merci pour ces moments de partage.*

Soyez assurée de mes sentiments les plus reconnaissants et respectueux.

Monsieur le Docteur Jérôme VANDOMME

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD
Responsable de la sous-section Prothèses

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Biologie de l'Université Lille 2

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

Master 2 Biologie Santé

Responsable de la Sous-Section Prothèses

Je sais que la prothèse, plutôt que l'endodontie, est votre domaine de prédilection en terme d'enseignement et malgré cela vous m'avez fait l'honneur d'accepter de siéger au sein de ce jury. Il m'a semblé comprendre que le sujet de la régénération pulpaire pouvait vous intéresser. J'espère ne pas m'être trompée et ainsi ne pas vous avoir imposé la longue lecture et l'analyse d'un sujet qui ne vous passionne nullement.

Bien que je redoute justement votre analyse de mon travail, je sais qu'elle sera objective et je vous en remercie par avance.

Je tiens également à vous exprimer toute ma gratitude pour l'enseignement dont j'ai pu bénéficier grâce à vous dans le service de prothèse.

Recevez ainsi ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD
Sous-Section de Sciences Biologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

*C'est avec gentillesse que vous avez semblé accepter de siéger dans ce jury,
à l'image de chaque échange que j'ai à l'esprit vous concernant.*

*Je crois que la recherche à propos de la régénération pulpaire
est un sujet susceptible de vous intéresser
et que vous saurez donc y apporter un jugement constructif.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance
et de mes remerciements les plus sincères.*

Je dédie cette thèse à,

Table des matières

INTRODUCTION	18
CHAPITRE 1 : NOTION DE PULPE DENTAIRE	19
1 HISTOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU COMPLEXE PULPO-DENTINAIRE	19
1.1 Histologie du complexe pulpo-dentinaire	19
1.1.1 Dentine.....	19
1.1.1.1 Structure.....	19
1.1.1.2 Composition	21
1.1.1.3 Propriétés mécaniques	21
1.1.1.4 Dentinogenèse.....	22
1.1.1.5 Types de dentines	26
1.1.2 Pulpe.....	27
1.1.2.1 Définition et fonctions de la pulpe.....	27
1.1.2.1.1 Définition.....	27
1.1.2.1.2 Fonctions.....	27
1.1.2.2 Structure.....	27
1.1.2.2.1 <i>Eléments cellulaires de la pulpe</i>	29
1.1.2.2.1.1 Fibroblastes.....	29
1.1.2.2.1.1.1 Définition.....	29
1.1.2.2.1.1.2 Fonctions	29
1.1.2.2.1.1.3 Organisation	29
1.1.2.2.1.2 Odontoblastes	30
1.1.2.2.1.2.1 Définition.....	30
1.1.2.2.1.2.2 Localisation	30
1.1.2.2.1.2.3 Fonctions	30
1.1.2.2.1.2.4 Organisation.....	31
1.1.2.2.1.2.5 Différenciation.....	32
1.1.2.2.1.2.6 Quiescence.....	32
1.1.2.2.1.3 Cellules de défense.....	33
1.1.2.2.1.3.1 Cellules dendritiques.....	33
1.1.2.2.1.3.2 Macrophages.....	33
1.1.2.2.1.3.3 Lymphocytes T.....	33
1.1.2.2.1.4 Cellules mésenchymateuses indifférenciées.....	33
1.1.2.2.1.4.1 Cellules de Höhl.....	33
1.1.2.2.1.4.2 Cellules souches.....	34
1.1.2.2.2 <i>Matrice extra-cellulaire de la pulpe</i>	34
1.1.2.3 Vascularisation et innervation.....	35
1.1.2.3.1 <i>Vascularisation</i>	35
1.1.2.3.2 <i>Innervation</i>	36
1.1.2.3.2.1 Topographie de l'innervation pulpaire	36
1.1.2.3.2.2 Types de fibres nerveuses.....	36
1.2 Physiopathologie du complexe dentino-pulpaire	37
1.2.1 Capacités de défense et de réparation.....	37
1.2.2 Réponse pulpaire en fonction des différentes étiologies.....	39
1.2.2.1 Cause infectieuse.....	39
1.2.2.1.1 <i>Lésions carieuses</i>	39
1.2.2.1.2 <i>Mécanismes de défense du complexe pulpo-dentinaire face à la carie</i>	40
1.2.2.1.2.1 Selon la profondeur de l'invasion bactérienne.....	40

1.2.2.1.2.2 Selon la vitesse de progression du processus carieux.....	41
1.2.2.2 Cause traumatique.....	42
1.2.2.2.1 Généralités sur les traumatismes dentaires.....	42
1.2.2.2.2 Réaction du complexe pulpo-dentinaire face à un trauma dentaire.....	43
1.2.2.3 Iatrogène.....	44
1.2.2.3.1 Généralités sur les risques opératoires.....	44
1.2.2.3.2 Réaction pulpaire suite un traitement dentinaire.....	44
2 BILAN BIOLOGIQUE PULPAIRE.....	45
2.1 Anamnèse médicale et dentaire	45
2.1.1 Anamnèse médicale.....	45
2.1.2 Anamnèse dentaire	45
2.2 Examen clinique.....	45
2.2.1 Examen exobuccal.....	45
2.2.2 Examen endobuccal.....	45
2.2.2.1 Examen visuel.....	45
2.2.2.2 Palpation.....	46
2.2.2.3 Percussion.....	46
2.2.2.4 Tests de sensibilité pulpaire.....	46
2.2.2.4.1 Objectifs.....	46
2.2.2.4.2 Types.....	46
2.2.2.4.2.1 Thermiques.....	46
2.2.2.4.2.2 Electriques.....	47
2.2.2.4.3 Limites.....	47
2.2.2.5 Tests de vitalité pulpaire.....	48
2.2.2.5.1 Objectifs.....	48
2.2.2.5.2 Types.....	48
2.2.2.5.2.1 Oxymétrie pulsatile.....	48
2.2.2.5.2.2 Spectrométrie à double longueur d'onde.....	48
2.2.2.5.2.3 Fluxmétrie Laser Doppler.....	48
2.2.2.6 Mobilité dentaire.....	48
2.2.2.7 Sondage parodontal.....	48
2.3 Examen radiologique.....	48
3 PULPOPATHIES : CLASSIFICATION DE BAUME.....	49
3.1 Caractéristiques et objectifs.....	49
3.1.1 Caractéristiques.....	49
3.1.2 Objectifs.....	49
3.2 Catégories.....	49
CHAPITRE 2 : VITALITÉ PULPAIRE : CONSERVATION ET RÉPARATION	50
1 BIOMATÉRIAUX.....	50
1.1 Ciments verres ionomères [CVI].....	51
1.1.1 Composition.....	51
1.1.2 Propriétés physico-chimiques.....	51
1.1.3 Propriétés biologiques.....	52
1.1.4 Avantages.....	52
1.1.5 Inconvénients.....	52
1.1.6 Conditionnement et présentations commerciales.....	52
1.2 Ciments oxyde de zinc eugéol [ZOE].....	53
1.2.1 Composition.....	53
1.2.2 Propriétés physico-chimiques.....	53

1.2.3 Propriétés biologiques.....	53
1.2.4 Avantages.....	54
1.2.5 Inconvénients.....	54
1.2.6 Conditionnement et présentations commerciales.....	54
1.3 Hydroxyde de calcium.....	55
1.3.1 Composition.....	55
1.3.2 Propriétés physico-chimiques.....	55
1.3.3 Propriétés biologiques.....	55
1.3.4 Avantages.....	56
1.3.5 Inconvénients.....	56
1.3.6 Conditionnement et présentations commerciales.....	57
1.4 Mineral Trioxide Aggregate [MTA].....	58
1.4.1 Composition.....	58
1.4.2 Propriétés physico-chimiques.....	58
1.4.3 Propriétés biologiques.....	58
1.4.4 Avantages.....	59
1.4.5 Inconvénients.....	59
1.4.6 Conditionnement et présentations commerciales.....	60
1.5 Biodentine®.....	60
1.5.1 Composition.....	60
1.5.2 Propriétés physico-chimiques.....	61
1.5.3 Propriétés biologiques.....	62
1.5.4 Avantages.....	63
1.5.5 Inconvénients.....	63
1.5.6 Conditionnement et présentations commerciales.....	63
2 TRAITEMENTS INDIRECTS DE PRÉSERVATION DE LA VITALITÉ PULPAIRE	
.....	64
2.1 Principes et objectifs.....	64
2.2 Indications et contre-indications.....	64
2.2.1 Indications.....	64
2.2.2 Contre-indications.....	64
2.2.2.1 Générales.....	64
2.2.2.2 Locales.....	64
2.3 Techniques.....	65
2.3.1 Coiffage pulpaire indirect.....	65
2.3.1.1 Définition.....	65
2.3.1.2 Matériaux.....	65
2.3.1.3 Protocole.....	65
2.3.2 Stewise excavation.....	66
2.3.2.1 Définition.....	66
2.3.2.2 Matériaux.....	67
2.3.2.3 Protocole.....	67
2.4 Pronostic et limites.....	68
3 TRAITEMENTS DIRECTS DE PRÉSERVATION DE LA DE VITALITÉ PULPAIRE	
.....	68
3.1 Principes et objectifs.....	68
3.2 Indications et contre-indications.....	70
3.2.1 Indications.....	70
3.2.2 Contre-indications.....	70
3.2.2.1 Générales.....	70

3.2.2.2 Locales.....	70
3.3 Matériaux.....	70
3.4 Techniques.....	70
3.4.1 Coiffage pulpaire direct.....	70
3.4.1.1 Définition.....	70
3.4.1.2 Indications et contre-indications.....	71
3.4.1.3 Protocole.....	71
3.4.2 Biopulpotomie.....	72
3.4.2.1 Définition.....	72
3.4.2.2 Indications et contre-indications.....	72
3.4.2.3 Protocole.....	73
3.5 Pronostic et limites.....	74
CHAPITRE 3 : NÉCROSE PULPAIRE : RÉPARATION ET RÉGÉNÉRATION.....	75
1 REVASCULARISATION / REVITALISATION.....	75
1.1 Définition et objectifs.....	75
1.1.1 Définition.....	75
1.1.2 Objectifs.....	76
1.2 Principes et mécanismes.....	76
1.2.1 Principes.....	76
1.2.1.1 Néo-formation tissulaire et obturation biologique.....	76
1.2.1.2 Papille apicale et cellules souches.....	77
1.2.2 Mécanismes.....	77
1.3 Indications et contre-indications.....	77
1.4 Matériaux d'obturation et produits de rinçage	78
1.4.1 Pâte d'antibiotiques et hydroxyde de calcium.....	78
1.4.2 Hypochlorite de sodium et EDTA.....	78
1.5 Protocole	79
1.6 Résultats et discussion.....	80
1.6.1 Résultats et Pronostic.....	80
1.6.2 Tissu obtenu : réparation ou régénération ?.....	81
1.6.3 Apports de la revitalisation pulpaire au domaine de l'endodontie	82
2 RÉGÉNÉRATION PULPAIRE.....	83
2.1 Endodontie régénérative : définition et principes.....	83
2.1.1 Définition.....	83
2.1.2 Ingénierie tissulaire	83
2.1.2.1 Définition.....	83
2.1.2.2 Trois principes fondamentaux.....	84
2.1.2.2.1 Cellules souches.....	84
2.1.2.2.2 Facteurs de croissance.....	85
2.1.2.2.3 Scaffold.....	86
2.1.2.3 Obstacles à l'application au domaine de l'endodontie.....	87
2.1.3.1 Source de cellules souches ?.....	88
2.1.3.2 Scaffold.....	89
2.1.3.3 Signaux cellulaires et facteurs de croissance concernés ?.....	93
2.1.3.4 Angiogenèse et neurogenèse.....	97
2.1.3.5 Inflammation.....	98
2.2 Pré-requis aux thérapies de régénération du complexe pulpo-dentinaire.....	99
2.2.1 Développement de modèles de culture.....	99
2.2.2 Développement d'un protocole de préparation du système canalaire	100

2.3 Voies d'approche actuellement étudiées	100
2.3.1 Thérapies cellulaires : techniques « cell-based » et « cell-free ».....	101
2.3.1.1 Transplantation cellulaire : technique « cell-based ».....	101
2.3.1.1.1 <i>Principes</i>	101
2.3.1.1.2 <i>Etudes</i>	102
2.3.1.1.3 <i>Avantages et inconvénients</i>	105
2.3.1.1.3.1 <i>Avantages</i>	105
2.3.1.1.3.2 <i>Inconvénients</i>	105
2.3.1.2 Cell-homing : « cell-free ».....	105
2.3.1.2.1 <i>Principes</i>	105
2.3.1.2.2 <i>Etudes</i>	106
2.3.1.2.3 <i>Avantages et inconvénients</i>	106
2.3.1.2.3.1 <i>Avantages</i>	106
2.3.1.2.3.2 <i>Inconvénients</i>	106
2.3.2 Thérapies sans scaffold : « scaffold-free ».....	107
2.3.2.1 <i>Principes</i>	107
2.3.2.2 <i>Etudes</i>	109
2.3.2.3 <i>Avantages et inconvénients</i>	109
2.3.2.3.1 <i>Avantages</i>	109
2.3.2.3.2 <i>Inconvénients</i>	109
2.3.3 Thérapies géniques et facteurs de croissance.....	110
2.3.3.1 <i>Principes</i>	110
2.3.3.2 <i>Etudes</i>	111
2.3.3.3 <i>Avantages et inconvénients</i>	112
2.3.3.3.1 <i>Avantages</i>	112
2.3.3.3.2 <i>Inconvénients</i>	112
2.4 Perspectives d'avenir.....	112
2.4.1 Futures voies d'approche à développer.....	112
2.4.1.1 Les lasers.....	112
2.4.1.2 Les médicaments de thérapie innovante.....	113
2.4.2 La translation de la recherche à la clinique	114
CONCLUSION	115
INDEX DES ILLUSTRATIONS	116
INDEX DES TABLES	118
GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS	119
BIBLIOGRAPHIE	121

INTRODUCTION

L'endodontie est la spécialité de l'odontologie qui concerne la prévention, le diagnostic et le traitement des pathologies relatives à la pulpe dentaire. Son ultime objectif est de transformer une dent pathologique en une entité saine, asymptomatique et fonctionnelle sur l'arcade. Pour cela cette délicate discipline se base sur un principe immuable : la porte de communication qui est établie entre un milieu infecté, que représente la cavité buccale, et l'os sous-jacent stérile, lorsqu'un canal est privé de sa pulpe, doit être désinfectée et fermée hermétiquement pour éviter toute réinfection. Jusqu'à présent cet objectif est atteint grâce à une préparation chimio-mécanique et à une obturation à l'aide d'un matériau inerte, régis selon un postulat établi par Pr Herbert Schilder il y a plus de 42 ans [243]. Il est presque étonnant de réaliser que jusque là, la très grande majorité des évolutions dans le domaine de l'endodontie s'attardent presque uniquement sur le côté mécanique, en développant sans cesse de nouveaux instruments pour réaliser cette préparation canalaire ou son obturation, plutôt que sur le développement d'une alternative biologique. Seulement, si l'on pensait autrement, la plus grande évolution ne serait-elle pas d'envisager la pulpe elle-même comme le matériau d'obturation de choix, biocompatible, étanche, inerte, assurant sa propre défense contre l'agression bactérienne ? L'approche mécanique actuellement pratiquée ne serait alors plus envisageable, laissant place à une approche biologique, peut-être plus « raisonnée ». « Raisonnée » parce que bien que les thérapeutiques endodontiques actuelles répondent à l'objectif énoncé, le maintien de la vitalité de la pulpe dentaire apporte cependant de tels bénéfices que s'en priver plutôt que de la préserver semble finalement déraisonnable et chaque praticien devrait même en faire une préoccupation essentielle. En effet, conserver les dents pulpées permet de limiter les modifications structurales et biologiques qui affaiblissent l'organe dentaire, de maintenir les fonctions de défense qui s'opposent à la pénétration bactérienne et enfin, de conserver le potentiel de régénération du complexe pulpo-dentinaire.

Bien que cette approche biologique fut envisagée depuis longtemps, en particulier par l'école scandinave, il fallait attendre l'approfondissement des connaissances sur la biologie pulpaire et les processus de réparation et régénération, mais aussi l'apparition de nouvelles découvertes comme celle des cellules souches et ainsi la création de disciplines innovantes : l'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative. Avec l'apparition des cellules souches, l'engouement était tel dans le milieu médical qu'il ne pouvait qu'atteindre le milieu de l'odontologie et relancer cet espoir de pouvoir un jour régénérer le complexe pulpo-dentinaire : c'est la naissance de l'endodontie régénérative.

Deux grandes approches sont cependant à distinguer : la première concerne le maintien de la vitalité et la réparation d'une pulpe endommagée alors que la deuxième concerne une pulpe nécrosée que l'on cherche alors à « revitaliser » ou à régénérer. Ces deux approches constitueront donc la ligne directrice de cette thèse après avoir rappelé au préalable dans une première partie concernant la notion de pulpe dentaire, certaines informations indispensables à la bonne appréhension de ces nouvelles et on l'espère futures thérapeutiques régénératives.

CHAPITRE 1 : NOTION DE PULPE DENTAIRE

1 HISTOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU COMPLEXE PULPO-DENTINAIRE

Le complexe pulpo-dentinaire [CPD] est la cohabitation étroite de deux tissus distincts ayant leurs propres propriétés. Le premier est la dentine, tissu minéralisé qui protège le second : la pulpe, tissu conjonctif qui confère la vitalité à la dent [156]. Bien qu'il n'y ait aucun fondement biologique, la séparation de l'un et de l'autre est difficile tant sur le plan histologique que fonctionnel.

Ce complexe est présent au centre de la dent. Il est recouvert par l'émail au niveau de la couronne et par le cément au niveau de la racine ; sa limite extérieure est donc constituée par la jonction amélo-dentinaire ou dentino-cémentaire.

Les odontoblastes, qui représentent les cellules charnières de ce complexe, sont des cellules mésenchymateuses pulpaire situées à la périphérie de la pulpe et qui possèdent des prolongements dans un système de canalicules dentinaires.

1.1 Histologie du complexe pulpo-dentinaire

1.1.1 *Dentine*

La dentine représente le principal des quatre tissus constitutifs de l'organe dentaire et lui assure son support (en tant que tissu dur) ainsi qu'une certaine élasticité. Sa couleur est qualifiée de « blanc jaunâtre ».

Au niveau coronaire, elle est interposée entre l'émail dont elle est séparée par la jonction amélo-dentinaire et la pulpe dentaire qu'elle protège.

Au niveau radiculaire, c'est le cément qui isole la dentine du milieu extérieur et la jonction qui les sépare est dite cémento-dentinaire.

On peut finalement la définir comme un tissu conjonctif minéralisé, d'origine mésenchymateuse, non vascularisé et sans innervation propre [102].

1.1.1.1 *Structure*

- Structure tubulaire

C'est un tissu perméable, traversé de part en part depuis la jonction amélo-dentinaire jusqu'à la lumière canalaire par des structures tubulaires parallèles entre-elles appelées tubuli ou canalicules dentinaires.

Ces tubuli contiennent des prolongements odontoblastiques appelés fibres de Tomes, ainsi que des fluides dentinaires d'origine pulpaire compris entre la paroi et ces prolongements.

La densité de ces canalicules au sein de la dentine est importante (environ 30 000/mm² en moyenne) et varie en fonction de leur localisation : (illustration 1 à droite)

- en périphérie de la dent : 20 000 / mm² et ils occupent 2-3% de la surface dentinaire,
- à proximité de la pulpe : 50 000 / mm² et ils occupent 20-25% de la surface.

Leur diamètre approximatif est de 1 à 3 µm en moyenne et diminue de manière centripète.

Le niveau d'extension de ces prolongements cellulaires au sein des canalicules reste controversé, cependant on peut dire qu'il ne dépasse probablement pas le tiers ou la moitié interne de la dentine [211].

Cette structure tubulaire constitue donc une zone de communication entre l'email et la pulpe [100].

- Dentine inter-tubulaire ou inter-canaliculaire (illustration 1 à gauche) :

Elle se situe entre les tubuli dentinaires et résulte de la transformation de la prédentine en dentine.

- Dentine péri-tubulaire ou péri-canaliculaire (illustration 1 à gauche) :

Elle renforce la lumière des canalicules, formant un tube mieux minéralisé car dépourvu de collagène. Sa formation est plus tardive que celle de la dentine inter-tubulaire et elle est continue durant toute la vie de la dent [257].

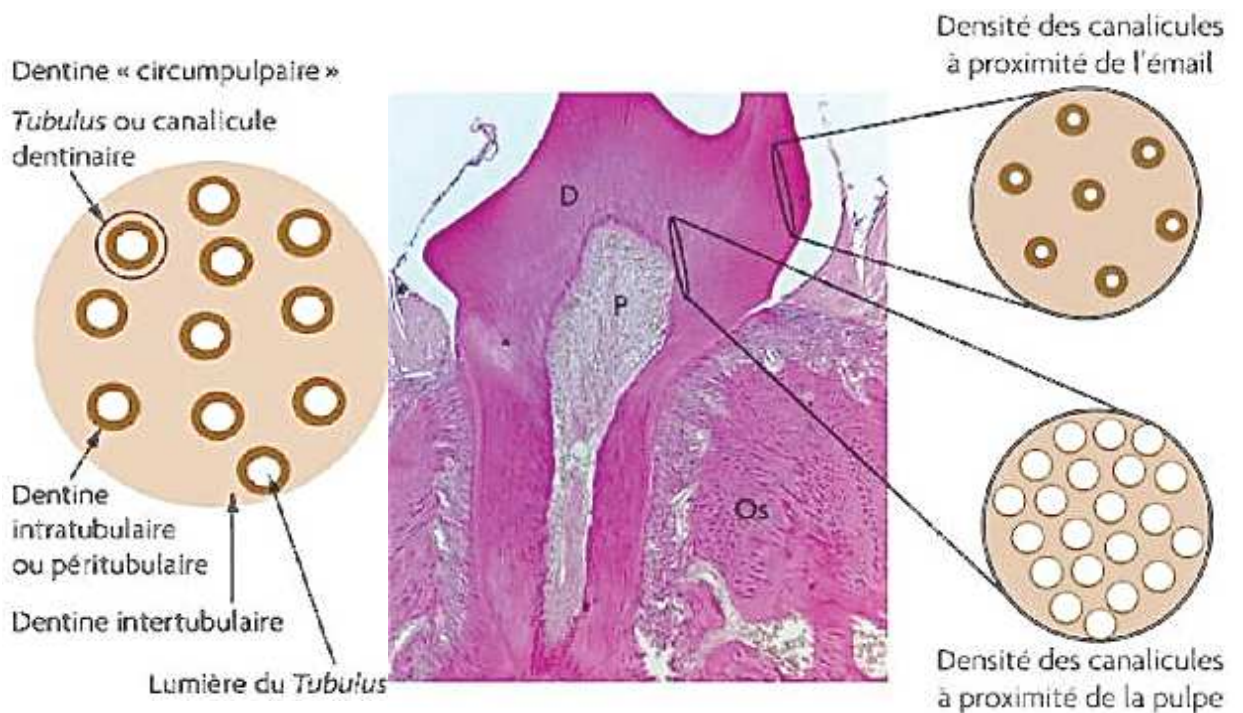


Illustration 1 : Description schématique des dentines intra- et inter-tubulaires (à gauche) et de la densité des canalicules dentinaires en section transversale (à droite) [257]

1.1.1.2 Composition

- La phase minérale correspond à 70% du poids et est constituée de cristaux d'hydroxyapatite.
- La phase organique représente 20% du poids.
Cette phase organique est constituée à :
 - 90% de collagène, comme les collagènes de type I (le principal), V et VI
 - 10% de protéines non collagéniques :
 - protéoglycanes,
 - glycoprotéines,
 - la scialoprotéine dentinaire [DSP] et la phosphoprotéine dentinaire [DPP] considérées comme étant les plus spécifiques des tissus dentaires [104].Les protéines non collagéniques, sécrétées par le prolongement distal de l'odontoblaste, initient et contrôlent la minéralisation de la matrice extra-cellulaire [MEC] dans la zone appelée « le front de minéralisation » puis assurent la transformation de la pré-dentine en dentine [40].

Rmq : grâce à leurs rôles de structure, de signalisation et d'homéostasie ces protéines de la matrice organique pourraient être impliquées dans le processus de cicatrisation/régénération pulpaire.

- La phase aqueuse représente 10% du poids.

	En poids	En volume
Phase minérale	70,00%	50,00%
Phase organique	20,00%	30,00%
Phase aqueuse	10-11%	20,00%

Tableau 1 : Tableau représentant en pourcentage le rapport des phases minérale, organique et aqueuse constituant la dentine

La dentine est moins minéralisée que l'émail mais plus que l'os et le ciment.

Le degré de perméabilité dentinaire est fonction du degré de minéralisation des canalicules, or cette perméabilité de la dentine est une propriété essentielle puisqu'elle influence la nature et l'extension des réactions dentino-pulpaire face aux agressions. La dentine profonde est plus perméable que la dentine périphérique [153].

1.1.1.3 Propriétés mécaniques

La microdureté de la dentine varie entre 250 et 800 mégapascals (Mpa), pour un module de compression de 230 à 370 MPa.

La force de rupture varie entre 36 et 138 MPa et celle de tension entre 31 et 104 MPa.

Le module de Young / d'élasticité se situe entre 10,1 et 19,3 gigapascals (GPa) [100]. Cette « élasticité » confère à la dentine la capacité d'absorber les contraintes fonctionnelles qui lui sont transmises indirectement au travers de l'émail [153].

1.1.1.4 Dentinogenèse

La dentinogenèse est la formation de la dentine par des cellules pulpaires appelées odontoblastes. C'est un processus continu bien qu'il ralentit quelque peu entre les phases de formation initiale où l'activité sécrétrice est intense et les phases matures où ces processus sont ralentis.

- Étapes initiales de la dentinogenèse

Les étapes initiales de la dentinogenèse se déroulent lors de la formation du germe dentaire qui possède trois parties : l'organe de l'émail (dérivé de l'ectoderme), la papille dentaire (tissu ectomésenchymateux) et le follicule dentaire (dérivé du mésenchyme).

On décrit premièrement la formation d'une lame dentaire par épaissement et enfoncement d'un agrégat de cellules de l'ectoderme dans le mésenchyme sous-jacent. L'extrémité de cette lame dentaire va s'élargir pour former plusieurs bourgeons. Des cellules de la crête neurale vont migrer jusqu'à ces bourgeons épithéliaux qui vont successivement passer aux stades de cupule et de cloche puis former une enveloppe épithéliale autour d'une pulpe embryonnaire. Un sac folliculaire délimite vers l'extérieur cette « future dent » et deviendra par la suite le ligament alvéolo-dentaire (*illustration 2*).

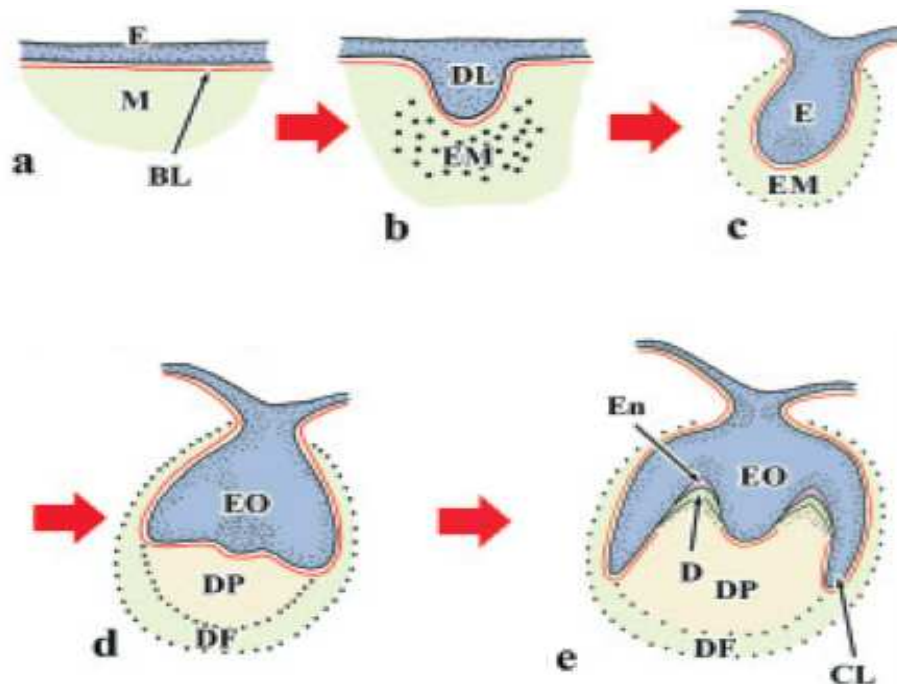


Illustration 2 : Schéma du processus de développement dentaire [202]

a-b : étapes initiales du développement dentaire avec épaissement épithélial et excroissances dans le mésenchyme : formation de la lame dentaire.

c-e : formation des germes dentaires et transitions morphologiques successives du stade du bourgeon (c), à la cupule (d) jusqu'au stade de la cloche (e).

Pendant le stade de la cloche les cellules à l'interface entre l'épithélium de l'organe de l'émail et la papille dentaire se différencient en cellules sécrétrices de tissus durs : Odontoblastes et Améloblastes qui sécrètent respectivement la matrice dentinaire et la matrice de l'émail.

(E) Epithélium, (M) Mésenchyme, (BL) Lame basale, (DL) Lame dentaire, (DF) Follicule dentaire, (EM) Mésenchyme dérivé de la crête neurale, (EO) Organe de l'émail, (DP) Papille dentaire,

Les cellules dérivées de la crête neurale situées au niveau de la papille dentaire vont poursuivre leur migration vers la périphérie à l'interface avec l'épithélium de l'organe de l'email, tout en continuant leur multiplication par divisions cellulaires. On parle alors de pré-odontoblastes.

Après un nombre indéterminé de mitoses, les pré-odontoblastes se divisent une dernière fois et deviennent des odontoblastes post-mitotiques pré-polarisés qui viennent se situer parallèlement à la membrane basale. Cette sortie des pré-odontoblastes de leur cycle cellulaire se produit vers la fin du stade de développement « la cloche » et a lieu à l'endroit où les cuspidés vont se former. Ce sont les odontoblastes immatures qui déposent des fibres de collagène de gros diamètre dans une substance fondamentale préexistante de la papille dentaire.

Cette première organisation conduit à la formation des couches de dentine les plus superficielles : le manteau dentinaire au niveau coronaire (*illustration 4*), la couche hyaline de Hopewell-Smith ainsi que la couche granulaire de Tomes au niveau radiculaire (*illustration 3*).

Ainsi ces couches périphériques se forment alors que les odontoblastes, en voie de polarisation terminale, ne sont pas encore complètement fonctionnels ce qui leur confère leur structure atubulaire. Par la suite, les odontoblastes commenceront à former des jonctions inter-cellulaires et à se polariser afin de devenir fonctionnels (*cf partie 112212*).

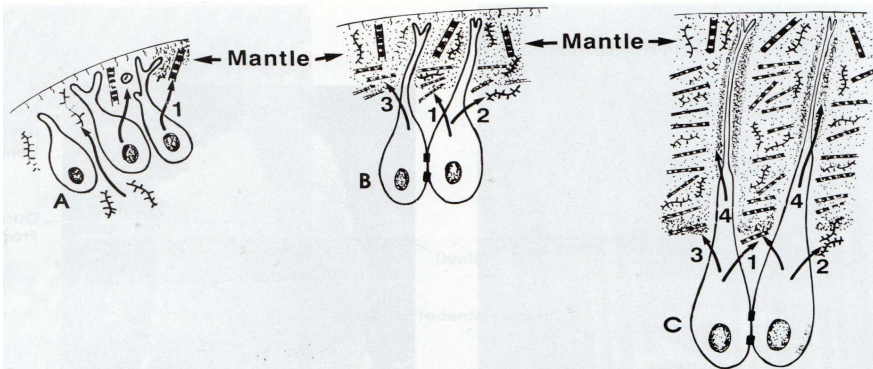


Illustration 4 : Illustration des stades successifs de la dentinogenèse [48]

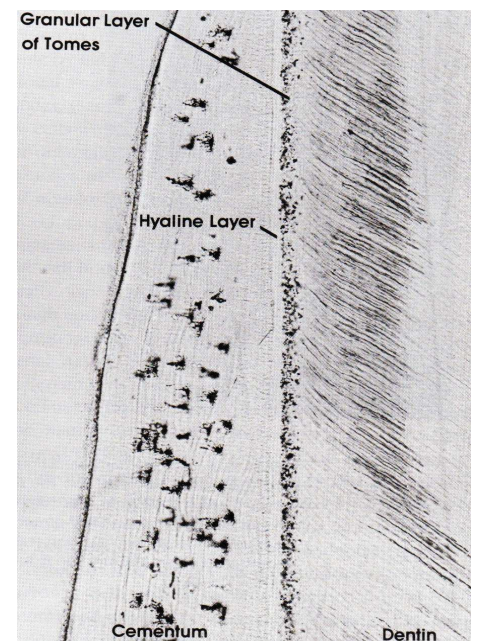


Illustration 3 : Coupe longitudinale au niveau de la couche hyaline de Hopewell-Smith et de la couche granulaire de Tomes [48]

- Dentinogenèse primaire

Le développement de la dent se poursuit, lors du stade de la couronne, par des odontoblastes devenus fonctionnels après leur polarisation terminale et qui contribuent à la formation des dentines circumpulpaire au niveau coronaire et radulaire.

Lors de la minéralisation de la prédentine en dentine intercanalulaire on observe un système en trois compartiments (*illustration 5*) :

- La **palissade odontoblastique** : les corps cellulaires réalisent les synthèses et les dégradations intracellulaires contrôlant les processus de mise en place de la matrice extracellulaire qui se produisent dans les deux autres compartiments.
- La **prédentine** qui constitue la phase non minéralisée à l'origine de la matrice dentinaire. Elle a une épaisseur constante de 15-20 μm au niveau coronaire et est plus étroite au niveau radulaire.
Sa composition est très proche de celle de la dentine. Elle comprend l'ensemble des produits de sécrétion des odontoblastes ainsi que des facteurs de croissance. C'est dans la prédentine que le collagène natif fibrille et s'accroît pour passer de 10-20 nm de diamètre dans la zone proximale de la dentine à un diamètre de 60-80 nm dans la zone distale [211].
- **Front de minéralisation** ou **métadentine** : transition entre prédentine et dentine minéralisée qui correspond à une ligne nette d'affrontement épaisse de 0,5 à 2,5 μm .

La dentinogenèse comprend donc deux étapes essentielles qui sont, premièrement, la synthèse et la sécrétion par les odontoblastes, dans la matrice extra-cellulaire, de la matrice organique de la dentine appelée prédentine. secondairement la minéralisation de cette prédentine qui est assurée par les protéines non collagéniques sécrétées par le prolongement distal de l'odontoblaste (*illustration 6*).

Les odontoblastes mettent en place ainsi chaque jour une couche de dentine d'environ 4 μm d'épaisseur qui s'accompagne d'un recul identique des corps cellulaires pour maintenir une épaisseur constante de prédentine (*illustration 6*). La dentine se forme donc de l'extérieur vers l'intérieur et c'est en reculant que les odontoblastes laissent des canalicules dans la dentine.

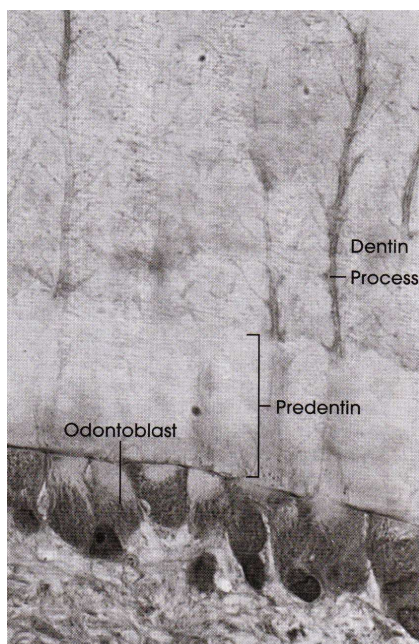


Illustration 5 : Palissade odontoblastique, prédentine et dentine [48]

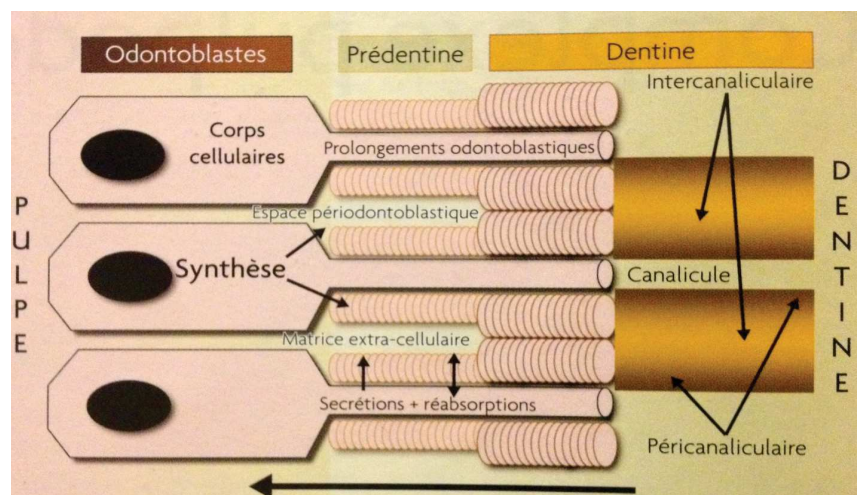


Illustration 6 : Représentation schématique de l'activité de synthèse des odontoblastes au cours de l'odontogenèse [153]

Flèche en gras : recul des odontoblastes au fur et à mesure que la prédentine se minéralise et que l'épaisseur dentinaire croît.

- Dentinogenèse secondaire

On parle de dentinogenèse secondaire une fois que la dent a fait son éruption dans la cavité buccale ou après l'apexogenèse.

Cette dentinogenèse est responsable de la diminution progressive et asymétrique du volume canalaire au cours du vieillissement, souvent improprement dénommée « calcification » ou « minéralisation » [257].

Rmq : Ce processus biologique explique les différences qui existent entre le volume canalaire d'une dent jeune et celui d'une dent plus âgée.

Cette sécrétion de dentine secondaire n'est pas uniforme mais est moins importante au niveau du plancher pulpaire qu'au niveau des parois externes et du toit de la chambre pulpaire (*illustration 8*). Chaque jour les odontoblastes apposent ainsi une épaisseur de dentine secondaire d'environ 0,4 µm.

- Dentinogenèse tertiaire

Elle a lieu en réponse à une agression externe, telle qu'une carie ou de l'abrasion, et cela afin de protéger la pulpe sous-jacente à la dentine.

Selon l'intensité de l'agression deux types de dentinogenèse tertiaire peuvent intervenir (*illustration 7*) :

- La **dentinogenèse réactionnelle** survient en réponse à une agression modérée compatible avec la survie des odontoblastes. Elle correspond à la réactivation à la hausse de l'activité de synthèse des odontoblastes post-mitotiques de première génération. La dentine sécrétée est appelée « dentine réactionnelle ».
- La **dentinogenèse réparatrice** survient en réponse à une agression plus intense avec une survie compromise des odontoblastes dits « primaires ». Elle correspond à la mise en place de nouvelles cellules sécrétrices activées appelées « odontoblast-like » ou « odontoblastes secondaires », suite à la destruction de la palissade odontoblastique et permet d'assurer la synthèse d'un pont dentinaire. La dentine sécrétée est appelée « dentine réparatrice ».

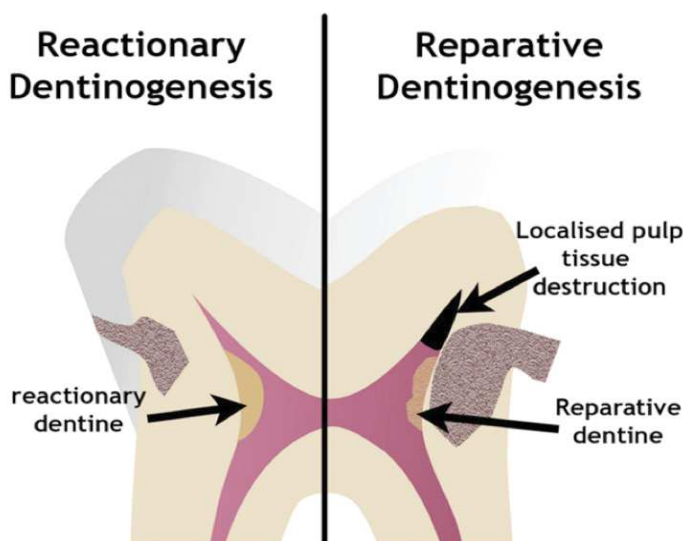


Illustration 7 : Illustration des deux types de dentinogenèse tertiaire [257]

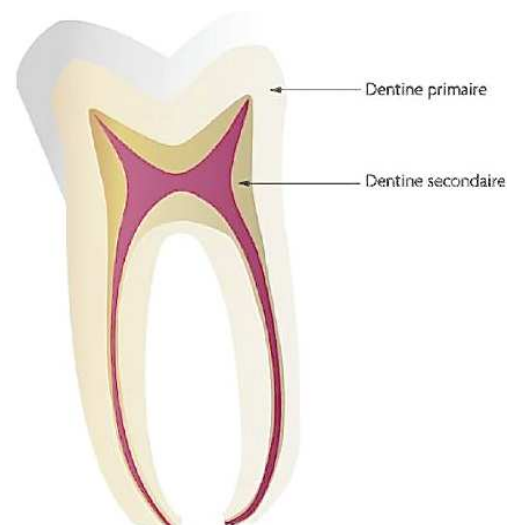


Illustration 8: Localisation histologique des deux types de dentine physiologiques (primaire et secondaire) [257]

1.1.1.5 Types de dentines

Différents types de dentines forment un ensemble qu'une vue superficielle fait appeler « la dentine » [100].

- Dentines périphériques palléales : les couches les plus superficielles (tableau 2) [104].

Type de dentine	Localisation	Par des Odontoblastes	Epaisseur	Particularités
Manteau dentinaire	Couronne, Sous-jacent à la JAD	Non fonctionnels non polarisés	10 μm	Atubulaire Physiologique
Couche granuleuse de Tomes	Racine, Sous le ciment	Non fonctionnels non polarisés	8-15 μm	Atubulaire Physiologique
Couche hyaline de Hopewell-Smith	Racine, Sous la CGT		8-15 μm	Fins canalicules Physiologique

Tableau 2 : Tableau décrivant les différentes dentines périphériques palléales

Cette épaisseur de dentines périphériques atubulaires confère à cette bordure une élasticité favorisant l'encaissement des chocs. En effet ce manteau est moins minéralisé que la dentine circumpulpaire et est donc plus résilient ce qui lui permet de transmettre et de dissiper les chocs subits par l'émail [100].

- Dentines circumpulpaire: dentines inter et intra-tubulaires (tableau 3).

Type de dentine	Apparition	Vitesse de formation	Particularités
Dentine primaire	première intention, lors du développement et de la mise en fonction de la dent	4 $\mu\text{m}/\text{j}$	Physiologique Tubuli avec trajectoire en « S allongé »
Dentine secondaire	seconde intention, après la rencontre de la dent avec son antagoniste, toute la vie	0,4 $\mu\text{m}/\text{j}$	Physiologique Tubuli avec trajectoire en « S » accentuée
Dentines tertiaires			
- réactionnelle	Suite à un stress modéré	-	Pathologique
- réparatrice	Suite à un stress intense	-	Pathologique

Tableau 3 : Tableau décrivant les différents types de dentine circumpulpaire

Les dentines primaire et secondaire sont adjacentes et se forment en continuité bien que l'interface entre les deux soit parfois démarquée par une subtile ligne calcio-traumatique (Illustration 9). Leur composition chimique et leur structure histologique sont identiques, seule leur vitesse de sécrétion diffère.

La sénescence au niveau dentinaire se traduit par une **sclérose dentinaire** qui correspond à l'oblitération des canalicules dés-habités avec le temps suite à l'apoptose des odontoblastes.

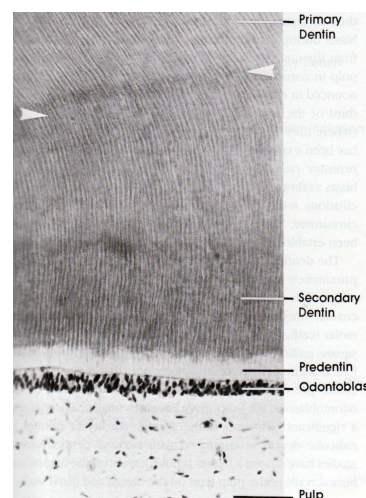


Illustration 9 : Section au niveau de la transition entre dentines primaire et secondaire [48]

La zone plus noire (flèches blanches) marque la jonction entre les deux.

1.1.2 *Pulpe*

1.1.2.1 *Définition et fonctions de la pulpe*

1.1.2.1.1 *Définition*

Selon Goldberg, la pulpe dentaire se définit comme un tissu conjonctif lâche spécialisé, non minéralisé, vascularisé et innervé, qui possède une forme d'autonomie [104].

Elle fait suite à la papille ectomésenchymateuse du germe dentaire à la fin du stade de la cloche. La pulpe centrale qui devient progressivement riche en fibres de collagène, est innervée et vascularisée. Cette transition entre la papille dentaire et la pulpe se produit seulement lorsque suffisamment de dentine a été établie pour fermer la chambre pulpaire.

Cette dentine va cercler progressivement la pulpe coronaire et radiculaire. La pulpe est alors confinée dans ce nouvel espace : la chambre pulpaire au niveau coronaire et le canal radiculaire au niveau de la racine [211].

1.1.2.1.2 *Fonctions*

Selon Goldberg [100], différentes fonctions sont attribuées à l'organe pulpaire :

- Sa fonction essentielle est **nutritive**. Elle apporte les éléments précurseurs nécessaires aux odontoblastes et aux cellules sous-odontoblastiques impliquées dans la dentinogenèse.
- Elle participe ainsi à la **formation des différentes dentines** par les odontoblastes ; et au maintien de la structure du tissu pulpaire.
- Elle a également une fonction **sensitive** (neurosensorielle), contribuant, avec les récepteurs du ligament alvéolodentaire, à l'information et à l'évaluation réflexe des pressions, des variations de température et des lésions des tissus minéralisés. Cela se manifeste par la transmission d'informations douloureuses au cerveau. Ces fonctions s'exercent principalement lors d'agressions pathologiques (caries, abrasion, fissure) ou iatrogènes (évicton carieuse, préparations prothétiques) [211].
- Enfin elle a une fonction de **réparation**, assurée par des cellules progénitrices, ayant un potentiel de différenciation en cellules produisant un tissu minéralisé. Cela se traduit par la formation d'un tissu dit « dentine de réparation », de pulpolithes ou de minéralisations diffuses.

1.1.2.2 *Structure*

Une fois mature, la pulpe est confinée dans un espace presque totalement clos, inextensible, divisé en une portion large située à l'intérieur de la couronne, la **chambre pulpaire**, et une portion plus étroite située à l'intérieur de la racine, le **canal radiculaire**. La chambre pulpaire présente de surcroît des « cornes » plus ou moins larges, situées sous les cuspidés dont elle « épouse » la forme.

Au niveau de l'apex, situé à l'extrémité de la racine, subsiste un orifice : le **foramen apical**. Il relie la pulpe aux tissus péri-apicaux et c'est à travers lui qu'arrivent les éléments assurant la vascularisation et l'innervation du tissu. A côté du canal principal, le tiers apical de la racine contient souvent des canaux accessoires, secondaires ou latéraux, qui contiennent des diverticules pulpaire [211].

Comme tous les tissus conjonctifs lâches, la pulpe est composée de cellules dispersées dans une matrice extracellulaire hydratée peu dense.

La répartition de groupes cellulaires au sein de la pulpe permet de distinguer deux zones : une région périphérique dite dentinogénétique et une région centrale.

- La **région dentinogénétique** correspond au front de formation des dentines et est classiquement divisée en 3 zones [211] (*illustration 10*) :
 - Une *zone odontoblastique* située à la périphérie, au contact de la dentine. Elle est uniquement constituée de cellules hautement différenciées : les odontoblastes. Elle est ainsi responsable de la formation des dentines.
 - Une zone sous-odontoblastique également appelée *couche acellulaire de Weil*. Comme son nom l'indique, cette zone plus centrale est dépourvue de cellules. Elle contient cependant quelques prolongements cytoplasmiques ramifiés émis par des cellules situées dans la région pulpaire sous-jacente. Elle contient également la majeure partie du plexus capillaire sous-odontoblastique et les branches terminales des fibres nerveuses sensitives et autonomes (plexus de Raschkow).
 - Une zone riche en cellules appelée *couche sous-odontoblastique de Höhl*. Cette zone de faible épaisseur est en continuité avec le parenchyme pulpaire par sa face interne : c'est la zone la plus proche de la pulpe. Elle contient principalement des cellules fibroblastiques, des cellules mésenchymateuses indifférenciées et des cellules dendritiques assurant la surveillance immunitaire du tissu. Cette zone est traversée par des capillaires sanguins et des fibres nerveuses terminales amyéliniques.
- La **région centrale** contient principalement des fibroblastes, des cellules mésenchymateuses indifférenciées, des cellules immunocompétentes, des vaisseaux sanguins et des nerfs de gros diamètre.

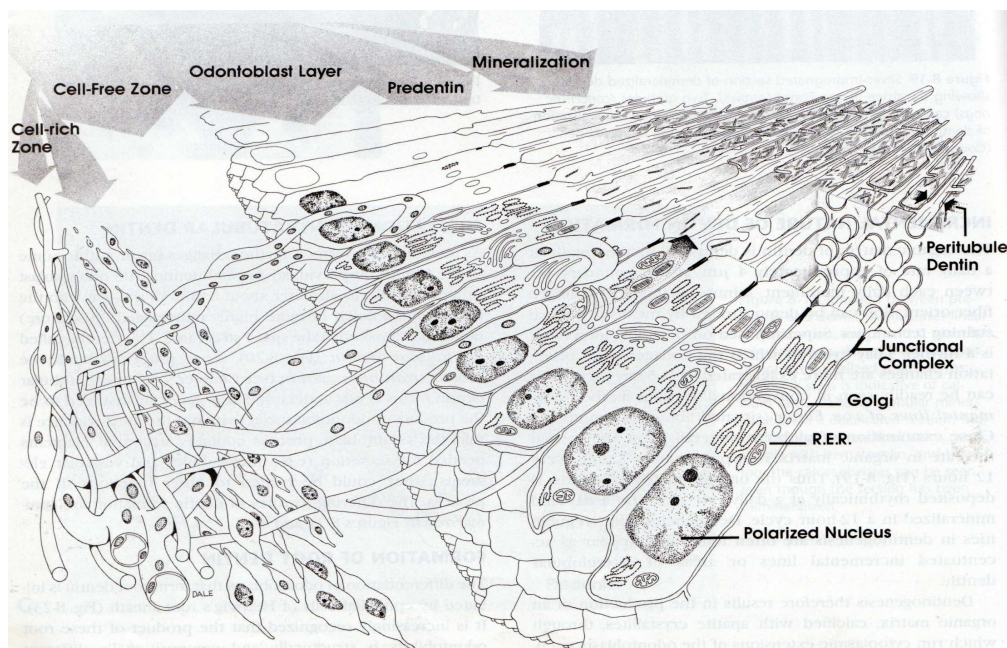


Illustration 10 : Région dentinogénétique [48]

1.1.2.2.1 *Eléments cellulaires de la pulpe*

Les cellules présentes dans la matrice extra-cellulaire de la pulpe appartiennent à différents groupes qui sont chacun responsables de différentes propriétés [211]:

- dentinogénétiques : odontoblastes, cellules sous-odontoblastiques de la « zone riche en cellules »,
- nutritives : fibroblastes de la pulpe centrale,
- sensorielles : fibres nerveuses myéliniques et amyéliniques du tissu,
- de vascularisation : cellules endothéliales, péricytes, cellules musculaires lisses,
- de défense : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes T,
- ainsi que des cellules mésenchymateuses indifférenciées.

1.1.2.2.1.1 *Fibroblastes*

1.1.2.2.1.1.1 *Définition*

Les fibroblastes (ou pulpoblastes selon Baume) dérivent des cellules mésenchymateuses issues des crêtes neurales et constituent les cellules prédominantes de la pulpe dentaire.

1.1.2.2.1.1.2 *Fonctions*

Ils permettent la production, le renouvellement et la destruction contrôlée de la matrice extracellulaire dans laquelle ils sont empêtrés, en sécrétant [48] :

- des composants fibreux : collagène et élastine
- des composants non fibreux : Protéoglycanes, glycoprotéines, intégrines, facteurs de croissance ...

1.1.2.2.1.1.3 *Organisation*

Au niveau de la couche sous-odontoblastique de Höhl les fibroblastes ont une morphologie arrondie voire ovoïde alors qu'au niveau de la pulpe centrale ils sont surtout d'aspect fusiforme ou épineux, non polarisés.

Ils contiennent en quantité relativement abondante tous les organites cellulaires classiques impliqués dans la synthèse protéique (REG, Golgi). Leur cytoplasme contient également de nombreux ribosomes libres, des microtubules et des micro-filaments, ainsi que des filaments intermédiaires.

Il existe une distinction entre les fibroblastes de la pulpe jeune qui ont une activité de synthèse importante, et ceux présents dans la pulpe âgée qui ont une activité métabolique beaucoup plus réduite [211].

Les cellules sont reliées entre elles par des jonctions communicantes et des desmosomes, situés principalement sur les faces latérales des prolongements : elles forment ainsi un réseau continu de cellules. Cette organisation leur permet de se déplacer en bloc grâce à des pseudopodes dans les espaces inter-fibroblastiques alors qu'ils n'ont aucune mobilité individuelle [100].

1.1.2.2.1.2 Odontoblastes

1.1.2.2.1.2.1 Définition

L'odontoblaste se définit comme une cellule pulpaire très différenciée, post-mitotique, polarisée et dont la durée exacte de vie n'est pas connue (certains auteurs l'auraient estimée entre 2 et 4 ans) [211]. Comme pour les autres cellules de la pulpe dentaire, l'odontoblaste dérive des cellules mésenchymateuses issues des crêtes neurales.

1.1.2.2.1.2.2 Localisation

Les odontoblastes sont organisés en palissade unicellulaire à la périphérie de la pulpe et sont reliés entre eux par des jonctions cellulaires de type *gap junction*, organisant ainsi les cellules en une parfaite barrière perméable. Ces gap junctions assurent également la communication entre les cellules elles-mêmes.

Contrairement aux ostéocytes, les odontoblastes ne sont pas incorporés dans la matrice sécrétée, à l'exception de leur prolongement cellulaire qui reste enclavé dans le canalicule dentinaire : on parle bien de complexe pulpo-dentinaire.

La couche des odontoblastes est infiltrée par des capillaires, en général de type fenestré afin de favoriser les échanges entre le sérum et les cellules adjacentes. Cette couche odontoblastique est également en relation avec différents éléments pulpaires comme des fibroblastes, fibres nerveuses ou autres (*Illustration 11*).

Une simple Membrane Basale contrôle les diffusions entre les capillaires et les odontoblastes, faisant office de membrane semi-perméable [100].

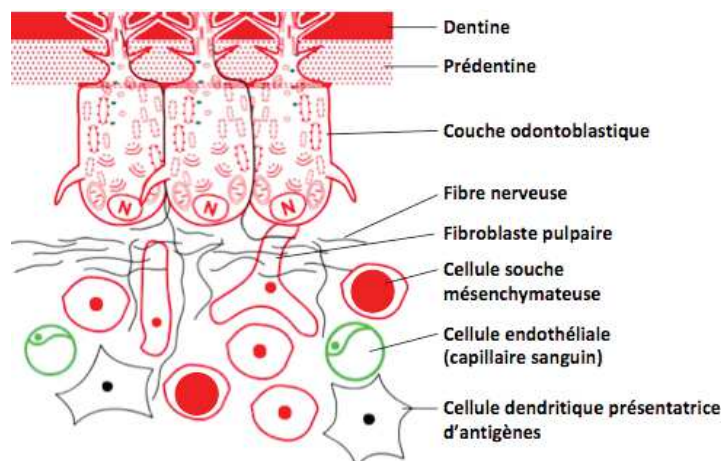


Illustration 11: Relation des odontoblastes avec les éléments pulpaires sous-jacents (illustration du Dr J-C Farges de 2012)

1.1.2.2.1.2.3 Fonctions

- **Fonction de dentinogenèse** : Les odontoblastes synthétisent les composants de la pré-dentine (collagène dentinaire, glycoprotéines et autres protéines non collagéniques) et sont responsables de sa minéralisation.
- **Fonction immunitaire** : Lors du processus carieux, les odontoblastes sont les premières cellules qui rencontrent les signaux bactériens. D'après une étude réalisée par Durand et al en 2006 [77], les odontoblastes permettraient le recrutement de cellules dendritiques en sécrétant des cytokines attractives suite au contact d'une certaine bactérie.
- **Fonction sensorielle** : La fonctionnalité du cil odontoblastique pourrait jouer un rôle dans la transduction de signaux extra-cellulaires permettant de contrôler la réponse au stimulus [166] [257].

1.1.2.2.1.2.4 Organisation

L'odontoblaste fonctionnel est une cellule fortement polarisée, composée d'un corps cellulaire (haut de 20-40µm, large de 3µm) et d'un long prolongement cellulaire (*illustration 12*).

- Le **corps cellulaire** est organisé en trois parties spécifiques.

- Le *pôle basal* (ou *tiers basal*) est riche en mitochondries, assurant le transfert des précurseurs entre les capillaires et les corps des odontoblastes.

On y trouve un noyau basal, limité de part et d'autre par des empilements de réticulum endoplasmique granulaire (REG) dont les citernes s'allongent sur tout le grand axe de la cellule dans ses parties latérales.

- La *partie centrale* (ou *tiers central*) du corps cellulaire est occupée dans ses bordures latérales par le REG et, plus au centre, par les citernes et les vésicules des dictyosomes de l'appareil de Golgi.

On peut également noter la présence de corps multi-vésiculaires et de lysosomes.

- Dans la *partie distale* (ou *tiers apical*), le REG s'interrompt à mi-distance. On observe à nouveau beaucoup de mitochondries et de petites vésicules de sécrétion. Là aussi, de larges lysosomes contribuent à contrôler le produit de sécrétion et on retrouve les systèmes d'ancrage ainsi que des jonctions intercellulaires terminales (comprenant des jonctions étroites non étanches (gap junctions) et des jonctions de type desmosome). C'est depuis ce pôle distal que se développe le prolongement odontoblastique.

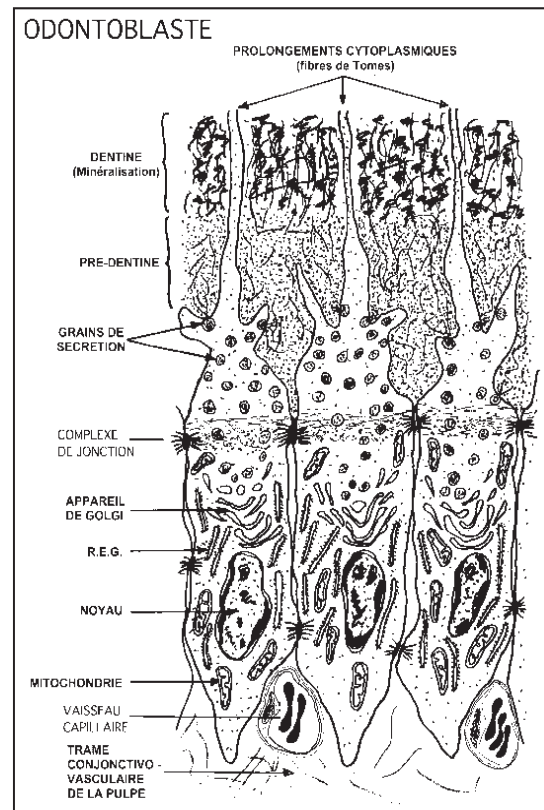


Illustration 12: Odontoblastes (image internet)

Les corps cellulaires présentent des protéines du cytosquelette, dont des microtubules, qui jouent un rôle majeur dans le transport des vésicules de sécrétion entre compartiments cellulaires. Ils sont également impliqués dans la formation de cils et corpuscules basaux. Ce cytosquelette fortement développé sur tout le grand axe du corps permet de soutenir l'important cytoplasme de l'odontoblaste.

- Le **prolongement odontoblastique** se développe à partir du pôle distal.

Il est constitué d'un tronc principal, bifurquant exceptionnellement et formant une fourche (susceptible de s'insérer dans deux canalicules) et de ramifications/prolongements secondaires très fin(e)s. Il a une largeur de 0,5 à 1µm et est limité par une membrane cytoplasmique. Sa longueur exacte dans les canalicules dentinaires reste encore à ce jour une matière à débat : se pourrait-il qu'ils occupent toute la longueur des canalicules jusqu'à la jonction amérodentinaire (JAD) ?

Le prolongement odontoblastique contient un nombre limité d'organites intracellulaires principalement remplis par un réseau très dense de microfilaments ou autres microtubules qui servent au transport de vésicules permettant un processus de sécrétion/réinternalisation se produisant exclusivement au niveau du tronc principal des prolongements odontoblastiques. Des petites mitochondries et vésicules d'endocytose et d'exocytose sont présentes mais il n'y a aucune organelle cellulaire liée à une activité de synthèse.

Les prolongements latéraux pourraient avoir un rôle d'intégrateur d'espace en permettant d'établir des communications intercellulaires au sein de la dentine du fait de leur présence dans les microtubules latéraux [257] [100] [211].

1.1.2.2.1.2.5 Différenciation

La différenciation des odontoblastes est contrôlée par des interactions réciproques entre l'épithélium dentaire interne et la papille apicale. La matrice extracellulaire et la membrane basale jouent un rôle crucial dans cette régulation en servant de réservoir pour les facteurs de transcription (Msx1 et Msx2) et de croissance (GH ; IGF-1 et 2 ; TGF β 1, 2 et 3).

Cette différenciation se déclenche au niveau des pointes cuspidiennes et se poursuit selon un patron temporo-spatial génétiquement prédéterminé, s'étendant graduellement vers la région apicale [228].

– Du pré-odontoblaste à l'odontoblaste fonctionnel :

La différenciation finale du pré-odontoblaste en odontoblaste mature intervient après un nombre spécifique de divisions cellulaires. Toutes les cellules de la papille dentaire ont le potentiel pour se différencier en odontoblastes matures mais, finalement, seules les cellules en contact avec la membrane basale vont entrer dans le processus de différenciation terminale.

Au cours de la dernière division, le fuseau mitotique, normalement parallèle à la membrane basale, s'oriente dans un axe perpendiculaire à celle-ci. A l'issue de la dernière mitose la cellule fille qui n'est pas en contact avec la membrane basale sort de la sphère d'influence de la membrane basale et rejoint la couche des cellules de Höhl (illustration 13).

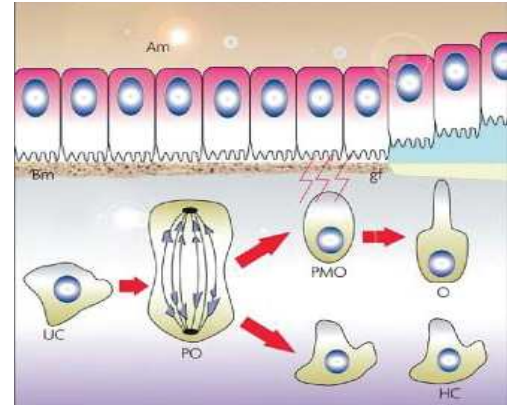


Illustration 13 : Différenciation terminale de l'odontoblaste [257]

Am : améloblaste; Bm : membrane basale;
UC : cellule indifférenciée; PO : pré-odontoblaste;
PMO : odontoblaste postmitotique;
O : odontoblaste sécréteur; gf : facteur de croissance; HC : cellule de la couche de Höhl

– Modifications cytoplasmiques et différenciation odontoblastique :

L'odontoblaste immature est petit, ovoïde, avec un rapport noyau/cytoplasme élevé, un REG rudimentaire et un appareil de Golgi peu développé [104].

D'importants changements cytologiques sont donc impliqués lors de la différenciation odontoblastique. On observe la polarisation du noyau ainsi que l'orientation parallèle au grand axe de la cellule du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi qui se placent en position distale, là où le prolongement cellulaire va se développer. Le corps cellulaire de l'odontoblaste sécréteur s'allonge et mesure de 50 à 60 μ m [257].

1.1.2.2.1.2.6 Quiescence

La morphologie des odontoblastes reflète leur activité fonctionnelle et s'étend d'une phase de synthèse intense à une phase de quiescence, en passant par un stade intermédiaire.

– La *cellule odontoblastique active* est hautement polarisée avec son noyau en position clairement basale, et possède en abondance tous les organites nécessaires à son importante activité de synthèse (REG, appareil de Golgi, mitochondries, vésicules ...)

– L'*odontoblaste transitionnel* est plus étroit, avec un noyau déplacé de l'extrémité basale. On observe moins de vésicules de sécrétion, et l'apparition de vacuoles autophagiques. Les différents organites nécessaires à la sécrétion sont présents en quantité moindre.

– L'*odontoblaste âgé* est plus aplati et plus petit : environ 45 μ m. Son noyau est plus apical et son cytoplasme relativement petit. On n'observe aucune vésicule de sécrétion : reflet de l'état de repos de la cellule ; et un nombre plus important de vacuoles autophagiques. Les quelques organites restants sont surtout situés en position infra-nucléaire.

1.1.2.2.1.3 *Cellules de défense*

Bien que l'émail et la dentine constituent déjà une importante barrière physique entre la pulpe et le milieu buccal, la pulpe contient des cellules immunocompétentes.

1.1.2.2.1.3.1 *Cellules dendritiques*

Les cellules dendritiques sont des cellules de grande taille (50µm) qui présentent au moins trois extensions cytoplasmiques, appelées dendrites, qui leur permettent de se relier entre elles et de former ainsi un réseau continu dans l'ensemble du tissu pulpaire.

Elles sont situées au niveau de la couche sous-odontoblastique où elles projettent leurs extensions entre les odontoblastes mais également au niveau de la pulpe centrale. Elles sont en étroite relation avec les éléments vasculaires et nerveux pulpaire, en particulier au niveau périphérique où elles sont associées aux capillaires sanguins.

Ces cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes : elles capturent les antigènes étrangers et les mobilisent jusqu'aux ganglions lymphatiques où elles vont pouvoir les présenter aux lymphocytes T et participer ainsi à l'immunosurveillance de la pulpe [48]. Avec les macrophages elles représentent 8% des cellules pulpaire (1 macrophage pour 4 cellules dendritiques) [211] et leur nombre augmente en cas d'atteinte carieuse.

1.1.2.2.1.3.2 *Macrophages*

Les macrophages sont des cellules phagocytaires : leur rôle est d'éliminer les cellules mortes présentes au sein de la pulpe non enflammée et les bactéries présentes lorsqu'une inflammation s'est installée. Ce sont également des cellules présentatrices d'Ag. Ils participent ainsi à la surveillance immunitaire de la pulpe et se situent principalement en périphérie du tissu ce qui permet une réponse rapide en cas d'invasion bactérienne [257].

1.1.2.2.1.3.3 *Lymphocytes T*

Des lymphocytes T sont présents au sein de la pulpe, même saine, cependant on note l'absence de lymphocytes B. Ils reconnaissent les Ag présentés par les cellules dendritiques et vont déclencher les réponses de défense immunitaire par activation d'autres cellules immunocompétentes. Ils représentent la mémoire cellulaire circulante de la pulpe [153].

1.1.2.2.1.4 *Cellules mésenchymateuses indifférenciées*

Les cellules mésenchymateuses indifférenciées représentent le pool cellulaire à partir duquel les cellules du tissu conjonctif pulpaire sont dérivées.

1.1.2.2.1.4.1 *Cellules de Höhl*

Les cellules de Höhl sont situées dans la couche sous-odontoblastique du même nom et correspondent aux cellules filles qui ne sont pas au contact de la membrane basale au moment de la dernière mitose lors de la différenciation des pré-odontoblastes.

Les odontoblastes sont des cellules hautement différenciées, finies, c'est à dire qu'elles ne peuvent pas s'auto-renouveler par divisions cellulaires. Or lors d'une agression dentino-pulpaire avec dégénérescence des odontoblastes la formation de nouvelle dentine est observable. Ceci est possible grâce aux cellules de Höhl qui peuvent se différencier en odontoblastes, migrer vers le site d'exposition depuis le tissu pulpaire et former de la dentine réactionnelle. Ces cellules de Höhl constitue donc un réservoir de cellules progénitrices capables d'engager un processus cicatriciel [48].

1.1.2.2.1.4.2 Cellules souches

Les propriétés principales des cellules souches sont d'assurer leur auto-renouvellement et la capacité de se différencier en plusieurs types cellulaires.

Lors d'une agression trop importante, les cellules de Höhl disparaissent et ne peuvent pas assurer la formation de nouveaux odontoblastes. Pourtant un mécanisme de réparation pulpaire existe et implique donc l'existence d'une autre niche de cellules progénitrices : les cellules souches pulpaires. Ceci est possible grâce à la sécrétion de facteurs de croissance (FGF-2 et VEGF) par les fibroblastes pulpaires qui vont permettre la première phase de néangiogenèse qui aboutira à la différenciation de ces cellules souches en odontoblast-like et à la formation de dentine réparatrice.

On distingue plusieurs types de cellules souches pulpaires : les cellules souches pulpaires [DPSCs], les cellules souches des dents temporaires exfoliées [SHED] et les cellules souches de la papille apicale [SCAP] [257] [217].

1.1.2.2.2 Matrice extra-cellulaire de la pulpe

La matrice extracellulaire de la pulpe est constituée d'une substance fondamentale au sein de laquelle sont réparties des fibres de collagène. Synthétisée par les fibroblastes, cette matrice extracellulaire permet le support des cellules et agit comme un milieu de transport des nutriments, des métabolites, des débris cellulaires entre le système vasculaire et les cellules pulpaires.

L'altération de sa composition causée par le temps ou la maladie interfère avec sa fonction, produisant des changements métaboliques, réduisant la fonction cellulaire et pouvant entraîner des défauts de minéralisation [48]. Sa viscosité varie avec le temps (fibrose au cours du vieillissement) et avec les processus physio-pathologiques ; sa viscoélasticité permet à la pulpe de s'adapter à d'éventuelles variations de pression (modérées) inhérentes à des processus inflammatoires [256].

- Fibres de collagène :

Les fibres de collagène ont un rôle structural et celles présentes dans la pulpe sont surtout de type I (56%), III (41%), V (2%) et IV (0,5%) [104]. Ils sont synthétisés par les fibroblastes pulpaires et ont un rôle de soutien.

En général la plus grande densité de collagène est retrouvée dans la portion la plus apicale de la pulpe et cette densité augmente avec l'âge. Bien que l'ensemble du contenu en collagène de la pulpe augmente avec le temps, ces différentes proportions restent stables [48].

- Substance fondamentale :

Cette substance fondamentale est principalement composée de [195] :

- *glycosaminoglycanes* (chondroïtine sulfate, dermatane sulfate et kératane sulfate) : elles représentent plus de la moitié des protéines matricielles pulpaires et assurent principalement la rétention d'eau dans la pulpe [211] [153],
- *glycoprotéines* : surtout de la fibronectine, elles jouent un rôle dans la liaison des fibroblastes au réseau fibrillaire collagénique,
- de *l'élastine* : elle assure l'élasticité des parois vasculaires,
- des *métallo*-protéases matricielles : qui permettent la dégradation des protéines extracellulaires et participent ainsi aux processus de remodelage de la pulpe normale et aux phénomènes inflammatoires et cicatriciels [153],
- et *d'eau*.

1.1.2.3 Vascularisation et innervation

1.1.2.3.1 Vascularisation

La pulpe dentaire est un tissu richement vascularisé : à peu près 15% de son volume est occupé par des vaisseaux sanguins.

Les foramens apical et secondaires constituent la porte d'entrée et de sortie de cette circulation qui est qualifiée de terminale.

- Circulation artérielle : apport sanguin.

Au niveau du foramen apical un vaisseau artériel (d'environ 150µm de diamètre) ainsi que des vaisseaux de plus faible diamètre au niveau des canaux accessoires, pénètrent dans la pulpe et progressent au centre du canal radiculaire en direction coronaire.

Lors de cette progression radiculaire et coronaire, ces artérioles se ramifient en quelques branches latérales plus petites (4-8 µm de diamètre) [48] qui se dirigent vers la périphérie où elles finissent par former un vaste réseau capillaire pré-terminal et un réseau sous-odontoblastique (*illustrations 14 et 15*).

Ces capillaires constituent un lieu privilégié d'échanges avec les tissus environnants grâce à un équilibre des pressions hydrostatique et osmotique.

Au niveau sous-odontoblastique ces capillaires sont fenestrés à proximité des odontoblastes ce qui permet une diffusion des nutriments nécessaires à leur activité.

Des boucles capillaires très fines appelées U-loops forment également un réseau dense en constant remodelage du fait de l'apposition dentinaire physiologique permanente [257].

- Circulation veineuse : retour veineux.

Le drainage est possible grâce à des veinules post-capillaires qui se regroupent pour former des veinules collectrices dans la partie centrale radiculaire (*illustration 14*). Ces veinules vont collecter le sang modifié par les échanges métaboliques et le ramener vers le cœur en quittant la pulpe par les foramens.

Un remodelage physiologique est possible grâce à des sphincters pré-capillaires qui contrôlent l'irrigation de territoires tissulaires ainsi qu'à une modulation du débit par les cellules musculaires lisses.

On note également l'existence d'anastomoses artério-veineuses qui constituent des points de communication directe entre les côtés veineux et artériels de la circulation. Elles contribuent à la régulation du débit sanguin et de la pression intrapulpaire et permettent de dériver le flux sanguin afin d'isoler une anse en cas de lésion [48].

- Vaisseaux lymphatiques : un réseau lymphatique prend naissance au niveau coronaire de la pulpe et se dirige en direction apicale en calquant le trajet veineux (*illustration 14*), puis sera drainé vers les ganglions sous-mentonnier et sous-maxillaire.

Ces vaisseaux lymphatiques jouent un rôle dans l'absorption des fluides tissulaires et la circulation des cellules blanches sanguines. Ils sont peu nombreux en conditions physiologiques mais leur nombre ainsi que leur taille peuvent être amenés à augmenter dans des conditions pathologiques [29].

1.1.2.3.2 Innervation

1.1.2.3.2.1 Topographie de l'innervation pulpaire

La pulpe dentaire est un des tissus les plus innervés du corps humain. La densité d'innervation pulpaire est inégale selon la localisation : les cornes pulpaires sont beaucoup plus innervées que le reste de la pulpe.

Tout comme les vaisseaux sanguins avec lesquels elles forment le complexe vasculo-nerveux pulpaire, les fibres nerveuses réunies en un large tronc nerveux principal entrent et sortent en grande majorité par le foramen apical. Une fois dans la chambre pulpaire ces fibres se dispersent à la périphérie en une importante arborescence (1 branche donne naissance à au moins 8 branches terminales [48]) (illustration 14) et finissent par former au niveau de la zone acellulaire de Weil un plexus nerveux dans la portion coronaire : c'est le plexus de Raschkow.

Ce plexus nerveux est constitué de fibres nerveuses qui s'arborisent juste sous le corps des odontoblastes avec lesquels elles peuvent même être en contact direct (illustration 15). On note la présence de quelques-unes de ces fibres dans la prédentine et la dentine, au sein des tubuli dentinaire sur une distance d'environ 100µm. Une fois de plus cette densité d'innervation est inégale : 8% des tubuli sont innervés au niveau coronaire contre 1% seulement au niveau radiculaire [257]. On ne démontre pas l'existence d'un tel plexus nerveux au niveau radiculaire.

1.1.2.3.2.2 Types de fibres nerveuses

- Innervation efferente autonome.

Les fibres du système nerveux autonome possèdent leur corps cellulaire dans le ganglion cervical supérieur et sont surtout situées dans la partie centrale de la pulpe, à proximité des vaisseaux. On distingue le système para-sympathique et le système sympathique. Le système autonome contrôle la vascularisation pulpaire (en jouant sur la vasomotricité des cellules musculaires lisses) et participe aux réactions immunitaires.

- Innervation afferente sensitive.

Les fibres du système sensitif se situent principalement dans la zone périphérique et possèdent leur corps cellulaire dans le ganglion trigéminal. Elles ont un rôle de transmission des informations (chimique, thermique, mécanique) captées à la périphérie de la pulpe vers le Système Nerveux Central et sont donc responsables de la perception de la douleur. Leur activité dépend de l'état physiologique ou pathologique de la pulpe [100].

On distingue :

- des fibres de type A myélinisées (en particulier A δ) à conduction rapide, responsables de la douleur aiguë.
- des fibres de type C non myélinisées avec une vitesse de transmission lente.

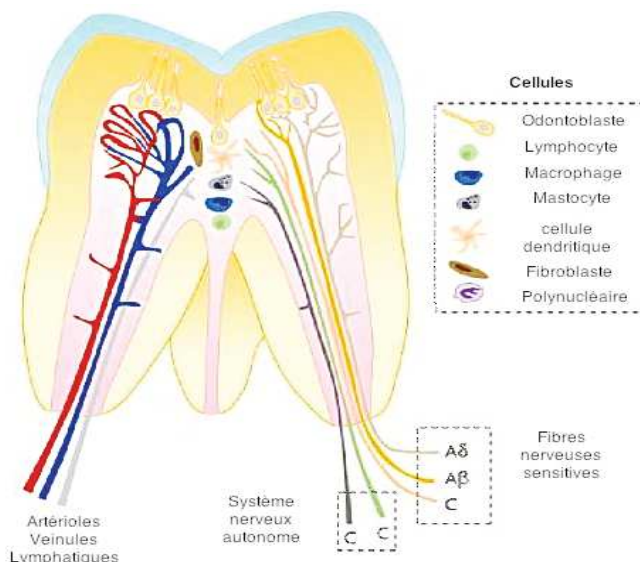


Illustration 14 : Vue schématique des principaux constituants pulpaires [257]

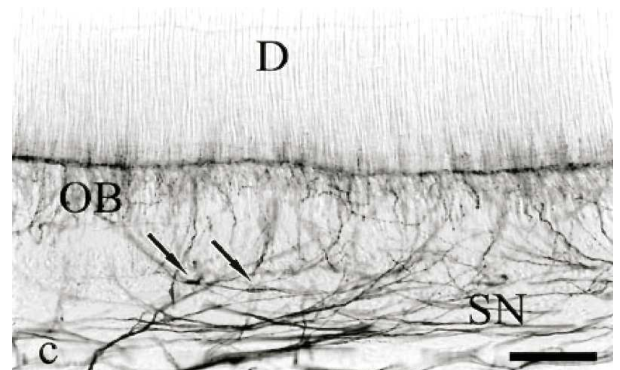


Illustration 15 : Coupe histologique montrant des fibres nerveuses s'étendant depuis le plexus sous-odontoblastique (SN) jusqu'à la couche cellulaire odontoblastique (OB) voire la dentine (D) (Les flèches noires indiquent les cellules de Schwann responsables de la myélinisation des fibres nerveuses.) [42]

1.2 Physiopathologie du complexe dentino-pulpaire

Bien que la coque dentine-émail permette de protéger la pulpe du milieu buccal, une communication entre les milieux extérieur et intérieur reste possible et risquerait d'atteindre à l'intégrité de la pulpe. Afin de s'en préserver un maximum, la pulpe possède différentes capacités de défense voire de réparation.

1.2.1 Capacités de défense et de réparation

Ces différentes capacités peuvent être attribuées à certaines zones pulpaires réparties respectivement de la périphérie vers le centre. Les premières lignes de défenses visent à empêcher la progression des agents agresseurs vers la pulpe alors que les dernières lignes de défenses concernent les phénomènes inflammatoires induits au niveau de la pulpe elle-même. Ces différentes capacités seront mises à contribution selon l'importance et l'étiologie de l'agression [153].

- La Structure tubulaire de la dentine :

Elle constitue un filtre entre deux compartiments biologiques que sont la pulpe et le milieu de la cavité buccale. Un phénomène de diffusion va alors être possible grâce à un gradient de concentration des agents pathogènes entre ces deux environnements. Ceci va permettre leur passage à travers les tubuli dentinaires depuis le milieu le plus concentré vers le moins concentré et ce afin d'obtenir un équilibre.

Cependant la **surpression intrapulpaire** physiologique (estimée à 25-30mm de Hg) permet à la pulpe de se protéger de ce phénomène de diffusion passif puisqu'elle a tendance à repousser le fluide dentinaire vers l'extérieur au sein des tubuli dentinaires.

Les bactéries et toxines sont ainsi refoulées ce qui permet de limiter temporairement les risques de contamination du parenchyme pulpaire [257] (*illustration 16*).

Ce sont également ces mouvements de fluide dentinaire à l'intérieur des tubuli dentinaires qui seraient, d'après la théorie hydrodynamique de Brannström en 1963, à l'origine des sensibilités dentinaires et douleurs pulpaires.

- La palissade odontoblastique :

Elle représente la deuxième ligne de défense. Afin de faire face à une agression externe, les odontoblastes sont « libérés de leur état semi-quiescent » et leur activité sécrétoire est régulée à la hausse permettant une apposition :

- de *dentine intra-tubulaire* : la *sclérose dentinaire* qui va diminuer la perméabilité dentinaire, s'opposant au phénomène de diffusion puisque le diamètre des bactéries devient bien inférieur à celui des canalicules.
- de *dentine tertiaire* qui permet de restaurer l'intégrité tissulaire de la dent et d'augmenter la distance entre la pulpe et l'agent agresseur [257].

De plus, de part leur intimité anatomique avec le plexus capillaire sous-odontoblastique et aux terminaisons des fibres nerveuses sensibles et autonomes, les odontoblastes ont un rôle de transmission de la douleur et donc de signal d'alarme.

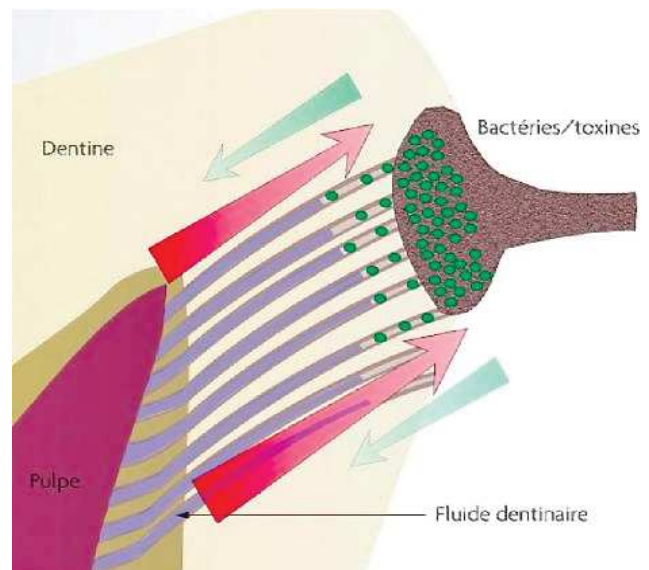


Illustration 16 : Schéma du phénomène de diffusion et de la surpression intrapulpaire [257]

- La zone acellulaire de Weil [35]:

Cette zone présente juste sous la palissade odontoblastique est très richement vascularisée. Ainsi si malgré les deux premières lignes de défense des substances pénètrent jusqu'à la pulpe via les tubuli dentinaires, la micro-circulation permettra de les éliminer et d'éviter d'atteindre des concentrations critiques dans le tissu pulpaire.

- Cellules immuno-compétentes et inflammation pulpaire :

Grâce à leur position stratégique en périphérie pulpaire, les cellules immuno-compétentes constituent un système d'immuno-surveillance de première ligne [153]. Ainsi lorsque les premières lignes de défense au niveau dentinaire sont dépassées, la pulpe va réagir comme tout tissu conjonctif en développant une réaction inflammatoire dont le but est d'aboutir à la cicatrisation et à la réparation du tissu.

Seulement anatomiquement la pulpe est encapsulée par des tissus durs, sa seule connexion avec le milieu extérieur est possible grâce au foramen apical et sa vascularisation est de type terminal. Cette accessibilité limitée et l'inextensibilité de son environnement rendent difficile l'élimination de l'inflammation une fois mise en place, ses dernières étapes de réparation et de cicatrisation étant inconstantes et limitées [314].

L'évolution de cet état inflammatoire dépendra d'une part de la nature, de l'intensité et de la durée de l'agent agresseur pulpaire, d'autre part, de l'état de santé pulpaire, de sa capacité à se défendre, et donc de l'efficacité des moyens de défense mis en œuvre [81].

Il existe ainsi une notion de réversibilité/irréversibilité de l'état inflammatoire de la pulpe. Quand le stimulus n'excède pas la capacité de guérison de la pulpe, des modifications peuvent apparaître dans le complexe pulpo-dentinaire permettant la guérison et la réparation. Si au contraire l'agression est supérieure au potentiel réparateur de la pulpe on parle d'irréversibilité. Sur le plan clinique, la limite généralement admise d'irréversibilité de l'inflammation pulpaire est la douleur spontanée [81].

Sur le plan histopathologique, cette inflammation pulpaire peut-être décrite comme chronique asymptomatique ou aiguë.

La réponse inflammatoire est toujours la même , il y a à la fois une réaction immunitaire et une réaction vasculaire :

- Réaction immunitaire : Quand un antigène est au contact avec le tissu pulpaire il est reconnu comme étranger par des cellules qui expriment le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC I et MHC II).
- Réaction vasculaire : La vascularisation subit des modifications au sein de la pulpe. Lors de la réponse inflammatoire la vasodilatation des vaisseaux sanguins est essentielle pour permettre de délivrer les cellules du système immunitaire nécessaires au niveau du site d'infection. De plus il semblerait que des cellules souches périvasculaires seraient associées au support vasculaire et contribueraient aux processus de réparation.

La pression intra-pulpaire augmente ce qui est à l'origine des douleurs intenses et pulsatiles. Cependant la forte capacité de réabsorption capillaire grâce au réseau capillaire sous-odontoblastique permet au tissu pulpaire de s'opposer aux surpressions engendrées par l'inflammation [153].

Rmq : Les cytokines sont de petites glycoprotéines solubles jouant un rôle dans la communication intercellulaire. Elles ont une action à distance sur certaines cellules dont elles vont réguler l'activité et la fonction.

Rmq : MHC II : cellules présentatrices d'Ag telles que les cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B et les cellules endothéliales. MHC I : « cellules cibles » ou cellules reconnaisseuses d'Ag (comme les odontoblastes).

1.2.2 Réponse pulpaire en fonction des différentes étiologies

L'agression du complexe pulpo-dentinaire peut être provoquée par plusieurs facteurs étiologiques dont les principaux sont les facteurs infectieux, traumatiques et iatrogènes.

1.2.2.1 Cause infectieuse

Les bactéries sont à l'origine de la cause majeure d'inflammation et d'infection pulpaire. L'invasion des tubuli dentinaires par les bactéries de la plaque supra ou infra-gingivale se produit quand la dentine est exposée dans la cavité buccale, suivant une brèche dans l'intégrité du revêtement amélaire ou cémentaire. Ceci peut se faire à travers des lésions carieuses (cavité carieuse ou percolation au niveau des reconstitutions), des ouvertures traumatiques de la pulpe (fracture, fêlure, ouverture iatrogène), par l'usure des dents, ou par l'exposition des canaux latéraux dans une poche parodontale (*illustration 17*). Non maîtrisée, cette invasion bactérienne aboutit à la pulpite et à la nécrose pulpaire, à l'infection du système canalaire et à des pathologies périapicales [162].

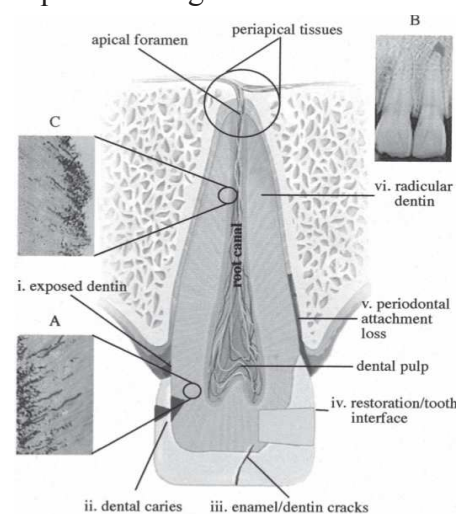


Illustration 17 : Les portes d'entrée de l'invasion bactérienne dans la dentine [162]

1.2.2.1.1 Lésions carieuses

La carie dentaire, par sa composante bactérienne, constitue la cause majeure d'infection et d'inflammation pulpaire. Elle est définie comme une pathologie infectieuse multifactorielle, transmissible et chronique, caractérisée par la destruction localisée des tissus dentaires suite à la présence de bactéries cariogènes contenues dans la plaque dentaire.

La lésion carieuse initiale commence toujours par une lésion de l'émail ou par une atteinte cémentaire. Cette pénétration initiale des surfaces dentaires par les bactéries se fait grâce à la production d'acide suite à la fermentation des sucres. Ces acides vont permettre la déminéralisation de l'émail en direction de la jonction amélo-dentinaire (JAD) et ce sous forme de plages de déminéralisation : c'est le stade de la *tâche blanche*.

Le franchissement de la JAD permet à la lésion de s'étendre et de progresser le long de cette jonction avant même d'altérer la couche superficielle de dentine [100]. L'émail déminéralisé n'est plus soutenu par de la dentine saine et finit par s'effondrer : c'est la formation de la *cavité carieuse*. Une fois la dentine ainsi exposée les bactéries vont pouvoir coloniser les canalicules dentinaires, précédées par leurs produits métaboliques qui diffusent à travers les canalicules, permettant la déminéralisation de la dentine et la dégradation du collagène. La progression de la carie est alors facilitée [257].

Au stade cavitaire, la carie se présente dans la dentine sous une forme quasi pathognomonique : un cône carieux dont la base se situe près de la JAD et subdivisé en trois zones distinctes de la superficie vers la pulpe (*illustration 18*) [153] :

- La dentine opaque comportant trois zones :
 - une zone de désintégration totale, nécrotique, tapissée de bactéries voire de débris alimentaires,
 - une couche de **dentine infectée** correspondant à une zone d'invasion bactérienne et constituée de « dentine ramollie » et contaminée,
 - Une couche de **dentine affectée** correspondant à une zone de déminéralisation considérée comme non infectée.
- La dentine transparente : **dentine sclérotique** marquant la limite entre la dentine déminéralisée et la dentine d'apparence « normale ».
- La dentine d'apparence normale.

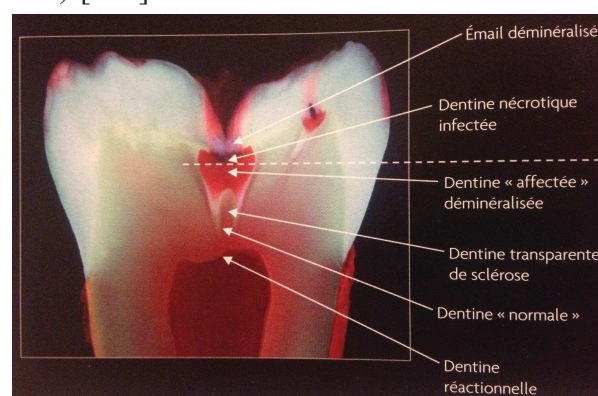


Illustration 18 : Les différentes couches de la carie au niveau dentinaire (coupe anatomique) [153]

1.2.2.1.2 Mécanismes de défense du complexe pulpo-dentinaire face à la carie

Cette invasion bactérienne entraîne des modifications dans la structure dentinaire ainsi qu'une cascade de réponses pulpaires afin de préserver l'intégrité du complexe pulpo-dentinaire. Ces réactions du CPD se produisent très précocement, dès les stades initiaux des lésions carieuses, et s'intensifient aux stades avancés [153]. De plus, ces réactions sont toujours localisées sous la zone amérodentinaire affectée sous-jacente et limitées à la périphérie pulpaire.

Lorsque la carie atteint la dentine, les irritants bactériens diffusent à travers les tubules dentinaires en direction de la pulpe où ils provoquent une inflammation. L'intensité de la réponse pulpaire varie en fonction de l'âge de l'individu, de l'état initial de la pulpe, de la durée, de la profondeur de l'invasion bactérienne, de la perméabilité dentinaire et de la vitesse de progression de la lésion carieuse [211]. Elle peut être bénigne, modérée ou sévère mais elle ne concerne rarement d'emblée la pulpe.

Grâce à leur position à l'interface entre la pulpe et la dentine, les odontoblastes sont les premières cellules concernées face à cette agression bactérienne. Ce sont les premières cellules à rencontrer les deux produits du processus infectieux (incluant les bactéries et leurs composants) qui constituent alors un matériel antigénétique. Tout en fournissant la fonction de barrière en protégeant le tissu sous-jacent de l'invasion bactérienne, les odontoblastes sont également immunocompétents et capables d'orchestrer une réponse inflammatoire [58]. En effet, ils vont pouvoir réagir via leurs récepteurs de l'immunité acquise (de type Toll Like Receptor), ce qui aboutira à la production des cytokines inflammatoires [257]. Les odontoblastes sont également capables de détecter les constituants de la matrice dentinaire libérés lors de la déminéralisation induite par la pathologie carieuse.

Les premières modifications morphologiques pulpaires face à une agression carieuse sont observées au niveau de la couche odontoblastique avec une diminution du nombre et de la taille des odontoblastes. On note l'apparition d'une ligne hyperchromatique le long de la marge pulpaire de la dentine et un infiltrat inflammatoire composé de cellules immunocompétentes. Les vaisseaux sanguins ainsi que les fibroblastes prolifèrent, accompagnés d'un dépôt de fibres de collagène [211].

1.2.2.1.2.1 Selon la profondeur de l'invasion bactérienne

La profondeur de la pénétration bactérienne est décisive dans le degré de réaction inflammatoire et d'implication du système immunitaire : plus la distance entre le front de pénétration bactérienne et la pulpe diminue, plus l'inflammation pulpaire augmente (tableau 4). Cette augmentation devient significative lorsque la lésion est située à moins de 0,5 mm de la pulpe. Cependant ce n'est que lorsque les bactéries et leurs sous-produits atteignent le dernier rempart édifié face à cette progression carieuse, la couche de dentine réactionnelle, que la pulpe est enflammée de manière aiguë. Les mécanismes de défense intra-dentaires sont dépassés, les lésions tissulaires s'étendent dans la pulpe et aboutissent à la nécrose pulpaire.

		Processus de défense	
-	Email	Processus de déminéralisation/reminéralisation Sclérose dentinaire	
	Dentine	Réponse inflammatoire bénigne →	Dentinogenèse réactionnelle
+	1,1 mm de la pulpe	Réponse inflammatoire modérée →	Dentinogenèse réparatrice
	0,5 mm de la pulpe	Réponse inflammatoire intense →	Nécrose pulpaire
	Dentine réactionnelle		

Tableau 4 : Le processus de défense du CPD en fonction de la profondeur de l'invasion bactérienne

1.2.2.1.2.2 Selon la vitesse de progression du processus carieux

- Lorsque le processus carieux est lent et de faible intensité, (tableau 5)

la progression de l'invasion bactérienne transtubulaire pourra être freinée voire stoppée par une diminution de la perméabilité dentinaire grâce à la formation de **sclérose dentinaire** en amont d'une zone cariée. De ce fait les réactions inflammatoires de la pulpe sont souvent modérées et ces caries chroniques peuvent longtemps rester asymptomatiques.

De plus, lors du processus de déminéralisation engendré par la pathologie carieuse, des facteurs de croissance et des cytokines normalement contenus dans la matrice dentinaire vont être libérés. Ils cheminent ensuite le long des canalicules vers la pulpe où ils pourront induire différentes réponses cellulaires dont l'activation des odontoblastes primaires. Une fois stimulés ces odontoblastes primaires entrent à nouveau en phase accrue d'activité et sécrètent de la **dentine réactionnelle** qui permet d'augmenter l'épaisseur de dentine résiduelle entre le front carieux et la pulpe (illustration 19).

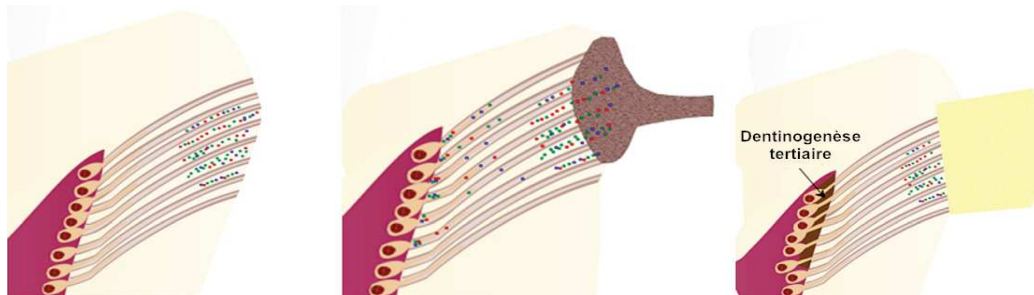


Illustration 19 : Processus de signalisation menant à la dentinogenèse réactionnelle [257]

(1) Relargage des facteurs lors de la dissolution de la matrice minérale qui atteignent les odontoblastes (2) par les canalicules et entraînent la formation de dentine réactionnelle (3).
points colorés = protéines matricielles séquestrées dans la matrice collagénique lors du processus de minéralisation.

- Lorsque l'agression bactérienne est d'intensité plus forte, (tableau 5)

les odontoblastes concernés pourront être amenés à disparaître et l'inflammation pulpaire nécessaire à l'élimination des bactéries sera plus intense. Cependant, la formation de dentine tertiaire afin d'isoler et de maintenir la vitalité pulpaire reste possible : la **dentinogenèse réparatrice**. Cette dentine est sécrétée par des odontoblastes secondaires (ou cellules odontoblast-like) issus de la différenciation des cellules souches de la pulpe dentaire au niveau du site lésé et permet la formation d'un **pont dentinaire** (illustrations 20 et 21). Ceci nécessite néanmoins le contrôle de l'inflammation pulpaire et cela passe souvent par une intervention clinique avec mise en place d'un matériau approprié au niveau du site d'exposition [211].

		Processus de défense	
Processus carieux	Chronique	Sclérose dentinaire	
		Réponse inflammatoire modérée →	Dentinogenèse réactionnelle
	Aigu	Réponse inflammatoire modérée →	Dentinogenèse réparatrice
		Réponse inflammatoire intense →	Nécrose

Tableau 5 : Le processus de défense du CPD en fonction de l'intensité de l'agression bactérienne

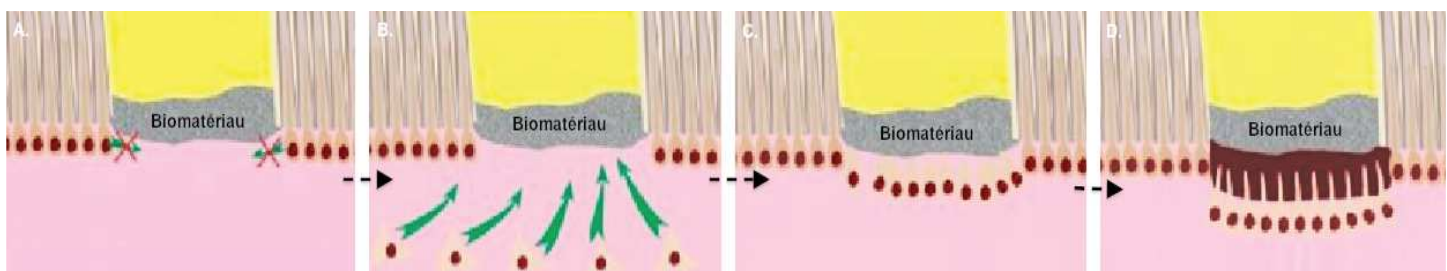


Illustration 20 : Dentinogenèse réparatrice [257]

(A. La cicatrisation de la couche odontoblastique par division des cellules bordant la plaie est impossible.
(B) La cicatrisation passe par le recrutement de nouvelles cellules sécrétrices de dentine qui induisent la formation d'un pont dentinaire en contact direct avec un matériau spécifique (C,D).

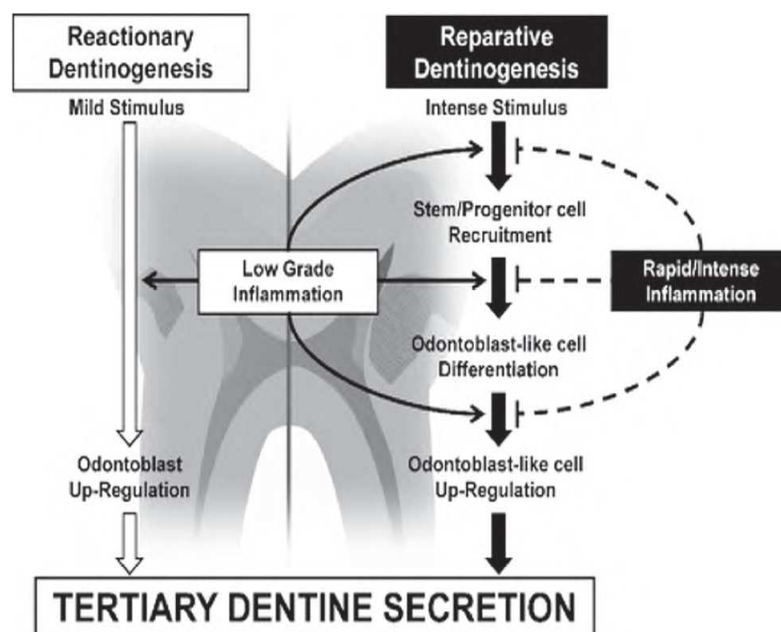


Illustration 21: Les différentes étapes des deux voies de dentinogenèse tertiaire [58]
 Il existe un équilibre délicat entre la dentinogenèse tertiaire et les effets bénéfiques potentiels d'une inflammation modérée comparée à une inflammation plus intense.

1.2.2.2 Cause traumatique

1.2.2.2.1 Généralités sur les traumatismes dentaires

Les blessures dentaires d'origine traumatique sont causées par une collision qui peut générer suffisamment d'énergie mécanique pour produire une lésion [12].

Il existe deux principales catégories de traumatismes dentaires en fonction de leur étiologie interne (contraintes intra-buccales) ou externe (impact sur la région orofaciale) [153] (tableau 6).

Etiologie	Types de traumatismes	Localisation
Intrinsèque Contraintes occlusales excessives et/ou soudaines, malocclusion, abrasion ...	Craquelure intra-amélaire	Secteur prémolo-molaire ++
	Fracture cuspidienne	
	Fracture longitudinale incomplète	
	Fracture longitudinale complète	
	Fracture radiculaire verticale	
Extrinsèque Involontaires : chute, sport .. Volontaires : violences	Fracture coronaire amélaire	Secteur incisivo-canin ++ Jeunes ++
	Fracture coronaire - sans exposition pulpaire - avec exposition pulpaire	
	Fracture corono-radiculaire - sans exposition pulpaire - avec exposition pulpaire	
	Fracture radiculaire - 1/3 cervical - 1/3 médian - 1/3 apical	
	Luxations alvéolo-dentaires	

Tableau 6 : Types de traumatismes dentaires selon leur étiologie intrinsèque ou extrinsèque

1.2.2.2.2 Réaction du complexe pulpo-dentinaire face à un trauma dentaire

Lors d'un trauma dentaire, un éventail de possibilités peuvent atteindre l'organe dentino-pulpaire [12] (*illustration 22*) :

- Exposition dentinaire suite à une fracture avec invasion bactérienne dans les tubuli
- Exposition pulpaire avec contamination bactérienne de la salive suite à une fracture émail-dentine compliquée.
- Exposition pulpaire avec le ligament parodontal suite à une fracture radiculaire
- Compression ou déchirure au niveau radiculaire ou apical lors d'une fracture ou luxation.

Les caractéristiques générales de la cicatrisation pulpaire sont le remplacement du tissu lésé par un tissu pulpaire nouvellement formé qui correspond à l'invasion de la zone lésée par des macrophages, de nouveaux vaisseaux et des cellules pulpaire progénitrices.

Selon Andreasen, cette cicatrisation peut se faire :

- le long de la bordure dentino-pulpaire si un dommage local a été infligé à la couche odontoblastique (par exemple après exposition de la dentine) ;
- le long d'une zone amputée dans la partie coronaire de la pulpe ou comme remplacement de la majeure partie de la pulpe si elle est devenue nécrotique suite à une ischémie (par exemple après une luxation).

Pour permettre une telle cicatrisation, une séquence d'événements est initialisée très rapidement à la suite du traumatisme avec exposition pulpaire :

1. **Hémorragie** immédiatement après l'exposition pulpaire dans le tissu sous-jacent
2. **Inflammation** locale superficielle
3. Contrôle du saignement (vasoconstriction et **coagulation**)
4. Etablissement d'une ligne de défense ou **barrière** contre l'infection qui se traduit par une couche de fibrine recouvrant la plaie et parfois par un bourgeonnement capillaire au niveau de la partie superficielle
5. **Nettoyage** par les polynucléaires et macrophages de la zone lésée : élimination des tissus nécrosés, bactéries ou corps étrangers

Dans les jours qui suivent, des changements tissulaires interviennent : ils peuvent être destructifs (nécrose) ou prolifératifs (hyperplasie) et cela sera déterminé par la présence ou non d'une contamination bactérienne [30]. La réparation pulpaire ne peut intervenir qu'une fois la lésion « nettoyée » : revascularisation, intervention des facteurs de croissance, synthèse et réparation tissulaire [12]. Sans traitement l'inflammation continue de progresser en direction apicale et augmente le risque de contamination bactérienne. La guérison pulpaire est donc influencée par le délai de prise en charge du traumatisme. Cependant, il semblerait que quarante-huit heures après le traumatisme, l'inflammation pulpaire se limiterait à 2mm de profondeur ce qui aurait une implication conséquente dans notre pratique clinique [12].

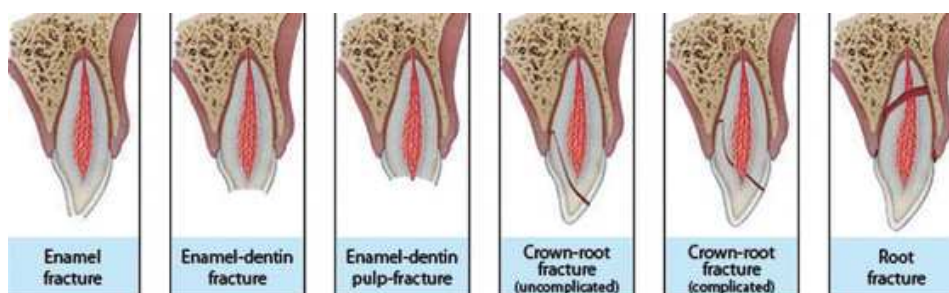


Illustration 22 : Tableau des différents types de fractures dentaires [13]

1.2.2.3 Iatrogène

1.2.2.3.1 Généralités sur les risques opératoires

Lors de la réalisation ou suite à un traitement au sein de la dentine, différents facteurs opératoires peuvent être impliqués dans des lésions iatrogènes dentino-pulpaire. Ces facteurs ont été synthétisés dans le tableau suivant (tableau 7) :

Facteurs	Conséquences
Liés aux préparations cavitaires et périphériques	Chaleur frictionnelle Dessiccation dentinaire Exposition des canalicules Lésions directes des prolongements odontoblastiques Traitements chimiques de la plaie dentinaire
Associés aux matériaux de restauration et à leur placement	Toxicité des matériaux Pressions lors de l'insertion Effets thermiques Induction de contrainte
Intervenant une fois la restauration en place	Infiltrations marginales Flexions cuspidiennes

Tableau 7 : Facteurs opératoires pouvant être impliqués dans des lésions iatrogènes dentino-pulpaire [153]

Ces différentes atteintes dentino-pulpaire peuvent être expliquées par des mouvements hydrodynamiques au sein des canalicules (théorie hydrodynamique de Brannström) suite à la chaleur (fraisage, prise des matériaux ...) suite à un séchage ou même à une compression. Une autre explication est la modification du débit circulatoire (variations du débit sanguin intrapulpaire) et de la pression intrapulpaire.

1.2.2.3.2 Réaction pulpaire suite un traitement dentinaire

L'épaisseur de dentine résiduelle [EDR], qui correspond à la zone dentinaire séparant le fond de la préparation de la pulpe, est un facteur essentiel pour le pronostic pulpaire [185]. En effet, si l'EDR est faible, les risques d'effleurer la pulpe sont augmentés et l'effet de conduction thermique du matériau et de son acidité est plus important (tableau 8).

EDR > 2 mm	Sclérose dentinaire Apposition limitée de dentine réactionnelle
EDR ≤ 0,5 mm	Dentine réparatrice
EDR = 0,25 mm	Diminution de 23% des odontoblastes
Exposition pulpaire	Destruction de tous les odontoblastes de la zone concernée

Tableau 8 : Réaction du complexe pulpo-dentinaire en fonction de l'épaisseur de dentine résiduelle

La guérison pulpaire suite à une préparation dentinaire suit une séquence standard s'étendant sur une période post-opératoire d'environ 8 jours [153] :

- 1 heure : déplacements des odontoblastes
- 12 heures : engorgement des vaisseaux, détérioration des odontoblastes et vacuolisation de la zone sous-odontoblastique
- 24 heures : zones de nécrose et développement d'une zone phagocytaire
- 48 heures : apparition de nouveaux odontoblastes et reprise de la synthèse de collagène
- 3-8 jours : accélération de la dentinogenèse
- 3 mois : présence de dentine réactionnelle.

2 BILAN BIOLOGIQUE PULPAIRE

Afin de pouvoir poser ou non l'indication des différentes techniques de préservation de la vitalité pulpaire, il est au préalable nécessaire de réaliser un bilan biologique pulpaire.

Cette démarche diagnostique repose sur une anamnèse médicale et dentaire, complétée par un examen clinique et des examens complémentaires radiographiques.

2.1 Anamnèse médicale et dentaire

2.1.1 *Anamnèse médicale*

L'anamnèse médicale nous permet de vérifier l'absence de contre-indications à la tentative de préservation de la vitalité pulpaire.

La seule *contre-indication absolue* lorsque la pulpe est ouverte concerne les patients à risque d'endocardite infectieuse d'après l'AFSSAPS en 2011 [3]. On procédera alors au traitement endodontique initial pour les dents monoradiculées et à l'extraction pour les pluriradiculées.

Les *contre-indications relatives* sont les différents facteurs à prendre en compte afin d'évaluer les chances de réussite du traitement.

L'âge du patient doit également être pris en compte puisqu'il est à mettre en corrélation avec l'âge de la pulpe.

2.1.2 *Anamnèse dentaire*

L'anamnèse dentaire passe par un interrogatoire qui, en cas de douleur, doit permettre de déterminer la localisation du problème, les circonstances d'apparition, le déroulement et la description des symptômes ainsi que les facteurs ou stimuli aggravants.

L'historique de la dent ou de la région incriminée sera également importante à prendre en considération. On entend par là les traitements antérieurs réalisés, d'éventuels traumatismes, des antécédents pulpaires (tels que des douleurs ou sensibilités) et l'âge de la pulpe. En effet le potentiel réparateur de la pulpe est diminué par le cumul des agressions, ce qui peut compromettre sa guérison [28]. Donc plus la dent a subi d'agressions et moins les chances de conserver la pulpe vivante sont importantes.

2.2 Examen clinique

Les différents signes subjectifs obtenus lors de l'anamnèse dentaire sont par la suite à compléter par des signes objectifs révélés par un examen clinique. Cet examen clinique doit être réalisé étape par étape et repose sur la réalisation de différents tests. Dans l'idéal, ces tests devraient être simples, rapides, objectifs, standardisés, reproductibles, non douloureux, non préjudiciables et précis [106].

2.2.1 *Examen exobuccal*

L'examen exo-buccal doit confirmer l'absence d'adénopathie, de tuméfaction ou d'asymétrie faciale. On observe également si un changement de couleur ou de texture apparaît. Une palpation extra orale permet de rechercher la présence d'éventuels ganglions.

2.2.2 *Examen endobuccal*

2.2.2.1 *Examen visuel*

Cette inspection concerne à la fois les tissus durs et les tissus mous (lèvres, face interne des joues, langue, palais ...) qui doivent au préalable être séchés. Elle doit permettre de repérer une modification de couleur, de forme ou de consistance des tissus mous ainsi que des lésions d'origine dentaire (fistule, oedème, caries, fractures, fêlures, restaurations défectueuses ...)

2.2.2.2 Palpation

La palpation permet de rechercher les sensibilités, les tuméfactions, les fluctuations des tissus sous-jacents. Elle est menée dans le vestibule avec la pulpe de l'index ganté promené le long des procès alvéolaires à la recherche d'un point douloureux qui pourra nous guider sur la présence d'une éventuelle lésion [211].

2.2.2.3 Percussion

La percussion permet de vérifier l'état inflammatoire de la pulpe et/ou du desmodonte. Elle s'effectue avec le manche d'un instrument et doit commencer sur une dent supposée saine puis continuer sur la ou les dents suspectées.

- Une percussion transversale positive indique une atteinte pulpaire
- Une percussion axiale positive traduit une participation desmodontale.

Rmq : Une réponse positive à la percussion peut se retrouver aussi dans des cas de maladie parodontale, d'un contact prématuré avec une dent antagoniste ou d'inflammation du sinus maxillaire.

Rmq : Il existe également le test du cône de gutta percha en présence d'un orifice fistuleux qui permet de suivre le trajet fistuleux jusqu'à sa source sur un cliché radiographique [211].

2.2.2.4 Tests de sensibilité pulpaire

Ces tests de sensibilité pulpaire regroupent les tests thermiques et électriques et sont également appelés tests d'exploration de la fonction nerveuse puisqu'ils sont liés à la neurophysiologie pulpaire.

2.2.2.4.1 Objectifs

Ces tests permettent de reproduire les symptômes, de localiser la dent responsable, et de juger la sévérité de la pathologie [252], grâce à l'évaluation de la réponse nerveuse de la pulpe face à un stimulus. Ceci est possible grâce à l'excitation des fibres nerveuses et l'analyse des sensations qui en résultent. Plus l'intensité du stimulus appliqué croît, plus le nombre de fibres nerveuses activées augmente et donc plus la réponse sensorielle sera importante [106].

Rmq : Cependant, la réponse pulpaire peut être affectée par l'épaisseur d'émail et de dentine, ou la présence d'une restauration coronaire [106].

2.2.2.4.2 Types

2.2.2.4.2.1 Thermiques

Ce sont les plus connus et les plus utilisés car ils sont simples à mettre en œuvre. Ils consistent à appliquer des variations thermiques brusques et soudaines, au froid ou au chaud, sur des dents préalablement séchées et isolées. Ils permettent ainsi de reproduire facilement les stimuli responsables du déclenchement, de l'exacerbation ou de la diminution de la douleur. Ces tests sont comparatifs et doivent être conduits sur plusieurs dents contiguës, la dent suspecte étant évaluée en dernier.

- Test au froid : Le plus souvent il est effectué avec une boulette de coton réfrigérée par un spray adapté (dichloro-difluoro-méthane) puis appliquée sur la dent séchée. Une réponse positive au test, c'est-à-dire la perception du froid par le patient, montre que la pulpe est vitale. Si cette réponse est exacerbée par rapport aux autres dents cela est souvent le signe d'une inflammation pulpaire. La persistance ou non de la douleur après l'arrêt du stimulus permet de différencier une pulpite réversible d'une pulpite irréversible [106].
- Test au chaud : Effectué avec un morceau de gutta-percha chauffé et placé sur la face vestibulaire de la dent préalablement isolée avec un peu de vaseline (attention cependant à ne pas blesser irréversiblement la pulpe par un excès de chaleur). Une réponse négative indique une nécrose pulpaire.

2.2.2.4.2 *Electriques*

Ces tests utilisent le courant électrique pour stimuler les fibres nerveuses sensorielles de la pulpe dentaire, en particulier les fibres myélinisées à conduction rapide A δ situées à la jonction dentino-pulpaire [252]. La réponse positive du test provient d'un changement ionique dans les fluides au sein des tubuli dentinaires, causant la dépolarisation locale et la génération ultérieure d'un potentiel d'action par les fibres A δ intactes [106].

Afin d'éviter toute interférence, l'isolation de la dent est absolument nécessaire lors de la réalisation du test. Le courant est transmis grâce à deux électrodes, l'une sur la commissure labiale et l'autre sur la dent.

Une réponse positive prouve que les fibres A δ sont fonctionnelles donc la pulpe est vitale alors qu'une réponse négative indique la nécrose du tissu pulpaire (totale dans 72% des cas, locale dans 26% des cas) [106].

Rmq : D'autres tests peuvent être réalisés : le test de la préparation cavitaire (à considérer uniquement après l'échec des autres tests car iatrogène) et le test d'anesthésie locale sélective.

2.2.2.4.3 *Limites*

Ces tests évaluent uniquement la réponse des fibres nerveuses aux stimuli sans tenir compte de la vascularisation pulpaire qui reste l'élément primordial de la vitalité pulpaire [50]

De plus, ils ne sont pas corrélés avec l'histopathologie pulpaire et ils sont subjectifs car la réponse dépend de la perception par le patient du stimulus appliqué ainsi que de sa capacité de communication, de son état général (sous l'emprise d'une drogue ou de l'alcool), voire de la prise antérieure d'antalgiques.

Ces tests de sensibilité peuvent également être à l'origine de réponses erronées [106] :

- **Faux positif** : Lorsqu'une dent non vitale semble répondre positivement aux tests. Différentes explications sont possibles :
 - Patients jeunes ou anxieux qui anticipent une sensation déplaisante,
 - La présence de produits de dégradation nécrotiques dans une partie du système canalaire qui peuvent transmettre le courant électrique à des nerfs viables dans les tissus adjacents,
 - Une dent pluri-radiculée avec une pulpe partiellement nécrosée,
 - La conduction du courant au parodonte par le contact avec une restauration métallique ou par des fluides gingivaux si la dent n'a pas été correctement séchée.
- **Faux négatif** : Lorsqu'une dent vitale semble répondre négativement aux tests.
 - Patients jeunes avec des dents immatures puisque le développement de leur système nerveux est incomplet. On préférera les tests thermiques par rapport aux tests électriques,
 - Patients âgés chez lesquels les dents nécessitent une stimulation plus forte,
 - Le phénomène de sidération pulpaire : la réponse peut être temporairement diminuée immédiatement après un traumatisme, surtout lors d'une luxation. Une réponse normale peut être récupérée après quelques semaines ou quelques mois. En effet la régénération nerveuse après un traumatisme est plus lente que la régénération vasculaire [12]. Donc suite à un traumatisme on préférera utiliser un test de vitalité pulpaire plutôt qu'un test de sensibilité. De plus une dent qui ne répond pas positivement aux tests devra faire l'objet d'un suivi régulier dans l'attente d'une éventuelle réparation des fibres nerveuses.
 - Lors d'un traitement orthodontique des changements au niveau de la vascularisation et de l'innervation pulpaire peuvent avoir lieu, augmentant le seuil de réponse aux différents tests, parfois jusqu'à 9 mois après le traitement [106].

2.2.2.5 Tests de vitalité pulpaire

2.2.2.5.1 Objectifs

Ces tests dits de vitalité pulpaire permettent d'évaluer la vascularisation de la pulpe. Le principal avantage de ces différents tests est le fait que les données collectées soient basées sur des constatations objectives plutôt que sur des réponses subjectives du patient [30].

2.2.2.5.2 Types

2.2.2.5.2.1 Oxymétrie pulsatile

L'oxymétrie pulsatile a été inventée dans les années 1970 par Aoyagi. C'est une technique non invasive, en cours d'expérimentation, qui permet d'évaluer la saturation en oxygène de l'hémoglobine au niveau des capillaires sanguins de la pulpe dentaire [106].

2.2.2.5.2.2 Spectrométrie à double longueur d'onde

C'est une technique qui évalue les changements d'oxygénation au niveau des capillaires. Cette technique utilise une source lumineuse à double longueur d'onde (760 et 850 nm). Des tests *in vivo* sont encore en cours mais cette technique non invasive et objective semblerait permettre de déterminer non seulement une nécrose pulpaire, mais aussi le statut inflammatoire de la pulpe [252].

2.2.2.5.2.3 Fluxmétrie Laser Doppler

La Fluxmétrie Laser Doppler mesure le flux des cellules sanguines à l'intérieur d'un tissu. Cette méthode objective, très utilisée en médecine, a été décrite pour la première fois en odontologie par Gazelius et al. en 1986. Elle repose sur le principe de l'effet Doppler et la transmission de la lumière par les tissus dentaires [257]. Elle permet d'évaluer la vitalité correspondant à la perfusion sanguine de la pulpe dentaire [106].

Cette technique semblerait particulièrement utile lors du diagnostic de vitalité pulpaire d'une dent traumatisée [227]. De plus elle est précise, fiable, non douloureuse et reproductible. Cependant cette technologie n'est pas encore suffisamment avancée pour que cette méthode puisse être utilisée régulièrement dans la pratique dentaire [30].

Rmq : D'autres tests existent avec par exemple l'évaluation de la température de surface coronaire [106].

2.2.2.6 Mobilité dentaire

La mobilité dentaire est évaluée à l'aide du manche de deux instruments et en comparaison avec plusieurs dents contiguës.

La mobilité dentaire reflète généralement une inflammation du ligament parodontale. Cependant la pression exercée par l'exsudat purulent d'un abcès apical aigu peut également causer une mobilité de la dent [30].

2.2.2.7 Sondage parodontal

Le sondage sulculaire d'une dent sur toutes ses faces à l'aide d'une sonde parodontale graduée permet de différencier l'atteinte d'origine parodontale ou d'une origine endodontique. Une sonde qui « plonge » à un point précis, le long de la racine, indique la présence d'une fistule d'origine apicale émergeant au niveau du sulcus (ou d'une fracture radiculaire verticale) [211].

2.3 Examen radiologique

L'état de santé pulpaire ou une nécrose pulpaire ne peuvent être déterminés radiographiquement, mais toutes les constatations suivantes facilement détectables sur une rétro-alvéolaire doivent faire suspecter une dégénérescence pulpaire : une cavité carieuse profonde, des restaurations profondes, des coiffages pulpaires, pulpotomies, calcifications canalaires, résorption radiculaire, radioclarité au niveau de l'apex, fracture radiculaire, pathologie parodontale ... [30].

3 PULPOPATHIES : CLASSIFICATION DE BAUME

3.1 Caractéristiques et objectifs

3.1.1 *Caractéristiques*

Une classification clinique, internationale, simple, basée sur l'observation des seuls symptômes dans le cadre de l'examen clinique est actuellement largement acceptée : c'est la classification de Baume et Fiore-Donno qui date de 1962 (*tableau 9*).

3.1.2 *Objectifs*

Cette classification permet d'évaluer l'état pulpaire et de fournir des indications précises sur le traitement à appliquer.

3.2 Catégories

Catégorie I	Pulpes vivantes sans symptomatologie
Catégorie II	<i>Pulpite réversible</i> : Pulpes vivantes avec symptomatologie mais dont la vitalité peut être conservée
Catégorie III	<i>Pulpite irréversible</i> : Pulpes vivantes dont la biopulpectomie est indiquée
Catégorie IV	Pulpes nécrosées accompagnées ou non de complications péri-apicales, exigeant un traitement canalaire.

Tableau 9 : Classification des pulpopathies de Baume et Fiore-Donno

La **pulpite réversible** est par définition une inflammation pulpaire peu sévère, généralement asymptomatique [211]. La simple élimination de l'irritant permet la disparition de l'inflammation et le retour à une pulpe saine. L'application d'un stimulus peut produire une douleur aiguë et transitoire qui cesse immédiatement après l'arrêt de l'application du stimulus.

La **pulpite irréversible** est une inflammation sévère qui ne régresse pas même si la cause initiale est supprimée : l'étiologie dépasse le potentiel réparateur de la pulpe. Le patient présente classiquement des douleurs spontanées, violentes, irradiées. L'application d'un stimulus provoque une douleur prolongée même après le retrait du stimulus. La localisation de la dent causale est parfois difficile, en particulier lorsque la douleur s'intensifie [211].

La **nécrose pulpaire** est le dernier stade de l'inflammation pulpaire, la pulpe ne répond plus aux différents tests de vitalité ni de sensibilité. Des complications telles que des abcès apicaux ou des LIPOE peuvent apparaître et le traitement canalaire est indispensable.

CHAPITRE 2 : VITALITÉ PULPAIRE : CONSERVATION ET RÉPARATION

Lorsque le diagnostic d'inflammation pulpaire réversible est posé et ce dans des conditions compatibles au maintien de la vitalité pulpaire (préparation conservatrice et possibilité de scellement étanche du complexe pulpo-dentinaire) [81], le clinicien se doit de chercher à préserver cette vitalité en renversant le processus inflammatoire. Pour cela différentes modalités de traitement s'offrent à lui et sont regroupées sous le terme de thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire [VPT].

Les deux principales approches diffèrent selon l'existence ou non d'une exposition pulpaire : on parlera d'un **traitement pulpaire indirect** lorsqu'il y a absence d'exposition pulpaire, et de **traitement pulpaire direct** lorsque la pulpe a été exposée et que le matériau est placé directement à son contact en tant que pansement protecteur et inducteur de la réparation.

1 BIOMATÉRIAUX

Ces différentes thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire ont nécessité l'élaboration de nouveaux biomatériaux, dits **matériaux de protection pulpo-dentinaire**, qui ne cessent d'évoluer depuis l'utilisation des feuilles d'or par Philip Pfaff en 1756 [64]. Depuis cette période, la pulpe a été recouverte par différentes variétés de substances comme de la poussière de dentine en 1930 par Neuwirth qui permit d'observer, lors d'un examen histologique, la formation d'un tissu dur protégeant la pulpe [111]. C'est la formation de cette barrière appelée **pont dentinaire** qui est depuis ce jour recherchée lors des différentes thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire.

En plus de cette capacité à stimuler la dentinogenèse et donc à former ce pont dentinaire, d'autres propriétés sont recherchées chez les matériaux de protection pulpo-dentinaire dont la principale est la **biocompatibilité**. Celle-ci a été définie une première fois par Williams en 1987 [297] comme « la capacité d'un matériau à remplir ses fonctions en induisant une réponse hôte appropriée, dans une situation donnée ». Le matériau ne devait pas blesser les tissus hôtes grâce à une inertie chimique et biologique. Plus récemment, en 2008, suite à l'avènement de l'ingénierie tissulaire, Williams a de nouveau défini le phénomène de biocompatibilité en abandonnant l'idée d'inertie du matériau pour y intégrer une notion d'interaction à l'interface entre les tissus et le matériau : « La capacité d'un matériau à remplir sa fonction voulue, en rapport avec une thérapeutique médicale, sans induire d'effets locaux ou systémiques indésirables chez le destinataire ou bénéficiaire de cette thérapie mais de générer la réponse cellulaire ou tissulaire la plus appropriée à cette situation spécifique et d'optimiser significativement la performance clinique de cette thérapie » [298].

De plus, ces biomatériaux doivent permettre l'isolation de la pulpe vis-à-vis des agressions d'origines physico-chimiques et pour cela une parfaite étanchéité marginale est primordiale ainsi qu'une compatibilité avec les systèmes adhésifs. D'autres propriétés telles que la simplicité de mise en place, les temps de prise et de préparation, la résistance mécanique, la stabilité dimensionnelle pendant la prise, les propriétés anti-bactériennes, anti-inflammatoires et anti-infectieuses, la radio-opacité, l'absence de dyscoloration secondaire et beaucoup d'autres sont à prendre en considération pour obtenir un matériau qui pourrait être qualifié d'idéal [144].

1.1 Ciments verres ionomères [CVI]

En 1972 Wilson et Kent [299] développent une nouvelle classe de matériau appelée Ciments verres ionomères (ou ciments alkénoates) sur la base des travaux de Smith qui quatre ans plus tôt avait inventé les ciments polycarboxylates de Zinc. La commercialisation des premiers CVI commence trois ans plus tard, en 1975, par DETREY. Depuis, différents auteurs ont cherché à améliorer leurs propriétés en modifiant leur composition jusqu'à la création des CVI modifiés par addition de résine (CVIMAR) en 1988-89.

1.1.1 Composition

Les CVI traditionnels sont classiquement obtenus par le mélange d'une poudre et d'un liquide dont le mécanisme de prise est une réaction acide/base.

- La *poudre* est un fluoro-alumino-silicate de verre dont la granulométrie maximale est de 30 à 40 nm.
- Le *liquide* est une solution aqueuse d'acide polyalkénoïde à laquelle on ajoute de l'acide tartrique qui, en diminuant la viscosité du gel, permet d'augmenter le temps de manipulation et de diminuer le temps de prise.

Rmq : le liquide est parfois de l'eau distillée et l'acide est alors déshydraté et mélangé directement à la poudre de verre, ce qui facilite le dosage du liquide.

1.1.2 Propriétés physico-chimiques

Ces propriétés diffèrent selon leur composition chimique, leur microstructure, le rapport poudre/liquide ainsi que la balance hydrique [152].

- Propriétés mécaniques : (tableau 10)

Résistance à la compression	150 MPa après 24h
Résistance à la traction	12-15 MPa après 24h
Résistance à la flexion	20-30 MPa après 24h

Tableau 10 : Propriétés mécaniques des CVI

- Adhésion : 3-6 MPa à l'émail et 2-4 MPa à la dentine.

Les CVI possèdent une adhésion intrinsèque à la dentine et à l'émail. Cette liaison aux tissus dentaires est essentiellement de nature chimique plutôt que micro-mécanique. Il se crée une interface particulière sous forme d'une couche intermédiaire d'échanges ioniques. Bien qu'un traitement de surface ne soit pas nécessaire, il est toujours possible d'optimiser cette adhésion à l'aide d'une solution d'Acide Polyacrylique.

- Étanchéité :

- *immédiate* : c'est à dire lors de sa mise en œuvre. Elle dépend de trois choses :
 - l'importante adhésion du CVI aux surfaces dentaires
 - son retrait de polymérisation donc de ses variations dimensionnelles qui sont faibles
 - de la balance hydrique lors de sa mise en œuvre : une humidité trop importante diminuera ses propriétés mécaniques et esthétiques alors que sa déshydratation entraînera des micro-fissures.
- *Retardée* : lorsque le matériau est soumis aux sollicitations physiques, mécaniques ou chimiques de la cavité buccale. Elle dépend :
 - du coefficient de dilatation thermique qui est très comparable à celui des tissus dentaires ($11 \cdot 10^{-6}/^{\circ}\text{C}$ pour les CVI et l'émail, $8 \cdot 10^{-6}/^{\circ}\text{C}$ pour la dentine),
 - de leur solubilité dans l'eau et les acides : très bonne résistance après 48h,
 - de leur résistance à l'usure : apparition de fissures s'il existe des contraintes.

Les CVI possèdent une très bonne étanchéité à condition d'être correctement manipulés, ce qui permet l'obtention d'un joint permanent [152].

- Radio-opacité : supérieure à celle de l'émail/dentine, facilitant le contrôle radiologique
- pH : Il varie entre le malaxage et la prise pour finir à 5,35-6,2 après 24 heures.

1.1.3 *Propriétés biologiques*

- **Biocompatibilité** : D'après Lasfargues et coll, les CVI entraîneraient des réactions du CPD qualifiées de légères à modérées qui peuvent être expliquées par [152]:
 - Une faible élévation de température lors de la prise,
 - Un durcissement rapide du ciment limitant la diffusion des composants toxiques,
 - L'effet « tampon de la dentine »,
 - Une remontée du pH vers la neutralité après 24 heures,
 - Une très bonne étanchéité.

Plus que la toxicité intrinsèque du matériau, c'est la nature et l'épaisseur de la dentine résiduelle interposée entre la pulpe et le matériau ainsi que la présence ou l'absence de micro-infiltration bactérienne qui déterminent les réponses pulpaires [152]. L'inflammation pulpaire engendrée par le contact direct du CVI et de la pulpe ne cessera pas, ce qui contre-indique l'utilisation des CVI lors des coiffages directs [244].

- **Bioactivité** : Libération de fluorures et effet cariostatique.

Il est communément admis que les CVI libèrent des fluorures lorsqu'ils sont exposés à l'environnement oral, qu'ils favorisent la reminéralisation des tissus durs au contact desquels ils sont placés et qu'ils exercent un effet antibactérien cariostatique [152].

1.1.4 *Avantages*

- Adhésion intrinsèque aux tissus dentaires,
- Très bonne adaptation marginale,
- Relargage des ions fluorures assurant une action cariostatique,
- Action de reminéralisation des tissus dentaires,
- Peu d'effets post-opératoires, peu irritants vis-à-vis de la pulpe (sans contact direct).

1.1.5 *Inconvénients*

- Faible résistance mécanique : contre-indiqués pour les restaurations volumineuses en secteur occlusal,
- Faible adhérence des résines composites sur les CVI,
- Manipulation peu aisée : temps de travail court et temps de prise long,
- Étanchéité « praticien-dépendante » (Balance hydrique lors de sa mise en œuvre),
- Rendu esthétique faible,
- Inflammation pulpaire irréversible suite à un contact direct : contre-indiqués dans les coiffages pulpaires directs.

Rmq : Les CVIMARS ont été mis au point pour pallier les insuffisances cliniques des CVI traditionnels tout en conservant leurs avantages thérapeutiques.

1.1.6 *Conditionnement et présentations commerciales*

Les CVI peuvent être présentés sous plusieurs formes selon leur utilisation clinique :

- *Type I* : Ciments de scellement prothétique (exemple : Fuji I (GC) (illustration 23), KetaC Cem (3M))
- *Type II* : Matériaux d'obturation esthétique (exemple EQUIA (GC))
- *Type III* : Matériaux intermédiaires pour fond de cavité (exemple : Ionoseal (Voco))
- *Type IV* : Ciment de scellement pour l'obturation de sillons, puits et fissures ; également appelés sealants (exemple : le Fuji 7)



Illustration 23 : Fuji I de chez GC à spatuler ou en capsules pré-dosées (image internet)

Ils peuvent être conditionnés en carpule pré-dosée à vibrer ou à spatuler manuellement.

1.2 Ciments oxyde de zinc eugénol [ZOE]

De par leur importante variété d'utilisations (obturation provisoire, fond de cavité, matériau d'empreinte, scellement provisoire, obturation canalaire...) les ciments oxyde de zinc-eugénol [ZOE] sont beaucoup utilisés par les chirurgiens dentistes depuis les années 1890.

1.2.1 Composition

Ce sont des ciments à matrice organo-minérale dont la réaction se fait entre une poudre et un liquide [168] :

- *La poudre* : sa composition est variable mais on y trouve essentiellement de l'Oxyde de zinc avec de l'Oxyde de magnésium (69%) ainsi que de la résine de type colophane (29%), de l'acétate de zinc (1%) et du stéarate de zinc (1%).
- *Le Liquide* : il est composé à 85% d'Eugénol et 15% d'huile d'olive.

1.2.2 Propriétés physico-chimiques

La manipulation des ZOE (le ratio poudre/liquide et le temps de spatulation) influence de manière non négligeable leurs propriétés mécaniques ainsi que leur étanchéité. En effet, si le ratio poudre/liquide est inférieur à celui recommandé par le fabricant (3-4), on observe une diminution de l'étanchéité marginale, une augmentation de la solubilité et une diminution de la résistance mécanique [69].

- Propriétés mécaniques : (tableau 11)

Résistance à la compression	5-25 MPa
Résistance à la traction	0,3 – 2,1 MPa
Résistance à la flexion	?

Tableau 11 : Propriétés mécaniques des ZOE

- Adhésion : Les ZOE possèdent une mauvaise adhésion à la dentine et à l'émail.
- Étanchéité : Elle dépend de différentes propriétés ainsi que de sa manipulation :
 - Leur contraction au cours de la prise est nulle,
 - Leur coefficient d'expansion thermique est de $35 \cdot 10^{-6}/^{\circ}\text{C}$, proche des tissus dentaires,
 - L'eugénol permet une action anti-bactérienne assurant une étanchéité temporaire,
 - Mauvaise adhésion à l'émail et à la dentine,
 - Solubilité et désintégration importante au contact de la salive,
 - Mauvaise résistance à l'usure.

Ils présentent une bonne étanchéité mais temporairement.

- Radio-opacité : ils ne présentent pas de radio-opacité naturellement mais cela peut être modifié par l'ajout de composés selon les fabricants.
- pH : il est neutre (6-8).

1.2.3 Propriétés biologiques

La biocompatibilité pulpo-dentinaire dépend de l'**épaisseur de dentine résiduelle** et de la concentration en **Eugénol**. En effet, l'Eugénol possède certaines propriétés anti-bactériennes, anti-inflammatoires et analgésiques sur la pulpe, s'il est en faible concentration. Au contraire en trop grande concentration, il aurait un effet cytotoxique [172]. Un rempart dentinaire entre l'obturation au ZOE et la pulpe permet de diminuer la concentration d'Eugénol diffusant à travers les tubuli jusqu'à la pulpe, c'est pourquoi les ZOE ne peuvent être utilisés lors d'un coiffage pulpaire direct [294].

Les ZOE possèdent des coefficients de conduction thermique et électrique très similaires à ceux de la dentine et de l'émail, ce qui fait d'eux de très bon isolants.

De plus, son pH neutre participe à sa biocompatibilité pulpo-dentinaire.

1.2.4 Avantages

- Biocompatibilité pulpo-dentinaire relative,
- Propriétés biologiques : anti-inflammatoire, anti-bactérien, analgésique,
- Isolants thermiques et électriques,
- Bonne étanchéité temporaire.

1.2.5 Inconvénients

- Temps de prise long,
- Cytotoxiques en contact direct avec la pulpe : contre-indiqués en coiffage direct,
- Allergène potentiel (eugénol) (*Rmq : il existe des ZOE non eugenol*),
- Adhésion très faible voire nulle aux tissus dentaires,
- Mauvaises propriétés mécaniques, mauvais vieillissement,
- Effet inhibiteur de l'eugénol sur la polymérisation des résines composites [115].

Rmq : D'après une étude de 2010, les ZOE peuvent, malgré l'effet inhibiteur de l'eugénol sur la polymérisation des résines composites, être utilisés en fond de cavité sous des résines composites avec l'utilisation d'un bonding [115]

1.2.6 Conditionnement et présentations commerciales

Afin de palier les différents inconvénients des ZOE, certaines modifications ont été apportées à leur composition (ajout de charges polymériques dans la poudre et de l'acide ortho-benzoïques dans le liquide) : c'est le développement des ZOE renforcés. Ils présentent alors de meilleures propriétés mécaniques, un temps de prise réduit ainsi qu'une meilleure adhésion et cela sans perdre les avantages des ZOE traditionnels.

Parmi les ZOE renforcés on distingue :

- les **ciments modifiés à l'acide Ortho-Ethoxy-Benzoïque** (ciments EBA) par Brauer
- et les **ciments oxyde de zinc renforcés polymères**

Les ZOE et les ZOE renforcés peuvent être classés en quatre catégories [51] (*tableau 12*) :

- *Type I* : utilisés pour des scellements provisoires
- *Type II* : utilisés pour des scellements permanents
- *Type III* : utilisés pour des restaurations provisoires
- *types IV* : utilisés en fond de cavité

	ZOE	EBA	Polymère modifié
<i>Type I</i>	TempBond (Kerr)		TempBond clear (Kerr)
<i>Type II</i>	Cavitec® (Kerr)	Super EBA™ (Bosworth®)	Fynal® (Dentsply)
<i>Type III</i>			IRM (Dentsply)
<i>Type IV</i>	Cavitec® (Kerr)		

Tableau 12 : Exemples de représentations commerciales des ZOE

Ces différents ciments peuvent être présentés sous forme de poudre/liquide (*illustration 25*) ou de pâte/pâte (*illustration 24*) à spatuler manuellement ou sous forme de capsules pré-dosées (*illustration 26*) à vibrer améliorant la manipulation et ainsi leurs propriétés [11].



Illustration 24 : TempBond de chez Kerr (image internet)



Illustration 25 : IRM à spatuler de chez Dentsply (image internet)



Illustration 26 : IRM en capsules pré-dosées de chez Dentsply (image internet)

1.3 Hydroxyde de calcium

C'est en 1920 que Hermann proposa un nouveau matériau, l'hydroxyde de calcium, dont la formule est $\text{Ca}(\text{OH})_2$.

1.3.1 Composition

L'hydroxyde de calcium est une fine poudre cristalline blanche et inodore qui provient du mélange de chaux vive (CaO) et d'eau, d'où ses appellations de chaux hydratée ou chaux éteinte [55]. Cette chaux vive est préalablement obtenue par la combustion du carbonate de calcium (CaCO_3) à 1200°C [87].

1.3.2 Propriétés physico-chimiques

- Propriétés mécaniques : très faible résistance à la compression : 10,5 MPa après 24h.
- Adhérence : l'hydroxyde de calcium n'adhère pas à la dentine.
- Étanchéité : la non adhésion de l'hydroxyde de calcium à la dentine, ses faibles capacités de scellement ainsi que sa dissolution dans le temps ne lui permettent pas d'assurer une bonne étanchéité [2]. Celle-ci pourrait être augmentée par un matériau de restauration intermédiaire tel qu'un CVI placé sur l'hydroxyde de calcium après un coffrage pulpaire [61].
- Radio-opacité : faible radio-opacité, similaire à celle de la dentine.
- PH : 12,5.

1.3.3 Propriétés biologiques

- Biocompatibilité pulpo-dentinaire :

Le pH élevé de l'hydroxyde de calcium le rend cytotoxique. Dès les premières minutes après son contact direct avec un tissu conjonctif tel que la pulpe, l'hydroxyde de calcium, de par son pH alcalin, induit une nécrose de coagulation superficielle du tissu pulpaire. Cependant, sa faible solubilité permet de limiter cette altération de surface à une épaisseur de 1,5 à 2 mm et le rend ainsi biocompatible [55]. Dans la majorité des cas, on observe une réponse inflammatoire qui restera modérée dans la région sous-jacente à cette couche de nécrose superficielle.

L'hydroxyde de calcium possède un faible coefficient de conduction thermique ce qui fait de lui un bon isolant.

- Bio-activité :

C'est le pH élevé de l'hydroxyde de calcium ainsi que sa dissociation ionique en ions hydroxyle et calcium qui lui confèrent ses propriétés bio-actives [85].

– Action antiseptique :

Le pH de l'hydroxyde de calcium lui permet de maintenir le milieu dans un état alcalin impropre à la survie de la grande majorité des bactéries.

De plus le relargage des ions hydroxyles dans un milieu alcalin va avoir une action à la fois sur la membrane cytoplasmique des bactéries, leurs protéines structurales et leur ADN mais également sur les endotoxines [179] [85].

Rmq : Cependant l'hydroxyde de calcium conservera son action antibactérienne aussi longtemps que son pH restera élevé. Ainsi cette action anti-bactérienne sera diminuée voire anéantie suite à la diffusion des ions Ca^{2+} , OH^- et à l'action des systèmes tampons [57].

– Action anti-inflammatoire :

L'hydroxyde de calcium permet une alcalinisation du milieu qui s'oppose à l'acidose inflammatoire par phénomène tampon. En outre, les ions calciums favorisent l'action du complément impliqué pendant la réaction immunologique [282].

– *Action hémostatique :*

Les propriétés hémostatiques de l'hydroxyde de calcium sont dues à la présence du calcium qui est un facteur de la coagulation sanguine [55].

– *Elaboration de tissus calcifiés :*

D'après Schröder, c'est cette couche nécrotique superficielle, produite par le traumatisme chimique lors du contact direct avec l'hydroxyde de calcium, qui stimule le tissu pulpaire sous-jacent à se défendre en initiant une réponse inflammatoire et en formant un pont dentinaire par la migration de cellules pulpaires jusqu'à cette zone puis par leur différenciation en odontoblast-like qui commencent à élaborer de la matrice [283] [86].

Le pH élevé combiné à l'abondance d'ions hydroxyle et calcium permettent l'activation d'enzymes telles que la phosphatase alcaline, la pyrophosphatase et l'ATPase, favorisant la minéralisation [91] [84] ainsi que l'activation du système du complément [282]. De plus ce pH élevé permet de maintenir le milieu dans un état alcalin, permettant le processus de réparation et de guérison [86].

La formation d'un pont dentinaire par application d'hydroxyde de calcium est observable après 3 mois mais il est alors irrégulier et d'une épaisseur maximale de 0,02mm [2]. Ce n'est que plus tardivement que la structure de ce néo-pont dentinaire deviendra plus régulière [104] et il sera constitué, de la périphérie vers le centre [55]:

- d'une couche de fibrodentine atubulaire et compacte,
- puis d'une zone polymorphe d'ortho- et de fibrodentine,
- enfin d'une couche dentinaire structurée avec tubuli, prolongements odontoblastiques, prédentine et odontoblastes.

L'hydroxyde de calcium ne possède donc pas une réelle capacité bio-inductrice mais c'est son caractère irritant vis-à-vis de la pulpe qui génère une réaction de défense et la création de ce pont dentinaire.

Cependant ce pont dentinaire présente des défauts en tunnel qui, en plus du manque d'adhésion du biomatériau à la dentine, représentent des portes d'entrée pour les micro-organismes [61].

1.3.4 *Avantages*

- Peu onéreux,
- Simple d'utilisation , temps de prise de 2 à 5 minutes,
- Induction de la formation d'un pont dentinaire,
- Biocompatible,
- Bioactif : antiseptique, anti-hémorragique, anti-inflammatoire.

1.3.5 *Inconvénients*

- Pas d'adhésion à la dentine,
 - Faibles propriétés mécaniques,
 - pH élevé qui peut entraîner des calcifications intra-pulpaires et un vieillissement prématuré de la pulpe,
 - Risque d'inflammation pulpaire chronique avec nécrose à bas bruit,
 - Risque d'apparition de résorptions internes,
 - Risque de fracture radiculaire (modification de la dureté de la dentine),
 - Radio-opacité similaire à celle de la dentine, ce qui le rend difficile à distinguer sur une radiographie [55],
 - Formation d'un pont dentinaire poreux
 - Manque d'étanchéité
 - Dissolution dans le temps
- } infiltration bactérienne secondaire.
[69] [172] [246]

1.3.6 Conditionnement et présentations commerciales

L'Hydroxyde de calcium peut être utilisé sous forme de préparations magistrale ou commerciale. Le conditionnement est important à prendre en considération selon la situation clinique car les propriétés du matériau en dépendront : en effet, plus sa viscosité est faible plus la dissociation ionique est importante [87].

- *Préparation magistrale* : Le praticien mélange extemporanément la poudre d'hydroxyde de calcium à un liquide, qui peut être de l'eau distillée ou du sérum physiologique, jusqu'à l'obtention de la consistance recherchée. C'est sous cette forme que les propriétés antibactérienne et dentinogénétique seront les plus fortes car la dissociation ionique y est très importante.

L'association d'anesthésiques, de vasoconstricteurs, d'antiseptiques, d'anti-inflammatoires ou de radio-opacifiants a été préconisée par certains auteurs [55].

- *Préparations commerciales* : Elles peuvent se présenter sous forme de deux pâtes à mélanger ou de préparations déjà mélangées et conditionnées en seringues, tubes ou carpules. Le vecteur qui est associé à l'hydroxyde de calcium conditionne la vitesse de dissociation ionique et ainsi les différentes propriétés du matériau (solubilisation, résorption, propriétés antibactérienne et dentinogénétique ...).

Les différentes préparations commerciales peuvent ainsi être différenciées selon les trois principaux types de vecteurs utilisés (tableau 13) [86] [87] :

Vecteur	Composition	Libération ionique	Utilisation	Exemples
Aqueux	Eau, serum physiologique, anesthésie ±vasoconstricteur	Forte et rapide	Traitements avec libération rapide dès le début	Calxyl® (illustration27) Pulpdent®
Visqueux	Glycérine, polyéthylène, glycol	Lente et graduelle dans le temps	Techniques d'apexification	Calen®
Huileux	Huile d'olive, silicone	Très lente et prolongée dans le temps	Rarement utilisés	Vitapex®

Tableau 13 : Principaux types de vecteurs utilisés pour les préparations commerciales d'hydroxyde de calcium

Les préparations commerciales d'hydroxyde de calcium destinées au coiffage pulpaire contiennent un durcisseur permettant une prise plus rapide : Dycal® (Dentsply) (illustration 28), Life® (Kerr).



Illustration 27 : Dycal®, Dentsply
(image internet)



Illustration 28 : Calxyl®, Otto & Co
(image internet)

1.4 Mineral Trioxide Aggregate [MTA]

Développé dans le début des années 1990 par Torabinejad, le MTA est un matériau dérivé du ciment de Portland qui est, lui, utilisé dans le bâtiment.

1.4.1 *Composition*

Le MTA est un ciment silicate de calcium ; ses principaux composants étant du sel tricalcique de silice et d'alumine, de l'oxyde de calcium ainsi que de l'oxyde de silicium [245]. Outre ces composants de base, le MTA contient certains oxydes minéraux ainsi que de l'oxyde de bismuth qui permet d'augmenter sa radio-opacité.

Cette poudre sera à mélanger avec de l'eau distillée dans les proportions 3:1 (P/L). C'est l'hydratation des fines particules hydrophiles de la poudre qui induit la formation d'un gel colloïdal qui durcit en à peu près 2h45 [275]. Le choix du liquide pour le mélange peut avoir un effet sur le temps de prise ainsi que la force de compression [142].

1.4.2 *Propriétés physico-chimiques*

- Propriétés mécaniques : La résistance à la compression du MTA après 24 heures est de 40MPa, ce qui est faible. Cependant elle atteindrait 67MPa après 21 jours d'après Torabinejad et al. Cette augmentation de la résistance à la compression dans le temps nécessite néanmoins la présence d'humidité [275].

- Solubilité : Une fois la prise finale du matériau réalisée, celui-ci ne semble plus du tout être soluble [245].

- Adhésion et Etanchéité : Le MTA présente une très bonne capacité de scellement et d'adaptation marginale (absence de « puits » entre le MTA et les murs dentinaires l'entourant) [276] [25]. Son adhésion aux tissus durs de la dent est excellente et de plus il est non résorbable ce qui lui assure un excellent pouvoir d'étanchéité [245] [209] [278].

Il semblerait que ces propriétés adhésives soient augmentées lorsque la couche de boue dentinaire est conservée, favorisant la formation d'une couche interfaciale entre la dentine et le ciment silicate de calcium. Ainsi aucune préparation des murs dentinaires ne serait nécessaire au préalable [82]. La présence d'humidité ou de sang ne semble pas perturber l'étanchéité du MTA lors de sa prise [272], au contraire la présence d'humidité est même nécessaire pour la prise du matériau c'est pourquoi il est recommandé de placer une boulette de coton humide à son contact en inter-séance pour assurer la prise [224]. Ces propriétés seraient liées au caractère hydrophile du matériau et à l'absence de rétraction de prise.

- Radio-opacité : Elle correspond à celle d'une plaque d'aluminium d'une épaisseur de 6,4 mm, donc largement supérieure à celle de la dentine (0,7mm) [245].

- pH : Le pH initial du MTA est de 11, mais il augmente graduellement jusqu'à 12,5 pendant les 3 premières heures [245] [44] [275].

1.4.3 *Propriétés biologiques*

- Biocompatibilité :

Le MTA présente une cytotoxicité minimale, inférieure à celle de l'amalgame, du super-EBA ou même de l'IRM [274] [275] [137]. Cependant il reste cytotoxique pour les macrophages et fibroblastes [44].

Il induit l'adhérence et la croissance cellulaire à son contact [271], augmente la synthèse d'IL-6 et IL-8 par les cellules osseuses (cytokines possédant un rôle important dans la réaction inflammatoire) mais également de la phosphatase alcaline et de l'ostéocalcine, ce qui atteste non seulement de sa biocompatibilité mais aussi de sa capacité à promouvoir la guérison par la stimulation du renouvellement osseux [176]. Des essais *in vivo* ont permis de démontrer, sur le plan histologique, des néoformations de ciment qui recouvrent aussi bien la dentine que le MTA placé en tant que matériau d'obturation à rétro et cela sans aucune interruption [245].

- Bio-activité :

- *Réparation pulpaire et élaboration de tissus calcifiés* :

Différentes études ont montré la formation complète d'un pont dentinaire suite à une technique de coiffage pulpaire direct avec une incidence ainsi qu'une qualité largement supérieures à celles du pont dentinaire formé par l'hydroxyde de calcium et cela sans signe d'inflammation [10] [284] [159].

Après le contact initial du MTA avec une pulpe ayant subi un coiffage direct, une couche superficielle de structure cristalline se forme à la surface pulpaire exposée. Le MTA favorise par la suite la formation d'une couche de cellules odontoblast-like réparties le long de cette structure cristalline et cela grâce à la régulation à la hausse de l'expression de facteurs de transcription et de gènes odontoblastiques (tels que l'ostéocalcine ou la sialoprotéine dentinaire). S'en suit environ trois semaines plus tard l'initiation de la dentinogenèse réparatrice avec la formation complète d'un pont dentinaire [284].

Ce pont dentinaire est constitué de la périphérie vers le centre [17] :

- d'une couche de MTA en contact direct avec le tissu dur nouvellement formé,
- d'un pont de dentin-like avec des tubuli dentinaires irréguliers,
- d'une couche de pré dentine plus épaisse que la normale et rapidement minéralisée.

D'autres facteurs tels que sa haute alcalinité, son fort pouvoir de scellement ainsi que sa biocompatibilité participent à cette capacité d'initiation à la formation des tissus durs [7].

- *Action anti-bactérienne* :

Le MTA possède une action anti-bactérienne contre certaines bactéries anaérobies facultatives. Seulement il ne semble posséder aucun effet contre les bactéries anaérobies strictes qui sont pourtant majoritairement présentes au sein des systèmes canaux infectés. Cette action anti-bactérienne serait due à son pH alcalin et/ou au relargage de substances diffuses dans le milieu de croissance [92] [273].

- *Action anti-inflammatoire* :

Différentes études in vivo semblent démontrer que le MTA engendre moins d'inflammation pulpaire que l'hydroxyde de calcium lors d'un coiffage pulpaire direct [2] [187] [44].

De plus, une étude in vivo menée par Silva et coll en 2008 sur des souris de laboratoire, suggère un effet anti-inflammatoire du MTA qui serait expliqué par une diminution de l'expression de certaines cytokines pro-inflammatoires (CCL-5, IL-1 α et INF- γ) [254].

Enfin, d'après une étude de 2007, le MTA n'affecte pas l'activité phagocytaire ni la capacité des macrophages à éliminer les micro-organismes [218].

1.4.4 *Avantages*

- Biocompatible
- Bioactif : anti-inflammatoire, anti-bactérien ... ,
- Induction de la formation d'un pont dentinaire complet,
- Bonne étanchéité et bonne adhésion aux tissus dentaires,
- Radio-opaque,
- Bonne tolérance à la présence d'humidité et/ou de sang.

1.4.5 *Inconvénients*

- Temps de prise long (2-3h),
- Manipulation difficile,
- Onéreux,
- Dyschromies secondaires [286],
- Contre-indiqué pour des restaurations soumises à des forces occlusales [245].

1.4.6 Conditionnement et présentations commerciales

Le MTA peut être conditionné en capsules pré-dosées qui permettent un mélange parfaitement homogène ou en sachets de poudre d'un gramme à mélanger à de l'eau distillée.

Afin de pallier aux principaux inconvénients que présente le MTA ProRoot®, différentes formes ont été mises sur le marché :

- Considération esthétique avec la commercialisation en 2002 du MTA blanc qui permet de limiter des problèmes de dyschromies secondaires. La principale différence entre les MTA gris et blanc repose sur la concentration de Al_2O_3 , MgO et surtout de FeO , ainsi que sur de plus fines particules [18] [224]. Il existe sur le marché : le Pro-Root WMTA de chez Dentsply (*illustration 30*), le White MTA Angelus de chez DentalDCP (*illustration 29*).



Illustration 30 : Pro-Root WMTA® de Dentsply (image internet)

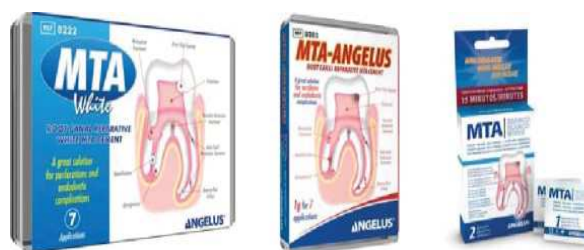


Illustration 29 : MTA gris et blanc Angelus de DentalDCP (image internet)

- Diminution du temps de prise grâce à l'adjonction de carbonate de calcium ($CaCO_3$) par Microméga avec le MM-MTA® (*illustration 31*) avec un temps de prise d'environ 20 minutes. Cependant cette amélioration du temps de prise est contrebalancée par quelques modifications des propriétés du matériau.



Illustration 31 : MM-MTA® de MicroMéga (image internet)

1.5 Biodentine®

C'est en 2009-2010 que le département de recherche et de développement (R&D) de la société Septodont présente un nouveau matériau de substitut dentinaire à base de silicate de calcium : Biodentine® [248].

1.5.1 Composition

Tout comme le MTA, il est constitué du principal composant du ciment de Portland : le silicate tricalcique (*tableau 14*). Cependant, afin d'obtenir les meilleures propriétés mécaniques possibles, chaque étape de la formulation du matériau est contrôlée, à commencer par la pureté des matériaux bruts. Cela permet d'éliminer les composés aluminates et autres impuretés responsables des faibles propriétés mécaniques du ciment de Portland : c'est « l'Active Biosilicate Technology » [248].

P o u d r e	Silicate tricalcique	matériau principal	L i q u i d e	Eau	
	Silicate dicalcique	matériau secondaire		Chlorure de calcium	accélérateur
	Carbonate de calcium	matériau de remplissage		Polymère hydrosoluble	Agent réducteur d'eau
	Oxyde de fer	traces			
	Oxyde de zirconium	Radio-opacifiant			

Tableau 14 : Les différents composants de la Biodentine® ainsi que leurs fonctions

C'est l'interaction du silicate de calcium avec l'eau qui mène à la prise et au durcissement du ciment. En effet lors de l'hydratation du trisilicate de calcium se forme un gel de silicate de calcium hydraté accompagné d'hydroxyde de calcium. Habituellement le temps de prise des matériaux silicates de calcium est de quelques heures. Celui-ci a été largement réduit en modifiant la taille des particules, en augmentant le ratio poudre/liquide et enfin en ajoutant du chlorure de calcium. Le temps de prise de Biodentine® est de 9-12 minutes [248].

1.5.2 Propriétés physico-chimiques

- **Propriétés mécaniques** : La résistance à la compression de Biodentine® augmente avec le temps jusqu'à devenir très similaire à celle de la dentine (297MPa) (tableau 15). Ces propriétés mécaniques permettent à la Biodentine® d'être utilisée en restauration temporaire postérieure pendant 6 mois avant d'être recouverte par une résine composite [144].

Résistance à la compression	240 MPa (à 24h) - 300 MPa (à 1 mois)
Résistance à la traction	?
Résistance à la flexion	34 MPa

Tableau 15: Propriétés mécaniques de Biodentine®

- **Micro-dureté ou dureté Vickers** : Elle correspond à la résistance à une déformation plastique de la surface d'un matériau, induite par une indentation ou une pénétration. La micro-dureté de Biodentine® est comparable à celle de la dentine [248] (tableau 16).

Biodentine®	51 HVN (à 2h) – 69 HVN (à 1 mois)
Dentine	60-90 HVN

Tableau 16 : Micro-dureté de la dentine et de Biodentine®

- **Solubilité** : Biodentine® n'est pas soluble dans les fluides biologiques. Cela serait dû au dépôt d'une substance de type hydroxyapatite sur la surface du matériau lorsque celui-ci est placé au contact de fluides tissulaires [108].

- **Adhésion et étanchéité**: Biodentine® présente d'excellentes capacités d'adhésion au tissu dentinaire grâce à un ancrage micro-mécanique par formation de cristaux de silicate de calcium hydraté dans les tubuli-dentaires dont la cohésion augmente avec le temps [145] et cela sans préparation des murs dentinaires au préalable. En effet le contact de la Biodentine® avec la dentine résulte sur la formation de structures de type « tag-like » (illustration 32) le long d'une couche interfaciale appelée « zone d'infiltration minérale » qui correspondrait à une zone d'interaction avec formation de cristaux d'hydroxyapatite entre la Biodentine® et la dentine, assurant une excellente adhésion [19] [43]. Le fait de conserver la couche de boue dentinaire semble important pour la formation de cette couche interfaciale et pourrait être impliquée dans l'interaction minérale entre la Biodentine® et la dentine [82]. Son retrait diminuerait significativement la force de liaison entre la dentine et la Biodentine®. L'interaction entre les ions phosphates de la salive et les ciments silicate de calcium peut également mener à la formation de dépôts d'apatite augmentant d'autant plus les capacités de scellement [146].

La contamination par le sang ne semble pas avoir d'effet sur la force d'adhésion quel que soit le temps de mise en contact [4] [167].

L'adhésion de la Biodentine® aux résines composites est bonne ce qui permet d'assurer la continuité entre les deux matériaux [43].

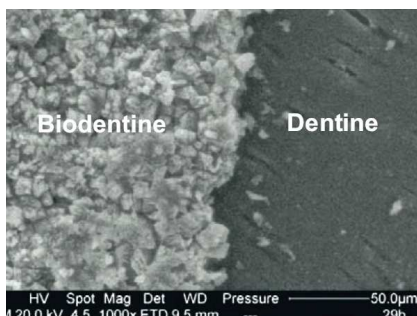


Illustration 33 : Image au microscope électronique de l'Interface entre dentine et Biodentine® [248]

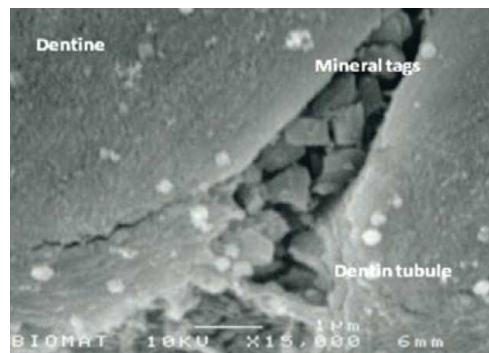


Illustration 32 : Image au microscope électronique des Tag-like au niveau des tubuli dentinaires [248]

- **Porosité** : La porosité d'un matériau a un impact considérable sur d'autres propriétés telles que l'absorption, la perméabilité, la résistance et la densité. C'est donc un critère important qui détermine le degré d'infiltration. La porosité des ciments silicates de calcium est inversement proportionnelle à sa dureté : plus le matériau est poreux moins il est « dur ». La porosité de la Biodentine® est inférieure à celle du ProRoot MTA et du CVI. De plus elle continue d'évoluer dans le temps même après sa prise finale [248] [167].

Rmq : Un excès d'eau lors du mélange augmentera la porosité du matériau. Tout contact avec l'eau pendant la prise initiale est donc à éviter [248].

- **Étanchéité** : Au niveau de l'interface entre Biodentine® et la dentine naturelle, le contact est direct, intime et sans lacune (*illustration 33*). S'il y a une fissure elle se fait au sein de la Biodentine® et non à l'interface avec la dentine naturelle [248]. L'interface développée entre Biodentine® et les surfaces dentaires (émail, dentine) est donc très résistante face aux micro-fuites, assurant une excellente étanchéité aux restaurations. Cette étanchéité est renforcée par la faible porosité et l'intégrité marginale de la Biodentine®. De plus sa texture lui permet de s'étaler correctement sur la surface de la dentine grâce à la nanostructure du silicate de calcium hydraté, améliorant une fois de plus sa capacité de scellement [146]. Enfin une mince expansion du ciment contribue à une meilleure adaptation et ainsi à une meilleure étanchéité limitant les micro-infiltrations et échecs de traitements.

- **Radio-opacité** : équivalente à celle d'une couche d'aluminium de 3,5 mm d'épaisseur. Grâce à l'adjonction de l'oxyde de zirconium [248], cette radio-opacité est proche de celle de la dentine, ce qui est un inconvénient majeur.

- **PH** : 12,6.

1.5.3 Propriétés biologiques

- **Biocompatibilité** :

D'après différentes études menées *in vitro* sur des fibroblastes pulpaire et *in vivo* chez le rat ou le porc, Biodentine® ne présente aucune cytotoxicité mais au contraire favorise l'adhésion et la croissance cellulaire [253] [319]. Biodentine® a subi différents tests évaluant son éventuel caractère mutagène, sa sensibilisation, son effet irritant au niveau cutané ou oculaire. Tous ont conclu à une excellente compatibilité du matériau [248].

Des études *in vivo* en sub-cutané chez le rat menées par Mori et al. en 2014 ont permis de démontrer que Biodentine® entraîne une réponse inflammatoire initiale rapidement résolue puis une « acceptation biocompatible » du tissu à son contact après deux semaines [180].

- **Bio-activité** :

- *Propriétés antimicrobiennes et anti-bactériennes* : Tout comme le MTA, l'hydratation de Biodentine® résulte sur la formation de silicate de calcium hydraté et d'hydroxyde de calcium. En présence d'humidité cet hydroxyde de calcium se dissocie en ions OH⁻, responsables de l'accroissement de l'alcalinité et de l'activité anti-bactérienne, et en ions Ca²⁺ qui promeuvent la bioactivité de matériau et la formation d'une couche d'apatite. C'est la haute alcalinité qui pourrait induire la dénaturation du collagène dentinaire, facilitant la pénétration des ions Ca²⁺ et l'échange minéral établissant la « zone d'infiltration minérale » à l'interface entre la Biodentine® et la dentine [310]. C'est donc le pH alcalin de Biodentine® obtenu après son hydratation ainsi que le relargage d'hydroxyde de calcium qui lui confèrent ces propriétés anti-microbiennes et bactériennes [92].

- *Minéralisation et formation complète d'un pont dentinaire* [208]: Des études *in vitro* avec coiffage direct de dents humaines extraites ont permis de démontrer la préservation de la pulpe après 28 jours en présence de Biodentine®, mais aussi la modification du tissu pulpaire près de la zone de coiffage avec la néoformation de dentine de réparation comparable à celle obtenue avec du MTA. La Biodentine® est donc capable de stimuler l'initiation et le développement de la minéralisation [248].

Des études *in vivo* reproduisant un coiffage indirect sur des molaires maxillaires chez le rat avec de la Biodentine® par Goldberg en 2009 [101] et un coiffage direct ou une pulpotomie chez le porc par Shayegan en 2009 [250] ont démontré que la Biodentine® stimule la formation de dentine réactionnelle mais qu'elle permet également l'arrêt de ce processus une fois que suffisamment de barrière dentinaire a été formée [248].

– *Angiogenèse* :

Une étude *in vitro* sur des fibroblastes pulpaire endommagés imitant les situations *in vivo* où une pulpe endommagée nécessiterait un coiffage direct, a permis de démontrer que la Biodentine® stimule la sécrétion par les fibroblastes pulpaire de facteurs de croissance angiogénétiques tels que TGF-β1, VEGF et FGF-2 qui ont un rôle dans le recrutement de progéniteurs cellulaires, la différenciation cellulaire et la minéralisation. Cette sécrétion va ainsi induire la différenciation des cellules progénitrices en odontoblast-like qui vont pouvoir sécréter la dentine réparatrice et former des zones de minéralisation. Elle est donc capable de stimuler l'angiogenèse pour aider la guérison des fibroblastes [154] [248].

La Biodentine® affecte favorablement la réparation lorsque le matériau est placé en contact direct avec la pulpe, en favorisant la prolifération, la migration et l'adhésion des cellules souches pulpaire humaines [164].

La Biodentine® entraîne la cicatrisation osseuse, cémentaire, desmodontale et dentinaire [60]. Cela confirme sa biocompatibilité et sa bioactivité.

1.5.4 *Avantages*

- Temps de prise rapide permettant une reconstitution coronaire dans la séance,
- Biocompatible,
- Bioactif,
- Bonnes propriétés mécaniques,
- Manipulation aisée, ne nécessite pas l'utilisation de conditionneur au préalable,
- Excellente étanchéité, bonne adhésion aux tissus dentaires,
- Radio-opacité médiocre (semblable à celle de la dentine),
- Stabilité de couleur : utilisable en secteur esthétique antérieur sous un matériau de restauration photopolymérisable [286].

1.5.5 *Inconvénients*

- Onéreux,
- Faible résistance à l'usure : six mois après sa mise en place on observe une dégradation de l'anatomie et des contacts inter-proximaux et marginaux. Une partie superficielle de Biodentine® doit donc être déposée après 6 mois maximum et recouverte par un CVI, CVI Mar, une résine composite ou un amalgame afin d'être conservée comme substitut dentinaire [144].

1.5.6 *Conditionnement et présentations commerciales*

Biodentine® est commercialisée par les sociétés Septodont (*illustration 34*) et Zizine. Le matériau se présente sous la forme d'une capsule contenant la poudre associée à une monodose de liquide contenue dans une ampoule. Après insertion de la monodose de liquide dans la capsule, il faut faire vibrer celle-ci à l'aide d'un vibreur tridimensionnel pendant 30 secondes.



Illustration 34 : Conditionnement de Biodentine® par la société Septodont.
(image internet)

2 TRAITEMENTS INDIRECTS DE PRÉSERVATION DE LA VITALITÉ PULPAIRE

2.1 Principes et objectifs

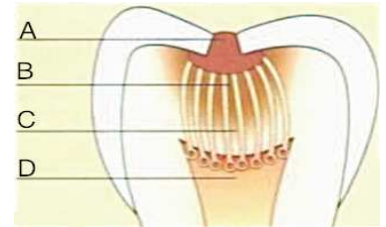
Même sans exposition pulpaire directe, la présence d'une atteinte carieuse profonde peut entraîner des complications pulpaires par prolifération bactérienne à travers les tubuli dentinaires. Afin de protéger la pulpe et de préserver sa vitalité, un matériau protecteur est placé sur une fine couche de dentine résiduelle après avoir supprimé l'agent agresseur.

Le principe de ces techniques repose sur une éviction carieuse « conservatrice » permettant au maximum d'éviter une exposition pulpaire lors du curetage. Seule la dentine infectée est éliminée, alors que la dentine affectée est préservée dans le but d'être reminéralisée.

Rmq : on détermine schématiquement deux couches au niveau de la lésion carieuse : (illustration 35)

- La couche externe dite infectée : molle, contaminée et qui présente une dénaturation irréversible de la dentine.

- La couche interne dite affectée : molle et peu ou pas contaminée, où tous les phénomènes de dénaturation sont réversibles. Elle est donc conservable puisque susceptible d'être reminéralisable.



*Illustration 35 : Schéma d'une lésion carieuse active [30]
A: Dentine infectée, B: Dentine affectée, C: Dentine saine, D: Pulpe*

Cette procédure permet donc à la dent d'utiliser les mécanismes protecteurs naturels de la pulpe contre les caries : la dentine affectée pourra se reminéraliser et durcir, alors que les odontoblastes formeront de la dentine réparatrice : c'est la formation d'un pont dentinaire protégeant la pulpe d'agressions additionnelles [30].

Les objectifs de ces techniques sont :

- la suppression de l'agression,
- la suppression de l'inflammation pulpaire,
- la reminéralisation de la dentine affectée,
- la création de dentine secondaire avec formation d'un pont dentinaire,
- le scellement cavitaire qui diminue le risque de nouvelle prolifération bactérienne.

On décrira ici deux techniques : le coiffage pulpaire indirect et la technique « step-wise excavation » dont la principale différence repose sur le type de curetage effectué.

2.2 Indications et contre-indications

2.2.1 Indications

Les techniques indirectes de préservation de la vitalité pulpaire sont indiquées lors d'une atteinte carieuse profonde de la dentine sans atteinte pulpaire irréversible, avec une dent plus ou moins symptomatique, ne présentant pas de signe clinique de dégénération pulpaire ou de lésion péri-apicale. Selon la classification de Baume, cela concerne les catégories I et II.

2.2.2 Contre-indications

2.2.2.1 Générales

Ces techniques ne concernent pas l'effraction pulpaire ni le risque de bactériémie. Il n'y a donc pas de contre-indication relative à une éventuelle pathologie que pourrait présenter le patient si ce n'est une contre-indication à l'anesthésie locale.

2.2.2.2 Locales

- Pulpite irréversible,
- Catégories III et IV de Baume,
- Exposition pulpaire,
- Délabrement coronaire trop important, nécessitant une restauration avec ancrage radiculaire.

2.3 Techniques

2.3.1 Coiffage pulpaire indirect

2.3.1.1 Définition

Le coiffage pulpaire indirect, proposé par Eidelmann et al en 1965 [204], est une procédure par laquelle une pulpe dont l'exposition pulpaire est prévisible est recouverte ou « coiffée » par un matériau de protection pulpo-dentinaire protégeant la pulpe d'agressions additionnelles et permettant sa guérison et réparation. Cette procédure est dite indirecte car le matériau de protection est placé sur une fine couche de dentine résiduelle qui, si elle était retirée, exposerait la pulpe dentaire [14] (*illustrations 36 et 37*).

2.3.1.2 Matériaux

Différents matériaux peuvent être utilisés lors d'un coiffage indirect : IRM, CVI, Hydroxyde de calcium, MTA ou Biodentine®. Selon leurs propriétés mécaniques et leur capacité de scellement, ils pourront être recouverts d'une obturation provisoire ou placés en couche unique en utilisation directe sous les charges occlusales, de façon provisoire ou permanente. Le protocole peut donc être réalisé en une ou deux séances, au choix du praticien qui décide ou non d'effectuer une ré-intervention après une période de temporisation.

2.3.1.3 Protocole

Le protocole du coiffage pulpaire indirect est résumé dans le tableau suivant (*tableau 17*) :

1ère Séance		
<i>Radiographie</i> rétro-alvéolaire pré-opératoire		
<i>Anesthésie</i>		
Pose du <i>champ opératoire</i> : digue		
<i>Curetage carieux</i> :		
- Parois latérales de la lésion : élimination des dentines infectée et affectée		
- Curetage précautionneux en juxta-pulpaire : élimination uniquement de la dentine infectée.		
<i>Scellement de la cavité</i> : Plusieurs possibilités se présentent au praticien :		
Hydroxyde de calcium, CVI, MTA ou IRM en protection pulpo-dentinaire (2-3 mm d'épaisseur) + obturation provisoire (CVIMAR)	CVIMAR ou Biodentine® à la fois en protection pulpo-dentinaire et directement utilisés sous les charges occlusales en obturation provisoire	Hydroxyde de calcium, CVI, CVIMAR, MTA ou IRM en protection pulpo-dentinaire + obturation permanente étanche (résine composite ou amalgame)
Temporisation Au moins 4 semaines, jusqu'à 6mois avec Biodentine®		
2ème Séance		
<i>Radiographie</i> RA de contrôle (formation d'un pont dentinaire ?)		
<i>Dépose</i> de l'obturation provisoire +/- Dépose du matériau de protection pulpo-dentinaire (Attention au risque d'effraction pulpaire)	<i>Dépose</i> d'une couche superficielle de l'obturation ou dépose complète de l'obturation (Attention au risque d'effraction pulpaire)	
<i>Obturation permanente étanche</i> (résine composite ou amalgame)		
Suivi post-opératoire minutieux (à 6 semaines, 3 mois, 6 mois ...)		

Tableau 17 : Protocole du coiffage pulpaire indirect

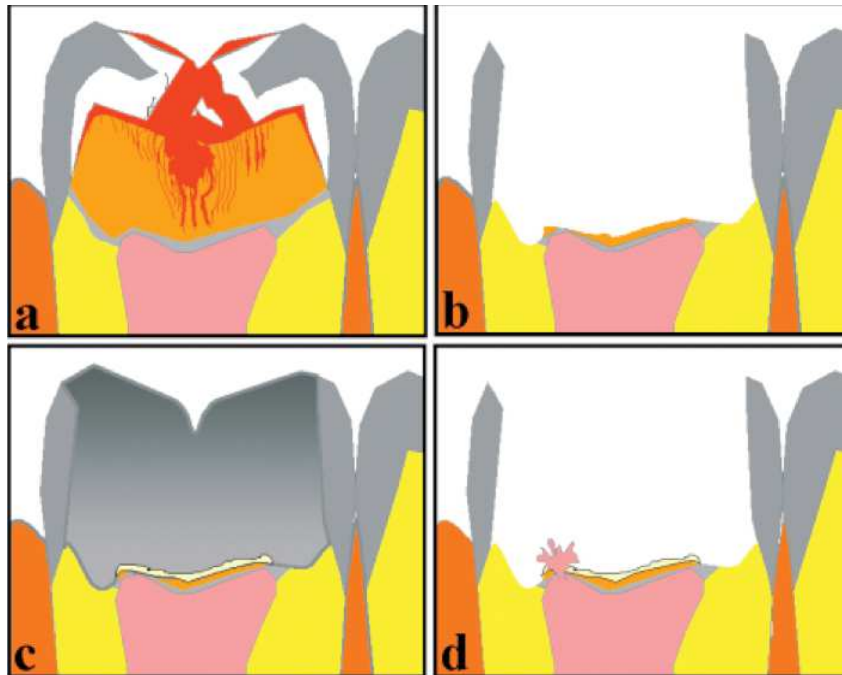


Illustration 36 : Diagramme montrant la procédure de coiffage pulpaire indirect [33]
 a. Lésion carieuse profonde avant traitement.
 b. Dentine affectée résiduelle en juxta-pulpaire après curetage.
 c. Restauration coronaire permanente.
 d. Risque potentiel d'exposition pulpaire.

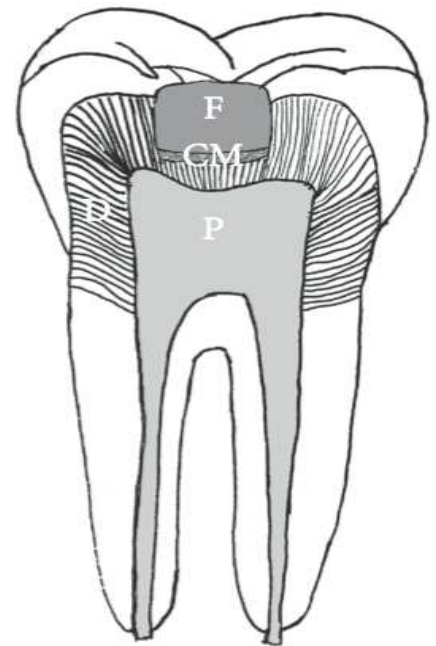


Illustration 37 : Schéma d'un coiffage pulpaire indirect [314]

D: Dentine, P: Pulpe, F: Obturation,
 CM: Matériau de coiffage

2.3.2 Stewise excavation

2.3.2.1 Définition

Aussi appelée « éviction raisonnée », la « stepwise excavation » est une thérapeutique fondée sur l'éviction partielle de la dentine infectée afin d'éviter une exposition pulpaire. Elle a été envisagée par Magnusson et Sundell dès 1977 mais c'est par Lars Bjørndal qu'elle a été la plus largement décrite [105]. Elle repose sur l'idée que l'activité des lésions carieuses peut être modifiée grâce à la modification de leur dynamique. En effet des études microbiologiques et cliniques ont montré qu'il est possible de diminuer le nombre de bactéries et d'arrêter le processus carieux pendant un intervalle de traitement. La dentine déminéralisée jaunâtre, molle et active devient une dentine déminéralisée plus sombre, plus dure et plus sèche, correspondant à une lésion à progression lente (*illustration 38*) [34]. Ainsi ce contrôle de la progression carieuse permet d'induire des mécanismes de défense physiologiques au niveau du complexe pulpo-dentinaire avec la formation de dentine tertiaire. Cette dentine nouvellement formée permet d'éviter une exposition pulpaire lors d'une nouvelle intervention où l'intégralité de la dentine infectée pourra alors être éliminée. Il existe une alternative dans laquelle on ne procède pas à cette ré-intervention au niveau de la lésion carieuse : c'est la **méthode d'éviction partielle** décrite depuis 1999 par Ribeiro [219]. Le matériau apposé en fond de cavité sera laissé en place sous une obturation définitive.

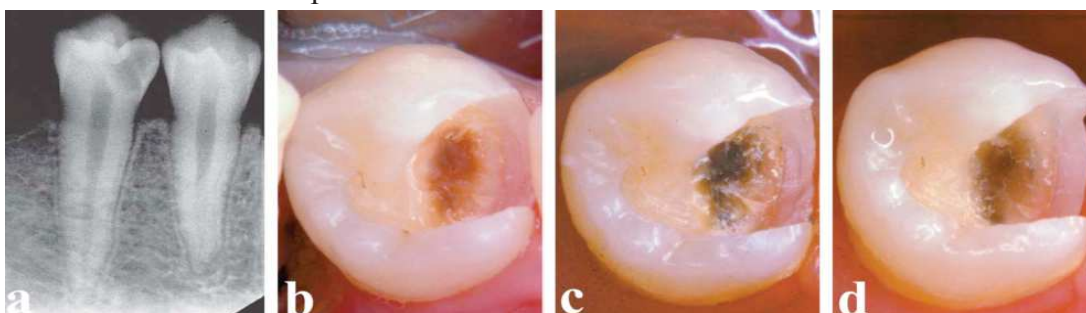


Illustration 38 : Evolution du processus carieux sur une prémolaire mandibulaire cariée lors d'une thérapeutique Stepwise excavation [33]

a. Radio rétro-alvéolaire d'une lésion profonde sur une prémolaire mandibulaire.
 b. Photographie de la lésion après la première étape de curetage. Une couche de dentine infectée jaunâtre est conservée.
 c. Photographie de la lésion après un intervalle de traitement de 6 mois et la dépose du matériau de coiffage ainsi que de l'obturation provisoire. La dentine cariée qui avait été conservée montre maintenant des signes de lésion à progression lente.
 d. Photographie de la cavité après le curetage final.

2.3.2.2 Matériaux

Les matériaux pouvant être utilisés en protection pulpo-dentinaire lors d'une procédure de stepwise excavation sont l'hydroxyde de calcium, le CVI, l'IRM, le MTA voire la Biodentine®.

2.3.2.3 Protocole

Le protocole de la stepwise excavation est résumé dans le tableau ci-dessous (tableau 18).




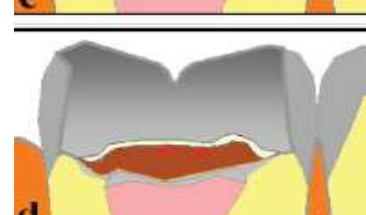

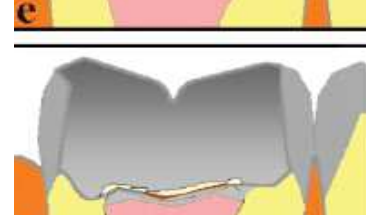
<p>1ère séance (a. b. c.)</p> <p><i>Evaluation de la vitalité pulpaire</i></p> <p><i>Radiographie RA</i></p> <p>+/- <i>Anesthésie</i></p> <p><i>Éviction carieuse :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - de toute la dentine infectée en périphérie pour permettre une étanchéité parfaite de l'obturation provisoire - éviction très limitée de la dentine infectée en juxta-pulpaire <p><i>Scellement provisoire de la cavité :</i></p> <p>Mise en place du matériau de protection pulpo-dentinaire + obturation provisoire étanche</p>	
<p>Temporisation (d.) : période de 4 à 6 mois pendant laquelle la lésion carieuse s'inactive. La dent ne doit présenter aucune douleur spontanée.</p>	
<p>2ème séance (e. f.)</p> <p><i>Evaluation de la vitalité pulpaire</i></p> <p><i>Radiographie RA</i></p> <p>+/- <i>Anesthésie</i></p> <p><i>Dépose de l'obturation temporaire et du matériau de protection pulpo-dentinaire</i></p> <p><i>Contrôle clinique de la réaction de la dent suite au traitement</i></p> <p><i>Éviction carieuse finale</i> du reste de dentine infectée</p> <p><i>Scellement permanent de la cavité :</i></p> <p>Mise en place du matériau de protection pulpo-dentinaire + obturation permanente étanche (résine composite)</p>	
<p>Suivi post-opératoire minutieux à 6 semaines, 3 mois, 6 mois [204]</p>	
	
	

Tableau 18 : Protocole de la technique de stepwise excavation

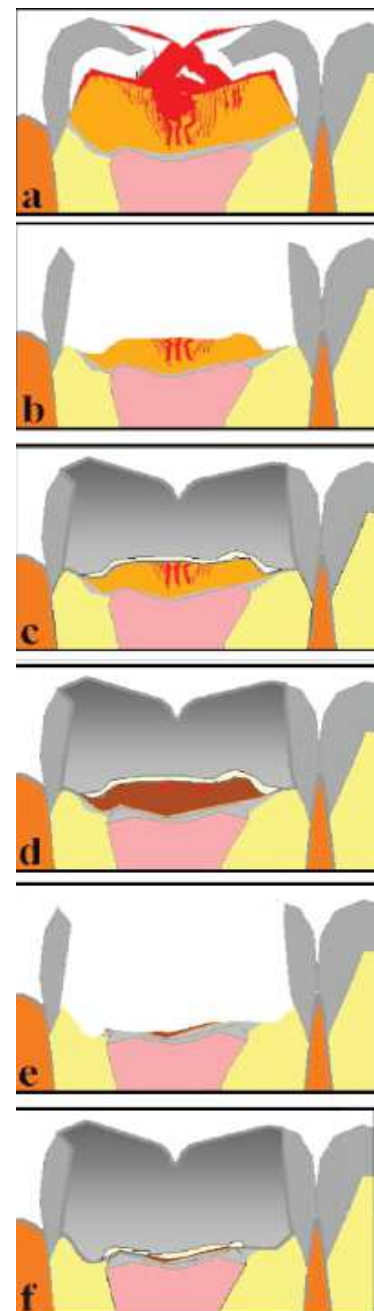


Illustration 39 : Diagramme montrant la procédure de la stepwise excavation [33]

Rmq : Explication du diagramme (illustration 39) :

a, b. Lésion carieuse fermée, active, avant et après la première éviction carieuse.

c. Protection pulpo-dentinaire et obturation provisoire.

d. Pendant la période de temporisation la dentine infectée conservée a changé cliniquement et montre des signes de lésion à progression lente mis en évidence par une coloration plus sombre de la dentine.

e. Après l'éviction finale.

f. Restauration coronaire permanente.

2.4 Pronostic et limites

Les thérapeutiques pulpaire indirectes montrent d'excellents résultats à partir du moment où le cas clinique est correctement choisi et si le protocole est respecté. Des rapports montrent des taux de succès de 74%-99% [242]. La stepwise excavation réduirait de 56% le risque d'exposition pulpaire par rapport à un coiffage avec éviction complète de la dentine infectée tout en montrant des résultats similaires en terme de symptômes post-opératoires [220].

Rmq : La méthode d'éviction partielle décrite par Ribeiro diminuerait de 77% ce risque d'exposition [220] avec des symptômes post-opératoires et risques d'échec similaires [247]: la réintervention de la stepwise excavation est discutable.

Il existe cependant différents facteurs pouvant influencer le devenir du traitement : l'épaisseur de dentine résiduelle, l'étanchéité de la restauration, le passé pathologique de la pulpe, l'âge du patient, le type de matériau utilisé en protection pulpo-dentinaire ...

La principale difficulté de ce type de traitements est le manque de corrélations objectivables directement entre la réalité histologique de la souffrance pulpaire et les signes cliniques de la maladie. La situation histopathologique, donc la potentialité de cicatrisation de l'organe dentino-pulpaire, ne peut être clairement posée à partir des données cliniques [242]. Un autre type de limite pouvant être évoqué est la réticence de la plupart des praticiens à laisser de la dentine infectée sous une restauration, même temporaire.

3 TRAITEMENTS DIRECTS DE PRÉSERVATION DE LA VITALITÉ PULPAIRE

3.1 Principes et objectifs

Si malheureusement la pulpe d'une dent a été blessée de manière réversible des thérapeutiques permettant de préserver la vitalité de la pulpe exposée sont toujours possibles : ce sont les traitements directs de préservation de la vitalité pulpaire. Ils impliquent l'application d'un matériau de protection pulpo-dentinaire directement sur le site d'exposition pulpaire, favorisant la guérison de la pulpe exposée et la stimulation de la formation d'un pont dentinaire ce qui permettra la restauration de la structure et de la fonction du tissu pulpaire.

Plusieurs procédures existent et la principale différence ne repose plus sur le curetage effectué comme pour les techniques indirectes mais sur l'importance de la taille du site d'exposition ainsi que sur la suppression ou non d'une portion restante de la pulpe par le praticien avant la mise en place du matériau de protection [30].

- Conservation de la vitalité pulpaire : Le principal objectif de ces traitements est la conservation de la vitalité pulpaire de la dent permettant le maintien de toutes les fonctions du complexe pulpo-dentinaire. L'élimination de la pulpe entraînerait des modifications structurales, mécaniques et biologiques, diminuant alors les résistances mécaniques, supprimant les capacités de défense et de réparation de la pulpe mais également le signal d'alarme que constitue la sensibilité pulpaire.

- Apexogenèse des dents permanentes immatures : Le maintien de la vitalité pulpaire d'une dent permanente immature lui laissera l'opportunité de poursuivre de manière physiologique son développement radiculaire et d'obtenir une dent avec une racine complètement formée possédant alors des parois dentinaires et une hauteur suffisantes ainsi qu'un apex fermé. Toutes les tentatives doivent donc être réalisées pour maintenir la vitalité des dents permanentes immatures, au moins jusqu'à ce que leur développement radiculaire soit complet. C'est le principe de l'apexogenèse. La perte de la vitalité avant l'achèvement de l'édification radiculaire laisse une racine avec des parois fines et un large canal, plus sujette à la fracture. De plus la racine n'atteint par la hauteur normale, laissant un rapport couronne/racine défavorable et une dent plus susceptible à la rupture parodontale à cause d'une mobilité excessive. Enfin, les traitements endodontiques des dents permanentes immatures nécrosées sont délicats de part l'importance de l'ouverture de l'apex. Bien que des traitements permettant une apexification soient possibles, ils restent longs et la structure radiculaire obtenue est plus faible que celle d'une dent ayant réalisé complètement son apexogenèse [30].

Rmq : Apexogénèse et apexification (illustrations 40, 41, 42)

- L'**apexogénèse** est le développement et la formation physiologique de l'extrémité radiculaire d'une dent permanente immature dont la vitalité a pu être conservée malgré une exposition pulpaire.

- La **technique d'apexification** est réalisée sur une dent permanente immature nécrosée et a pour but de provoquer la fermeture de l'apex sans allongement radiculaire et ce par la formation d'une barrière calcifiée. L'induction de cette barrière calcifiée est souvent obtenue en plusieurs séances grâce à l'utilisation d'hydroxyde de calcium. Un traitement alternatif est l'utilisation d'une barrière artificielle avec un bouchon apical de MTA en une seule séance [255].

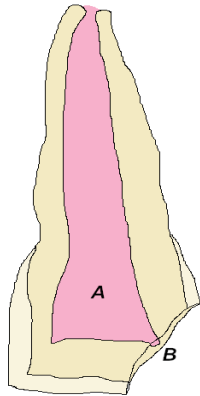


Illustration 40 : Dessin personnel d'une dent permanente immature
A. pulpe vivante
B. Exposition pulpaire

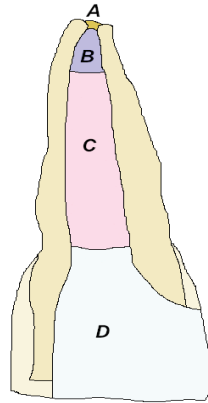


Illustration 41 : Dessin personnel d'une dent permanente immature après apexification
A. barrière calcifiée, B. Bouchon de MTA
C. Gutta percha, D. Résine composite

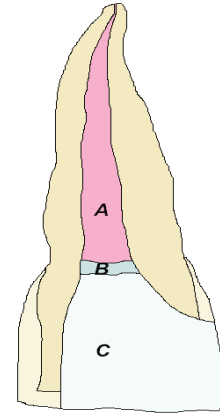


Illustration 42 : Dessin personnel d'une dent permanente immature après apexogénèse
A. Pulpe vivante, B. Matériau de coiffage, C. Résine composite

- Formation d'un pont néo-dentinaire

Lorsqu'une pulpe est dénudée, il y a automatiquement une destruction de la couche odontoblastique ainsi qu'une inoculation septique [116]. La guérison implique donc un assainissement pulpaire en lui rendant sa stérilité et en faisant disparaître l'inflammation mais également la formation d'une nouvelle couche d'odontoblastes qui permettra une reprise normale de la dentinogénèse avec apposition dentinaire et fermeture de la chambre pulpaire au niveau du site d'exposition. C'est la formation d'un pont néo-dentinaire.

Cela sera possible grâce à l'élimination de la cause étiologique et la mise en place d'un matériau bioactif qui va stimuler le recrutement de cellules progénitrices et permettre leur division en cellules odontoblast-like qui vont sécréter de la dentine réparatrice et former un pont dentinaire minéralisé. Les thérapeutiques de vitalité pulpaire font donc appel à l'une de ses fonctions essentielles : la dentinogénèse.

Rmq : Ces objectifs ne peuvent être remplis que si le potentiel dentinogénétique de la pulpe est préservé, d'où l'intérêt du bilan biologique pulpaire avant ces traitements thérapeutiques [116].

En l'absence de formation d'un pont dentinaire, le tissu pulpaire lésé est plus proche de la surface et sera ainsi plus facilement envahi par une éventuelle agression bactérienne ultérieure et moins bien protégé mécaniquement [159]. Ce pont dentinaire permet donc de protéger la pulpe des agressions additionnelles ultérieures (illustration 43).

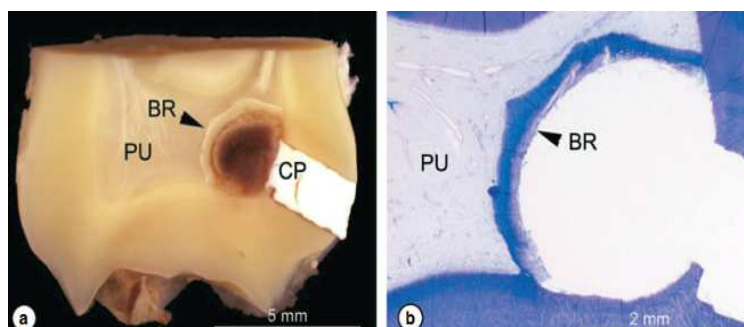


Illustration 43 : vue macrophotographique (a) et coupe histologique (b) montrant la formation d'un pont néo-dentinaire (BR) au niveau du site d'exposition pulpaire (PU) 3 mois après la réalisation d'un coiffage pulpaire direct au MTA (CP) sur une molaire maxillaire [187]

3.2 Indications et contre-indications

3.2.1 Indications

Ces différentes thérapeutiques concernent des dents vivantes asymptomatiques ou avec une symptomatologie comparable à celle d'une pulpite réversible, catégories I et II de Baume, présentant une exposition pulpaire. Cette exposition pulpaire peut être d'origine carieuse, traumatique ou iatrogène. Cela nécessite un diagnostic précis, d'où l'importance du bilan biologique pulpaire [66].

De plus, certaines conditions doivent être réunies pour que ces thérapeutiques soient applicables : la pulpe vivante ne doit pas présenter d'antécédents de douleur spontanée, il doit être possible de poser la digue et de reconstituer la dent de manière étanche après la mise en place du matériau de protection pulpaire.

Rmq : Le coiffage pulpaire est traditionnellement recommandé seulement sur les dents jeunes, de part le meilleur potentiel de réparation d'un tissu pulpaire plus jeune, un meilleur apport sanguin et une plus grande densité cellulaire ; cependant, des études rétrospectives montrent clairement que l'âge du patient ne devrait pas être considéré comme un facteur limitant dans les décisions d'options de traitement [156].

3.2.2 Contre-indications

3.2.2.1 Générales

Toute pathologie générale susceptible d'être aggravée par l'existence d'une infection dentaire aiguë ou chronique constitue une contre-indication aux traitements directs de préservation de la vitalité pulpaire : sont concernés les sujets à risque infectieux (immunodéprimés, patients à haut risque d'endocardite) et les patients présentant des troubles de la crase sanguine.

De plus une contre-indication à l'anesthésie ainsi qu'un manque de motivation et d'hygiène de la part du patient contre-indiquent la réalisation de ces types de traitements chez ce patient.

3.2.2.2 Locales

- Une exposition pulpaire d'origine traumatique de plus de 24 heures. Le temps de latence détermine le succès du traitements [66].
- Précédentes réparations dentinaires qui diminuent le potentiel réparateur de la pulpe.
- Délabrement coronaire trop important rendant impossible la reconstitution coronaire (sans ancrage radiculaire).
- Dent présentant une symptomatologie de pulpite irréversible : catégories III et IV de Baume.
- Pose de digue impossible.
- Antécédents de pathologies pulpaires ou de douleurs spontanées.
- Hémorragie pulpaire incontrôlable lors de l'exposition, signe d'atteinte pulpaire irréversible.

3.3 Matériaux

L'Hydroxyde de calcium, l'IRM, le MTA et la Biodentine® peuvent être utilisés directement au contact de la pulpe : ils constituent donc des matériaux de choix pour les techniques de traitements directs de préservation de la vitalité pulpaire.

3.4 Techniques

3.4.1 Coiffage pulpaire direct

3.4.1.1 Définition

La première méthode de coiffage d'une pulpe exposée a été décrite par Pfaff en 1756 [64]. La procédure du coiffage pulpaire direct consiste à placer directement au contact du tissu pulpaire lésé de manière réversible, un matériau de coiffage permettant sa guérison et réparation et cela sans préparation au préalable de la portion du tissu pulpaire à coiffer.

3.4.1.2 Indications et contre-indications

Cette technique s'applique à une dent permanente avec une pulpe atteinte de façon réversible et présentant une exposition pulpaire de la taille d'une tête d'épingle, c'est-à-dire inférieure à 1 mm de diamètre.

Il existe certaines contre-indications : le coiffage direct ne peut être réalisé sur une dent lactéale, lors d'un saignement important avec non obtention de l'hémostase au niveau de l'exposition pulpaire ou lors d'une pénétration accidentelle d'une fraise ou d'un excavateur lors du curetage avec dilacération pulpaire importante et inoculation septique massive [117].

3.4.1.3 Protocole

Le protocole du coiffage pulpaire direct est résumé dans le tableau ci-dessous (tableau 19) :

<i>Etiologie d'origine carieuse</i>		<i>Etiologie d'origine traumatique</i>	
<i>Contrôle de la vitalité pulpaire</i>			
<i>Radiographie rétro-alvéolaire pré-opératoire</i>			
<i>Anesthésie</i>			
<i>Champ opératoire (digue)</i>			
<i>Curetage</i>			<i>Réalisation d'un trottoir de Black</i>
<i>Contrôle hémorragique</i>			
<i>Désinfection cavitaire</i>			
<i>Rinçage</i>			
<i>Séchage</i>			
<i>Evaluation per-opératoire</i>			
<i>Mise en place du matériau de coiffage directement au contact de la pulpe (illustration 44)</i>			
<i>Obturation coronaire temporaire</i>	<i>Obturation coronaire permanente</i>	<i>Obturation coronaire avec une résine composite si le fragment perdu n'a pas été retrouvé</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation du fragment : décontamination (chlorhexidine) et réhydratation - Collage du fragment - Biseau au niveau du trait de fracture - Renforcement du trait de fracture au composite
<i>Temporisation</i>			
<i>Ré-évaluation</i>			
Si succès du traitement : <i>Dépose de l'obturation provisoire</i>			
<i>Obturation permanente</i>			
<i>Suivi post-opératoire (à 6 semaines, 3 mois, 6 mois)</i>			

Tableau 19 : Protocole du coiffage pulpaire direct selon l'étiologie

Illustration 44 : Schéma d'un coiffage pulpaire direct (intervention ADF 2015 Dr Roze)



3.4.2 *Biopulpotomie*

3.4.2.1 *Définition*

La première procédure de biopulpotomie a été pratiquée par Dr. C. F. Bodecker en 1886 avec l'idée de préserver la vitalité de la pulpe plutôt que de la détruire avec de l'arsenic comme il était alors coutume [111].

Cette intervention consiste à pratiquer, à un niveau choisi, la section de la pulpe, à éliminer la partie amputée et à placer, au contact du moignon pulpaire radiculaire restant, une substance capable de permettre une obturation calcique naturelle du canal, dentinaire ou cémentaire selon le cas [117]. Ainsi contrairement à la procédure du coiffage pulpaire direct, le niveau de coiffage ne dépend plus du seul hasard et de la seule évolution de la maladie, mais d'un acte réfléchi, d'une section volontaire dont le niveau est délibérément choisi : l'exposition pulpaire est agrandie, le tissu pulpaire inflammatoire est retiré, laissant le tissu vital restant intact qui est alors recouvert par le matériau de coiffage pulpaire [30].

Traditionnellement la profondeur de cette amputation de tissu pulpaire correspond à la ligne cervicale avec l'élimination de la totalité de la pulpe camérale : c'est la **biopulpotomie cervicale ou basse**. Cependant il existe une alternative décrite par Cvek en 1987 qui, après avoir réalisé une étude histologique, propose une élimination de tissu pulpaire sur une profondeur de 2 millimètres, correspondant à la hauteur moyenne de tissu pulpaire enflammé : cette **biopulpotomie** est dite **partielle ou haute** [63].

3.4.2.2 *Indications et contre-indications*

Cette technique s'applique traditionnellement aux dents temporaires ou permanentes, présentant une pulpe atteinte de manière réversible et présentant une exposition pulpaire supérieure à la taille d'une tête d'épingle. Cette exposition pulpaire peut être d'origine traumatique, iatrogène ou carieuse.

Certains auteurs, comme Barnkgel et coll. 2013, parlent d'un stade de pulpite coronaire irréversible. Seulement cela est difficilement applicable car ce stade est très difficilement différenciable de la catégorie III de Baume [24].

Certaines contre-indications au coiffage direct constituent des indications à la pulpotomie [117] :

- une dénudation pulpaire très étendue : toute une face de chambre pulpaire est découverte. La cicatrisation est plus rapide avec une pulpotomie qu'avec un coiffage, car la surface de réparation des sections des filets radiculaires est plus réduite que celle de la plaie pulpaire.
- une pénétration accidentelle d'une fraise ou d'un excavateur dans la pulpe avec dilacération tissulaire importante et inoculation septique massive.
- une perte de substance importante entraînant une mise à nu de la pulpe avec impossibilité technique de faire un coiffage. En effet, il peut n'être pas possible d'assurer la rétention de l'obturation provisoire. L'amputation vitale permet alors d'étendre la rétention de l'obturation provisoire en profondeur dans la cavité pulpaire, en particulier dans la chambre.

Il n'existe pas de contre-indications supplémentaires à celles déjà citées pour les traitements de vitalité pulpaire directs (*cf partie 3.2.2*).

3.4.2.3 Protocole

On décrira le protocole des biopulpotomies cervicale et partielle lors d'une exposition pulpaire suite à une atteinte carieuse (tableau 20).

Rmq : Lors d'une exposition pulpaire de plus de 1mm et faisant suite à un traumatisme, le protocole sera très similaire à celui du coiffage pulpaire direct si ce n'est une étape supplémentaire : l'amputation du tissu pulpaire sur une hauteur de 2mm.

Biopulpotomie cervicale/basse (illustration 46)	Biopulpotomie partielle/haute (illustration 45)
<p><i>Contrôle de la vitalité pulpaire</i></p> <p><i>Radiographie rétro-alvéolaire pré-opératoire</i></p> <p><i>Anesthésie</i></p> <p><i>Champ opératoire: digue</i></p> <p><i>Eviction carieuse sous irrigation abondante</i></p> <p><i>Ouverture du plafond pulpaire</i></p> <p><i>Elimination de la totalité de la pulpe camérale</i></p> <p><i>Irrigation à l'hypochlorite de sodium (0,5 à 2,5%)</i></p> <p><i>Hémostase et séchage avec des boulettes de coton stériles</i></p> <p>Mise en place du <i>matériau de coiffage</i> pour permettre une isolation de la pulpe</p> <p>Compaction du matériau en pressant avec des boulettes de coton imbibées d'eau stérile</p> <p>Mise en place de l'<i>obturation coronaire provisoire</i> (sauf si Biodentine®)</p>	
<p><i>Elimination du tissu pulpaire sur une épaisseur de 2 mm au niveau du site d'exposition</i></p>	
<p><i>Temporisation : 2 semaines</i></p>	
<p><i>Dépose partielle de l'obturation : le matériau de coiffage est conservé</i></p> <p><i>Obturation permanente</i></p>	
<p><i>Suivi post-opératoire à long terme avec :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - contrôle clinique : tests de vitalité pulpaire - contrôle radiologique : formation d'un pont dentinaire et pour les dents permanentes immatures apexogénèse. 	

Tableau 20 : Protocole des biopulpotomies cervicale et partielle

Rmq : L'amputation de la pulpe exige une section franche de celle-ci puis l'élimination de la masse charnue de la pulpe camérale. Cela nécessite l'utilisation d'instruments tranchants : des fraises neuves stériles ou un excavateur affûté [117].



Illustration 46 : Schéma d'une biopulpotomie cervicale/basse (intervention ADF 2015 Dr Roze)



Illustration 45 : Schéma d'une biopulpotomie partielle/haute (intervention ADF 2015 Dr Roze)

3.5 Pronostic et limites

Ces différents traitements directs de vitalité pulpaire sont dits dentinogènes : la réparation du tissu lésé passe par la dentinogenèse réparatrice que favorisent ces thérapeutiques. La réussite du traitement dépend donc de la qualité du potentiel dentinogénétique de la dent qui dépend lui de la plus ou moins grande vigueur de la pulpe. Le bilan biologique montre donc ici toute son importance. Les réactions tissulaires seront plus rapides et plus importantes chez un patient jeune par rapport à un patient âgé, mais également sur une dent exempte de tout antécédent pathologique pulpaire qui aurait déjà épuisé une partie du potentiel réparateur de la dent.

Un autre facteur important qui détermine la réussite du traitement est le degré d'inflammation qui est au cœur même de la balance entre la réparation et la destruction tissulaire. Ces techniques de préservation de la vitalité pulpaire sont applicables uniquement sur des dents présentant un degré d'inflammation réversible. Or bien que l'on parle d'une limite de réversibilité, c'est en fait un réel continuum qui existe entre la pulpite réversible et la pulpite irréversible. Le diagnostic clinique est donc très compliqué à réaliser et c'est tout à fait logique que la décision thérapeutique le soit également. D'ailleurs une étude de Riucci en 2014 démontre bien un manque de corrélation entre le diagnostic clinique et le diagnostic histologique, expliquant l'origine potentielle d'échecs thérapeutiques suite à un mauvais diagnostic [221].

Rmq : D'après cette étude un cas sur vingt est diagnostiqué comme pulpite réversible alors qu'elle est irréversible, et un cas sur sept est diagnostiqué comme irréversible alors que l'inflammation était réversible.

Rmq : Se méfier des évolutions insidieuses qui aboutissent à la nécrose pulpaire à bas bruit [116].

Selon l'origine de l'exposition pulpaire le pronostic peut être différent : les techniques de maintien de la vitalité pulpaire lors d'une exposition pulpaire suite à un traumatisme ont de meilleurs taux de succès que celles présentant une exposition pulpaire d'origine carieuse. Cela peut être expliqué par l'absence de contamination bactérienne lors d'une exposition pulpaire par traumatisme. La taille et le site de l'exposition pulpaire peuvent également être déterminants pour la réussite du traitement.

Les différents matériaux de coiffages pulpaire présentent également des résultats différents : par exemple les ciments silicates de calcium présentent de meilleurs taux de succès en comparaison avec l'hydroxyde de calcium. Cela peut s'expliquer par la qualité du pont dentinaire néo-formé lors du coiffage pulpaire direct avec un silicate de calcium, qui sera plus homogène et moins poreux que celui obtenu avec de l'hydroxyde de calcium.

La qualité de l'étanchéité de la restauration coronaire est déterminante pour le succès du traitement car elle permet d'éviter une infiltration bactérienne qui aboutirait à un échec. Le respect de la procédure et de l'asepsie lors de la réalisation du traitement sont autant d'autres facteurs à prendre en considération pour la réussite du traitement.

Ces différentes thérapeutiques de vitalité pulpaire ne sont pas nouvelles : Philip Pfaff parlait déjà d'une thérapeutique de coiffage pulpaire en 1756. Aujourd'hui de nouvelles évolutions concernant les matériaux de protection pulpo-dentinaire ainsi que de meilleures connaissances sur les mécanismes de réparation pulpaire permettent une nouvelle approche de ces techniques. Cependant ces traitements restent toujours controversés, puisque certains praticiens ont des réticences à les appliquer en avançant l'argument d'une potentielle calcification pulpaire suite aux traitements de vitalité pulpaire, rendant plus difficile un éventuel traitement canalaire ultérieur. Seulement il me semble que ces techniques sont à prendre en considération car leur succès permet la conservation de la vitalité pulpaire et de ses fonctions, biens inestimables à l'échelle d'une dent. De plus, lorsque malheureusement le praticien se trouve face à un échec, la réalisation du traitement canalaire reste envisageable. Ne pas envisager ces différentes thérapeutiques, lorsqu'elles sont applicables, constitue une réelle perte de chance pour le patient.

CHAPITRE 3 : NÉCROSE PULPAIRE : RÉPARATION ET RÉGÉNÉRATION

Lorsque la vitalité de la dent n'a pu être conservée, les traitements canaux conventionnels offrent de très bons niveaux de succès et permettent ainsi de conserver la dent sur arcade. Seulement cela implique de remplacer le tissu pulpaire nécrosé par un matériau inerte ne possédant aucune propriété biologique. Privée de sa pulpe et donc de l'assurance de ses fonctions, la dent est fragilisée et possède une durée de vie estimée moins longue que celle d'une dent préservée vivante [45].

Une forme idéale de thérapie serait de régénérer la pulpe. En plus de remplacer le tissu perdu, obturant de nouveau la porte de communication existante entre la cavité buccale contaminée et l'os sous-jacent stérile, cela permettrait de restaurer les fonctions pulpaires. Ce concept porte le nom d'**endodontie régénérative** qui est plus précisément définie en 2002 par l'AAE comme étant une thérapeutique « biologiquement basée sur des procédures désignées pour remplacer des structures endommagées, incluant la dentine et les structures radiculaires, tout comme les cellules du complexe dentino-pulpaire » [15]. Cela correspond en fait à l'application de l'ingénierie tissulaire au milieu de l'odontologie et en particulier de l'endodontie.

1 REVASCULARISATION / REVITALISATION

1.1 Définition et objectifs

1.1.1 Définition

D'après le glossaire des termes d'endodontie de l'AAE [9], la revascularisation est définie comme étant la restauration de l'apport sanguin d'une pulpe qui a été ischémisée provisoirement ou définitivement. Ce terme était surtout utilisé dans la littérature de traumatologie où il faisait référence au rétablissement de l'apport sanguin au niveau d'une dent permanente immature non infectée, luxée ou avulsée après sa ré-implantation.

C'est Iwaya qui, en 2001, emploie pour la première fois le terme de « procédure de revascularisation » afin d'évoquer une nouvelle thérapeutique clinique appliquée aux dents permanentes immatures infectées nécrosées dont le but est d'obtenir une obturation biologique du canal pulpaire par un caillot sanguin [134]. Par la suite ce terme de revascularisation pulpaire a été repris par plusieurs auteurs, Banch et Trope en 2004 [21], Thibodeau en 2007 [270] et il définit ainsi non plus la simple restauration de l'apport sanguin au niveau de l'espace pulpaire mais un nouveau protocole clinique d'ingénierie tissulaire originellement appliqué aux dents permanentes nécrosées infectées à apex ouvert, permettant la génération d'un tissu vivant, indéterminé, au sein du canal vidé de sa pulpe et constituant une alternative à la procédure d'apexification des dents permanentes immatures nécrosées.

Cependant ce terme fait débat. En effet il n'y a aucune création de vaisseaux artificiels ni de greffe de vaisseaux sanguins par le clinicien lors de cette procédure. Le rétablissement de la vascularisation dans l'espace pulpaire après cette thérapeutique est un processus naturel de guérison et de réparation. La création du caillot sanguin lors de cette procédure correspond à la création d'un milieu favorable pour la migration des cellules présentes au sein du tissu vivant de la zone apicale. De plus, le processus à l'origine de cette réparation ou régénération ne se limite pas à la génération d'une vascularisation au sein de l'espace canalaire mais à celle d'un tissu conjonctif vivant, quelque soit sa nature exacte [122]. Le terme de revitalisation utilisé par Nevins en 1976 serait donc plus approprié [198] [114] et dans la suite de cette thèse les deux termes revascularisation et revitalisation pourront être employés indifféremment.

1.1.2 Objectifs

Le principal objectif de cette nouvelle thérapeutique est le remplacement des structures radiculaires malades, altérées ou manquantes, par un tissu viable, préférentiellement de même origine, qui permettra de rétablir une forme de vitalité au sein de l'espace pulpaire d'une dent nécrosée voire infectée.

Cette forme de vitalité retrouvée devrait permettre d'atteindre un autre objectif qu'est la restauration des propriétés physiologiques normales du complexe pulpo-dentinaire, grâce à ce tissu néo-formé qui en plus d'être viable serait fonctionnel. Parmi ces propriétés physiologiques se trouve la capacité dentinogénique de la pulpe nécessaire à l'élongation radiculaire des dents permanentes immatures qui est alors interrompue lorsque la vitalité pulpaire est perdue (*cf chapitre 2, partie 3.1*).

1.2 Principes et mécanismes

1.2.1 Principes

1.2.1.1 Néo-formation tissulaire et obturation biologique

Rappelons que le principal objectif d'un traitement endodontique est de fermer une porte de communication qui existe entre un milieu infecté, que représente la cavité buccale, et l'os sous-jacent stérile, lorsqu'un canal est privé de sa pulpe. Jusqu'à aujourd'hui les techniques conventionnelles atteignent cet objectif par une obturation du système canalaire à l'aide d'un matériau inerte, non biologique, non vivant. L'idée serait alors de réaliser l'obturation du système canalaire non plus par un matériau inerte, mais par un tissu néo-formé biologique, vivant, possédant des capacités immuno-compétentes.

Ainsi, bien que Iwaya [134] fut le premier à employer le terme de « procédure de revascularisation pulpaire », c'est en réalité Östby qui en 1961 fut le premier à considérer la possibilité d'obturer le canal par un tissu biologique : un caillot sanguin [203].

L'idée de créer une hémorragie et d'utiliser des caillots sanguins pour remplir un site chirurgical ou en tant que riche source de facteurs de croissance pour aider la réparation avait déjà été mise à l'épreuve en médecine et en chirurgie, alors qu'en endodontie le saignement était encore considéré comme une complication, fait surprenant selon Nigaar Östby [203]. C'est pourquoi, partant du fait que la vie d'un tissu est associée à la circulation sanguine, il décide en 1961 de réaliser une première expérimentation en tentant d'induire un saignement dans le canal, considérant que le caillot sanguin lui-même pouvait se comporter comme un réservoir de facteurs de croissance nécessaires au processus de régénération. Pour cela il réalise une obturation endodontique à plus de 3-4 mm de l'apex après avoir créé un saignement dans le 1/3 apical du canal sur une dent permanente mature. Les résultats étaient très mitigés puisqu'il y a effectivement eu une régénération d'un tissu vasculaire mais très limitée, de l'ordre d'une hauteur de 0,1 à 1 mm de moyenne. De plus la régénération était induite à partir d'un saignement issu du ligament parodontal, permettant le recrutement de cellules osseuses ou du ligament mais en aucun cas d'origine dentaire [257].

En 1999, Buurma et al tentent une nouvelle approche qui consiste à utiliser un polymère biodégradable comme support de produits pharmacologiques susceptibles d'induire la régénération [41]. Alors que les résultats *ex vivo* étaient très concluants, les recherches cliniques *in vivo* menées dans un second temps ont dû être rapidement stoppées à cause de l'intensité des douleurs postopératoires rapportées par les patients [230].

C'est finalement de nouvelles connaissances sur les cellules souches et notamment la présence d'une niche dentaire à l'apex des dents permanentes immatures, qui ont permis l'élaboration de nombreux cas cliniques de revascularisation canalaire à partir de 2001 par Iwaya et al [134], en 2004 par Banchs et Trope [21], puis en 2007 par Thibodeau et al [270].

1.2.1.2 Papille apicale et cellules souches

Comme nous l'avons vu précédemment, la pulpe dentaire fait suite à la papille dentaire ecto-mésenchymateuse une fois celle-ci emmurée par suffisamment de dentine pour former la chambre pulpaire (cf chapitre 1 : 1.1.2.1.1). Cette papille dentaire se dirige alors en direction apicale pour participer au développement radiculaire : c'est la papille apicale. Elle est présente uniquement à l'apex des dents permanentes immatures, leur permettant de poursuivre leur élongation radiculaire (illustration 47) [263].

En 2006, une publication de Sonoyama et al évoque la découverte et l'isolation d'une nouvelle population de cellules souches mésenchymateuses [MSCs] résidant dans la papille apicale des dents incomplètement développées [262]. Cette nouvelle population de cellules souches est appelée SCAP (stem cells of apical papilla) et elle pourrait expliquer en partie le phénomène préalablement observé : l'apexogenèse de certaines dents immatures infectées. Ces SCAPs seraient ainsi la source des odontoblastes primaires à l'origine de la production de la dentine radiculaire [263]. De plus, grâce à sa localisation apicale, cette papille pourrait bénéficier d'une circulation collatérale lui permettant de survivre lors du processus de nécrose pulpaire [123]. Ainsi protégées par la papille apicale, les SCAPs ont la particularité de survivre à une infection majeure du système endodontique et pourraient donner naissance à de nouveaux odontoblastes primaires après une désinfection canalaire, permettant l'apexogenèse des dents permanentes immatures nécrosées [263].

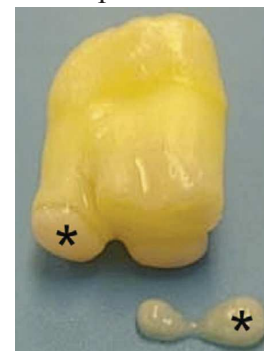


Illustration 47 :
Photographie montrant les papilles apicales d'une molaire permanente immature extraite [80]

Rmq : La papille apicale n'est plus présente à l'apex des dents permanentes matures.

1.2.2 Mécanismes

La procédure de revascularisation consiste à désorganiser intentionnellement la papille apicale afin d'induire un saignement au péri-apex que l'on cherchera à faire remonter dans le canal. On obtient alors un caillot sanguin au sein du canal qui constituera une matrice susceptible d'être colonisée par des cellules souches (SCAPs) et des facteurs de croissance, servant donc de guide pour la recolonisation cellulaire et ainsi la génération dans l'espace canalaire d'un tissu capable d'achever le processus d'édification radiculaire.

Le protocole est réalisé en deux séances et trois étapes-clés sont nécessaires [99]:

- la désinfection de l'espace canalaire, sans instrumentation des murs dentinaires et placement d'un médicament intra-canalaire,
- l'induction d'une hémorragie grâce au passage au-delà de l'apex d'une lime pré-courbée (idée d'un hameçon) et formation d'un caillot sanguin dans l'espace canalaire,
- la réalisation d'une obturation coronaire étanche, protégeant ce caillot sanguin [22].

1.3 Indications et contre-indications

La dent permanente mature ayant fini son édification radiculaire, elle ne présente plus de papille apicale à son apex. Cette procédure ne semble donc être applicable que sur des dents permanentes immatures possédant ainsi un apex large avec une papille apicale et un meilleur potentiel de régénération.

Rmq : S'il est démontré dans les années à venir que les cellules progénitrices sont recrutées à distance de la dent et non de la papille apicale, alors il semble que cette procédure pourra être adaptée au traitement des dents matures en modifiant les protocoles d'instrumentation du canal [257].

Une considération plus technique est à prendre en compte : l'impossibilité d'utiliser cette obturation conjonctive pour la mise en place et le maintien d'un tenon radiculaire. La réalisation de cette procédure serait donc à contre-indiquer sur les dents nécessitant une reconstitution coronaire avec ancrage radiculaire.

1.4 Matériaux d'obturation et produits de rinçage

1.4.1 *Pâte d'antibiotiques et hydroxyde de calcium*

Comme nous l'avons vu précédemment, une des trois étapes-clés de la procédure de revascularisation est la désinfection avec mise en place d'un médicament intra-canalair. Or il est très difficile de désinfecter les canaux des dents permanentes immatures. En effet, une instrumentation mécanique, étape importante des traitements canalaire, ne peut être réalisée sur ces dents à cause de la finesse des parois radiculaires. De plus, bien que l'hydroxyde de calcium soit depuis longtemps utilisé en tant que médication intra-canalair lors des procédures d'apexification, à priori il ne semblait pas pouvoir être utilisé en raison de la valeur élevée de son pH qui induirait la nécrose du tissu immédiatement à son contact, détruisant les tissus susceptibles de posséder le potentiel de différenciation en une nouvelle pulpe [21].

C'était donc une pâte de trois antibiotiques, proposée par Hoshino et al. en 1996 [119], qui était utilisée dans le canal lors des premiers protocoles [257]:

- Ciprofloxacine 200mg
- Metronidazole 500mg
- Minocycline 100mg

Bien que cette pâte tri-antibiotique semble efficace à la fois *in vitro* et *in vivo*, une étude est menée en 2012 par Ruparel et al. afin d'évaluer *in vitro* l'effet des différents médicaments intra-canalaire utilisés sur la survie des cellules SCAPS. Pour cela différentes pâtes d'antibiotiques étaient placées au contact de cultures cellulaires contenant des SCAPs et les résultats étaient comparés à ceux de l'hydroxyde de calcium censé induire une destruction de ces cellules. Seulement il est apparu que la quantité d'antibiotiques généralement utilisée était efficace à une dose 1 million de fois supérieure à la fenêtre thérapeutique, causant un problème évident de cytotoxicité et que l'hydroxyde de calcium n'induisait pas la nécrose du tissu à son contact mais au contraire il permettait la survie des cellules ainsi que leur prolifération et ce quelque soit sa concentration [229].

1.4.2 *Hypochlorite de sodium et EDTA*

L'hypochlorite de sodium est reconnu pour assurer une désinfection et une dissolution des tissus organiques nécrosés. Le problème résidait dans sa toxicité : la dentine mise en contact avec le chlore devient toxique pour les cellules souches. Les premiers protocoles de revascularisation pulpaire étaient donc réalisés avec un rinçage au sérum physiologique.

Cependant une étude de Trevino et al. en 2011 montre que l'utilisation d'EDTA après un rinçage intra-canalair à l'hypochlorite de sodium supprime les effets néfastes que ce dernier engendre sur la dentine grâce à un effet de déminéralisation. La couche superficielle de dentine contaminée est éliminée permettant par la suite la survie des SCAPs au contact de la dentine même si celle-ci avait préalablement été exposée à l'hypochlorite de sodium [281].

De plus, l'effet de déminéralisation de la dentine produit par l'EDTA laisse une surface dentinaire propre avec des tubuli dentinaires ouverts, exposant les fibres de collagène ainsi que les facteurs de croissance prisonniers dans la matrice dentinaire [186].

Le rinçage à l'EDTA lors de la première séance permet donc de supprimer la couche de dentine qui a été au contact de l'hypochlorite de sodium (toxique), et d'ouvrir les tubuli dentinaires par un effet de déminéralisation, permettant une meilleure diffusion des ions hydroxydes et donc une meilleure efficacité de l'hydroxyde de calcium. Alors que le rinçage à l'EDTA lors de la deuxième séance permet à nouveau de supprimer la couche de dentine qui a été au contact de l'hypochlorite de sodium mais cette fois la déminéralisation produite permet de libérer des facteurs de croissance.

L'hypochlorite de sodium est donc utilisé à une concentration de 1,5% lors des procédures de revascularisation à condition d'effectuer ensuite un rinçage à l'EDTA 17%.

1.5 Protocole

Rmq : Protocole actuel, susceptible d'évoluer (S. Simon – 2015) (tableau 21).

<p>1ère séance : (illustration 48) <i>Radiographie rétro-alvéolaire</i> <i>Anesthésie péri-apicale conventionnelle</i> <i>Pose du champ opératoire : digue</i> <i>Réalisation de la cavité d'accès permettant l'accès au canal</i> <i>Irrigation abondante du canal à l'hypochlorite de sodium 1,5% et activation pendant 5-10 minutes</i> <i>Rinçage à l'EDTA 17%</i> <i>Séchage</i> <i>Mise en place de l'hydroxyde de calcium dans le canal</i> <i>Obturation provisoire de la cavité d'accès</i></p>	<p>Temporisation : 2-3 semaines</p>
<p>2ème séance : (illustration 49) <i>Anesthésie péri-apicale sans vasoconstricteur</i> <i>Pose du champ opératoire : digue</i> <i>Elimination de l'hydroxyde de calcium contenu dans le canal</i> <i>Irrigation abondante du canal à l'hypochlorite de sodium 1,5% et activation pendant 5-10 minutes</i> <i>Rinçage à l'EDTA 17%</i> <i>Passage au-delà de l'apex et mouvements de rotation avec une lime stérile 25/100 pré-courbée</i> <i>→ destruction de la papille apicale</i> <i>→ induction d'un saignement apical qu'on laisse remonter le long du canal</i> <i>Attendre la formation d'un caillot sanguin que l'on protège avec une éponge de collagène</i> <i>Mise en place de Biodentine®</i></p>	<p>Suivi : après 3 mois <i>- Radiographie rétro-alvéolaire : (illustration 50)</i> <i>→ contrôle de l'évolution de la lésion osseuse péri-apicale</i> <i>→ contrôle de la fermeture du canal</i> <i>- Elimination d'une couche superficielle de Biodentine® et obturation avec un composite étanche</i></p>
<p>Suivi régulier : tous les 3 mois</p>	

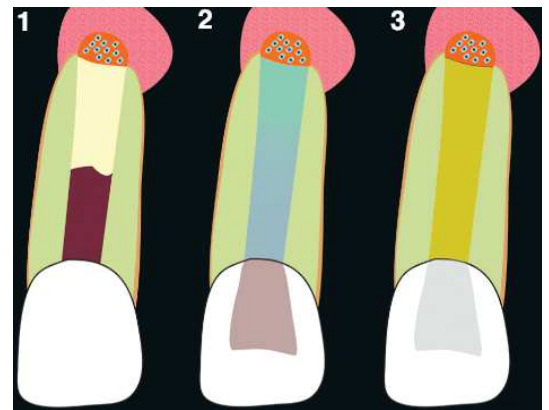


Illustration 48 : 1ère séance [257]
 1. Schéma de la situation clinique : DP immature nécrosée avec la papille apicale (schématisée en rouge) contenant les SCAPs.
 2. Cavité d'accès permettant d'accéder au canal, et nettoyage sans instrumentation.
 3. Schéma de la dent traitée, médication en place.

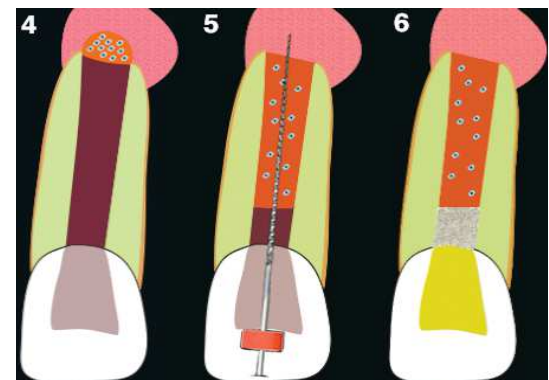


Illustration 49 : 2ème séance [257]
 4. Schéma du canal désinfecté au bout de 2 semaines, prêt à être traité
 5. Création d'un saignement intra-canal avec une lime passée au-delà de l'apex. La papille apicale est désorganisée.
 6. Schéma du canal rempli d'un caillot sanguin, surmonté par une obturation au pro-Root MTA et de la cavité d'accès obturée avec une restauration collée (ou Biodentine®).

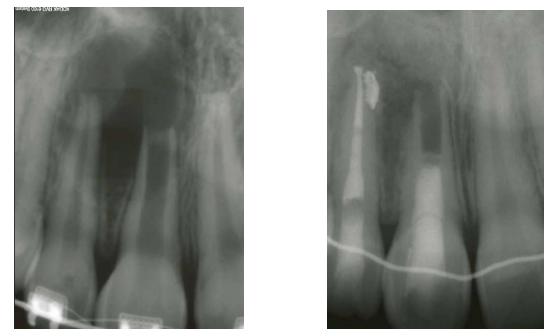


Illustration 50 : [257] Radiographies RA d'une 11 pré-opératoire (gauche) et post-opératoire (droite)

Tableau 21: Protocole actuel de la revascularisation/revitalisation pulpaire

1.6 Résultats et discussion

1.6.1 Résultats et Pronostic

En 2015, Chen et al réalisent une étude électronique sur la base de données PubMed avec les mots clés « revascularisation pulpaire », « revitalisation pulpaire » et/ou « dent immature » (articles uniquement en anglais) et ce sur la période de 2001 à 2014. Le but de cette recherche est de déterminer si cette nouvelle thérapeutique de revitalisation pulpaire peut être considérée comme valable, efficace et reproductible. Lors de cette étude un cas peut être considéré comme étant un succès s'il montre au moins un des critères suivants : une augmentation de l'épaisseur des parois radiculaires, une augmentation de la longueur radiculaire et/ou une fermeture apicale : le taux de succès obtenu est alors de 96% (97 cas cliniques sur 101) (tableau 22)[53]. Cette étude corrobore les résultats précédemment obtenus par d'autres études dont celle de Kontakiotis et al en 2014 [143].

Fermeture apicale	55,40%
Augmentation de la longueur radiculaire	76,20%
Augmentation de l'épaisseur des parois radiculaire	79,20%

Tableau 22 : Données d'après l'étude de Chen et al.[53]

Rmq : le faible taux de fermeture apicale semble normal puisque celle-ci se produit habituellement après le développement complet de la longueur et de l'épaisseur des parois radiculaires, donc à un stade ultérieur. Plus de temps de recul serait nécessaire pour contrôler la réalisation ultérieure de cette fermeture apicale.

Avant cela, une étude clinique pilote réalisée sur 14 cas cliniques et menée par Shah et al en 2008, montrait un taux de guérison des lésions péri-apicales de 93% ainsi qu'une absence de douleur dans la totalité des cas [249] [121].

Ces premiers résultats sont considérés comme suffisamment encourageants pour permettre aux cliniciens de proposer cette thérapeutique à leurs patients [143]. Cependant, il existe encore trop peu de données et de recul sur les résultats obtenus suite à l'application de cette thérapeutique non conventionnelle. Même si la publication de Chen et al semble indiquer que les différences protocolaires lors de l'irrigation, la désinfection et l'induction du caillot sanguin ne semblent pas avoir d'incidence sur le taux de succès, la standardisation d'un protocole ainsi que des méthodes de contrôle lors de la réalisation et de l'analyse des radiographies sont nécessaires pour permettre une meilleure analyse des résultats [53].

C'est pourquoi en 2014 un protocole standardisé permettant de mesurer toute la superficie de la racine des dents immatures a été développé par Flake et al. : « The Radiographic Root Area » [RRA] (illustration 51). L'épaississement des parois radiculaires est donc objectivement mesurable ce qui permet de meilleurs contrôles et suivis des résultats [90].

De plus, le comité de régénération endodontique de l'American Association of Endodontic [AAE] a récemment initié une étude pilote encourageant les endodontistes à réaliser cette nouvelle thérapeutique non conventionnelle puis à soumettre leurs cas sur le site internet de l'AAE permettant la création d'une grande base de données « the regenerative database ».

Rmq: <http://www.aae.org/publications-and-research/research/regenerative-database.aspx>

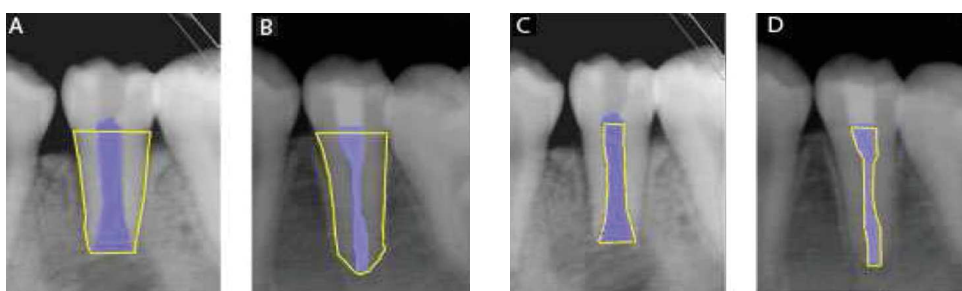


Illustration 51 : Images d'instruction pour réaliser les mesures des RRA [90]

Démarcation de la totalité de la surface radiculaire sur la RA pré-opératoire (A) et post-opératoire (B)
Démarcation de la totalité de la surface canalaire sur la RA pré-opératoire (C) et post-opératoire (D).

1.6.2 Tissu obtenu : réparation ou régénération ?

Cliniquement et radiologiquement, il est impossible de définir la nature du tissu formé à l'intérieur du canal. Les résultats précédemment rapportés montrant la reprise de l'édification radiculaire, sembleraient confirmer la formation d'un tissu ayant des capacités dentinogénétiques et, donc, proche de la pulpe (*illustration 52*) [258].

Le tissu manquant, c'est à dire la pulpe, ainsi que ses fonctions biologiques étant restaurés, on pourrait alors parler d'une réelle **régénération** pulpaire : le rêve des chercheurs.

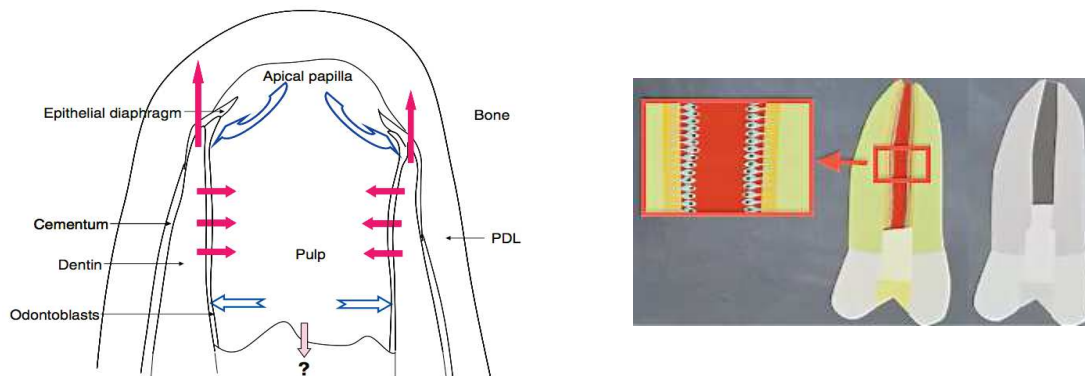


Illustration 52: Rêve : Schémas de la régénération pulpaire hypothétique grâce à une différenciation des cellules souches de la papille apicale en odontoblastes, permettant l'apposition dentinaire et l'épaississement des parois radiculaires visible sur la radiographie (À gauche [121]; à droite: intervention ADF – Simon 2015)

Cependant, une première étude histologique réalisée chez l'animal par Thibodeau en 2007 [270], puis en 2010 par Wang et al [293], ont démontré qu'à l'intérieur de l'espace canalaire les murs dentinaires sont couverts par une couche de cément, un nouveau ligament, et une structure ostéoïde (*illustration 53*). Plus récemment, deux études réalisées cette fois-ci chez l'homme [173] [251], ont confirmé ces premiers résultats.

Ce tissu nouvellement formé semble donc être d'origine parodontale plutôt que d'origine pulpaire. Le canal est en réalité régénéré par un tissu ostéoïde à l'intérieur de la dent et par une apposition d'une structure cémentoïde sur les parois radiculaires. L'épaississement et l'élongation des parois radiculaires visibles radiologiquement ne correspondent donc pas à l'apposition de dentine nouvellement formée mais à cette apposition de cément intra-canalaire le long de la racine. De plus des études immuno-histo-chimiques ont démontré l'expression de périostine le long de la paroi canalaire qui corrobore la présence d'une structure cémentoïde dans le canal mais également l'absence d'une activité ostéoclastique qui dans le cas contraire aurait pu aboutir à l'ankylose de la dent [321].

La réalité semblerait donc être différente de l'attente des chercheurs : ce n'est pas un réel processus de régénération pulpaire qui a lieu au sein de l'espace canalaire lors de cette thérapeutique clinique, mais un phénomène de **réparation** : le tissu manquant est remplacé mais ses fonctions ne sont pas restaurées [157].

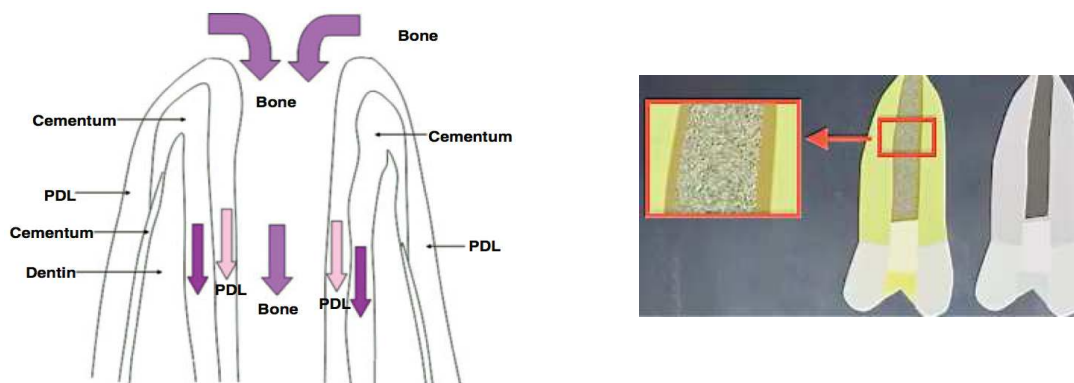


Illustration 53 : Réalité : Schémas de la réparation pulpaire grâce à une invagination d'un tissu ostéoïde au sein de l'espace canalaire et apposition cémentoïde sur les parois radiculaires internes visible à la radiographie (A gauche [121] ; à droite : intervention ADF-Simon 2015)

Finalement une étude de 2014 a été menée par Lovelace et al pour définir si la technique de revitalisation sur des dents permanentes immatures impliquait bien des cellules souches et si oui quelle est leur origine tissulaire. Chez un même patient, du sang a été prélevé dans la circulation systémique et dans le canal pulpaire de DP *immatures* après une technique de revitalisation. Les marqueurs cellulaires des cellules souches mésenchymateuses présentes dans le canal « revascularisé » étaient alors observés à des taux largement supérieurs à ceux de la circulation systémique chez le même patient. Elles sont donc bien impliquées dans ce processus de réparation et c'est effectivement la perturbation mécanique des tissus péri-apicaux qui permet le relargage de ces cellules progénitrices ainsi que leur distribution dans le canal. Elles peuvent donc provenir de la papille apicale mais également des tissus adjacents à l'apex de la dent comme l'os ou le ligament parodontal [161].

Puisque d'autres cellules souches que celles de la papille apicale pourraient être impliquées dans ce phénomène de réparation, ces mêmes cellules seraient susceptibles d'être également présentes dans les tissus péri-apicaux des DP *matures*. C'est ce qu'a cherché à vérifier l'équipe de Chrepa et al en septembre 2015 en analysant une goutte du sang contenu dans le canal pulpaire après une procédure de revitalisation sur une dizaine de dents permanentes matures nécrosées avec une lésion péri-apicale. Une importante quantité de cellules souches fut également observée, et une fois mises en culture elles étaient même capables de se différencier en odontoblastes [54]. Cela nous permet d'espérer envisager cette thérapeutique clinique sur des dents permanentes matures, comme nous l'avions déjà évoqué précédemment (*chapitre 3, partie 1.3*).

D'ailleurs un cas clinique concernant la réalisation d'une thérapie de revascularisation pulpaire sur deux dents permanentes matures nécrosées présentant une lésion péri-apicale, a déjà été réalisé par Paryani et Kim en 2013. Une résolution des signes cliniques et des symptômes, avec guérison complète de la lésion péri-apicale ont été observées [206].

1.6.3 *Apports de la revitalisation pulpaire au domaine de l'endodontie*

Le domaine de l'endodontie intéresse à plusieurs niveaux le scientifique, le clinicien et le patient, qui ont chacun des attentes différentes.

– Le patient espère obtenir de cette thérapeutique une résolution *clinique* de sa maladie : une disparition de la douleur voire du gonflement, la conservation de sa dent pour une question bien évidemment fonctionnelle mais également esthétique, surtout lorsque l'on considère le jeune âge des patients concernés (dents permanentes immatures). D'après les résultats décrits précédemment on peut considérer que cette nouvelle thérapeutique de revitalisation pulpaire répond aux attentes du patient.

– Le clinicien espère, en plus de répondre aux attentes cliniques du patient, obtenir des résultats au niveau *radiologique* : une disparition de la lésion péri-apicale ainsi qu'un développement radiculaire. Cette elongation radiculaire associée à l'épaississement des parois permettent de renforcer la dent contre un éventuel risque de fracture ultérieur, contrairement à la technique d'apexification. La revitalisation pulpaire constitue donc une nouvelle thérapeutique alternative non négligeable face à la technique d'apexification des dents permanentes immatures nécrosées infectées.

– Le scientifique avait pour espoir de recréer, régénérer un tissu pulpaire au sein de l'espace canalaire. Les résultats de la revitalisation pulpaire ne sont donc pas un réel succès puisqu'il n'y a aucune preuve *histologique* de régénération complète de la pulpe, mais au contraire celle de la génération d'un tissu ostéoïde et cémentoïde.

La revitalisation pulpaire n'aboutit donc pas sur le rêve de régénération pulpaire qu'a pu former le scientifique au commencement, mais c'est finalement un excellent compromis puisque cliniquement et radiologiquement les attentes à la fois du patient et du clinicien sont comblées.

2 RÉGÉNÉRATION PULPAIRE

2.1 Endodontie régénérative : définition et principes

2.1.1 Définition

L'endodontie régénérative regroupe des procédures biologiques conçues pour remplacer des structures du complexe pulpo-dentinaire endommagées, grâce à la régénération d'un tissu pulpaire fonctionnel, innervé et vascularisé. Le but ultime est de reconstituer le continuum tissulaire normal à la limite dentino-pulpaire en régularisant les procédés tissulaires spécifiques de la dentinogenèse tertiaire [35].

Il existe deux types de régénération pulpaire selon la situation clinique [120] : une régénération pulpaire partielle et une régénération pulpaire *de novo* de synthèse :

- L'infection et l'inflammation pulpaires restent compartimentées jusqu'à ce que l'intégralité du tissu pulpaire soit nécrosé. Ainsi, avant la nécrose pulpaire complète, la partie saine du tissu pulpaire restant peut être conservée après désinfection et aider à régénérer la portion perdue. C'est la **régénération pulpaire partielle**.
- Lorsque la pulpe est complètement perdue, nécrosée, c'est son intégralité qui doit être régénérer sans l'aide d'une portion saine restante, on parle alors de **régénération pulpaire de novo synthesis**.

Ces procédures d'endodontie régénérative correspondent à l'application des principes de l'ingénierie tissulaire au domaine de l'endodontie.

2.1.2 Ingénierie tissulaire

2.1.2.1 Définition

L'ingénierie tissulaire est née dans les années 1980 lorsque le chimiste Robert Langer et le chirurgien Joseph Vacanti [150] émirent l'hypothèse qu'il était possible de régénérer un tissu ou un organe en cultivant des cellules spécifiques sur un matériau biodégradable. En 1988 Skalak et Fox définissent alors l'ingénierie tissulaire comme étant une approche interdisciplinaire de la médecine faisant appel aux principes de l'ingénierie de la science du vivant et des effets biologiques qui permettent de restaurer, maintenir ou améliorer la fonction d'un tissu [259]. Depuis, les progrès de la science ont permis une évolution de cette définition à travers les années. En 2005, par MacArthur et Oreffo [165] qui définissaient l'ingénierie tissulaire comme étant la compréhension des principes de la croissance tissulaire et son application pour produire un tissu de remplacement fonctionnel à des fins cliniques, ou encore par Murray et al en 2007 : « l'utilisation de stratégies thérapeutiques biologiques visant à remplacer, réparer et/ou améliorer la fonction du tissu » [184].

L'ingénierie tissulaire est donc une discipline qui intègre les domaines de la biologie et de l'ingénierie afin de se focaliser sur la régénération plutôt que la réparation. Il existe trois principes fondamentaux à cette discipline : les cellules progénitrices, les facteurs de croissance et une « matrice » ou « scaffold » [114] (*illustration 54*).

Rmq : La première application d'ingénierie tissulaire a été publiée en 1990 et démontrait la possibilité de régénérer un tissu cartilagineux en forme d'oreille humaine dans le dos d'une souris [257].

Rmq : Lors de la technique de revitalisation, le caillot sanguin et la dentine déminéralisée peuvent être considérés comme des matrices ou scaffold permettant la prolifération et la différenciation des cellules souches de la papille apicale. De plus si l'on considère les facteurs de croissance relargués par la dentine déminéralisée, cette technique est une réelle application des principes de l'ingénierie tissulaire.

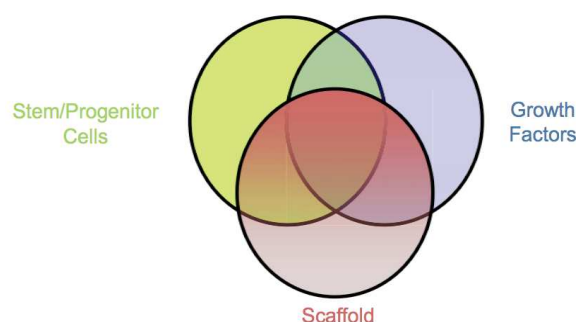


Illustration 54 : La triade de l'ingénierie tissulaire [114]

2.1.2.2 Trois principes fondamentaux

La régénération tissulaire nécessite une source appropriée de cellules souches/progénitrices, des facteurs de croissance et une matrice (scaffold) pour contrôler le développement du tissu ciblé [114].

2.1.2.2.1 Cellules souches

Tous les tissus biologiques dérivent de cellules souches. Le premier élément nécessaire pour la régénération d'un tissu est donc une source de cellules souches capables de se différencier en composants du tissu désiré [80].

Ces cellules souches sont des cellules immatures, non spécialisées qui se définissent par deux propriétés [215] :

- La première est qu'elles ont le potentiel de s'auto-renouveler par une multiplication à l'identique, permettant la création d'un réservoir cellulaire.
- La deuxième est qu'elles possèdent le potentiel de se diviser continuellement et de produire sur commande des cellules progénitrices qui se différencient et qui se développent en différents autres types cellulaires ou tissulaires.

Cela est possible grâce à une division asymétrique de la cellule souche mère en deux cellules sœurs dissemblables : l'une est identique à la cellule mère et continue à contribuer à la lignée cellulaire souche originale, l'autre varie d'une certaine manière (*illustration 55*). Cette dernière contient un lot différent d'instructions génétiques et elle est caractérisée par une capacité proliférative réduite ainsi qu'un potentiel de développement plus restreint que celui de la cellule mère. Finalement une cellule souche devient une cellule dite « progénitrice » ou « précurseur », compétente pour produire une ou quelques cellules différenciées terminales comme des cellules musculaires ou des neurones [89].

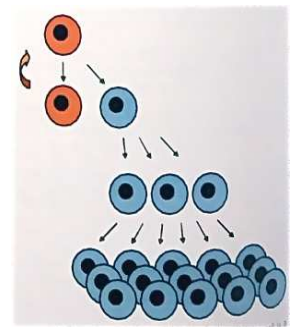


Illustration 55 : Division asymétrique d'une cellule souche [12]

Il est communément fait une distinction entre les cellules souches selon leur potentiel de différenciation et leur provenance :

- Les cellules souches embryonnaires ou foetales qui proviennent d'embryons [89] :
 - Les *cellules totipotentes* : Elles sont retrouvées lors des premiers stades du développement embryonnaire. Rapidement après la fertilisation le zygote se divise de manière répétée jusqu'à ce qu'il forme une masse cellulaire appelée morula. Ces 32 à 128 cellules composant la morula ont toutes la capacité de donner lieu à tous les différents types cellulaires de l'embryon ainsi qu'aux tissus extra-embryonnaires nécessaires à son implantation dans la cavité utérine. Chacune de ces cellules peut devenir un individu « complet » : elles sont dites « aptes à tout ».
 - Les *cellules pluripotentes* : Elles sont retrouvées dans la masse cellulaire interne du blastocyste qui fait suite au stade de la morula après son implantation dans la cavité utérine. Chacune de ces cellules est capable de se différencier en tous les différents types cellulaires du corps humain sauf celles du placenta ou des autres tissus de soutien extra-embryonnaires. Elles ne peuvent donc pas devenir un individu « complet » et elles sont dites « aptes à beaucoup ».
 - Les *cellules multipotentes* : Elles sont retrouvées dans chacun des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme, endoderme) qui sont formés après l'invagination du blastocyste. Les cellules souches appartenant à l'un des trois feuillets peuvent se différencier en différents types cellulaires mais sont déjà engagées dans une certaine direction et elles ne peuvent se trans-différencier pour former des dérivés d'un autre feuillet embryonnaire : leur potentiel de différenciation est restreint par rapport aux cellules souches des stades précédents.

- Les cellules souches postnatales ou adultes : qui proviennent des tissus adultes incluant la peau, les intestins, le foie, le cerveau, et la moelle osseuse. Elles participent à l'homéostasie et à la réparation tissulaire [12].

Contrairement aux cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes ne se répliquent pas indéfiniment en culture.

On distingue :

- Les *cellules multipotentes* : En plus d'être présentes chez l'embryon, on peut les retrouver dans l'organisme adulte. Par exemple on peut citer les cellules hématopoïétiques qui donnent des globules rouges, des plaquettes, des lymphocytes et des macrophages.
- Les *cellules unipotentes* : Elles ne peuvent produire qu'un seul type cellulaire, tout en s'autorenouvelant.
- En plus de ces cellules souches naturellement présentes dans le corps humain, il existe des cellules souches générées artificiellement par manipulations génétiques : ce sont des cellules pluripotentes induites [IPS] [80]. Ces IPS sont en réalité des cellules souches postnatales reprogrammées avec des caractéristiques similaires à celles des cellules souches embryonnaires, constituant une alternative éthique face à l'utilisation de ces dernières [65].

L'application des thérapeutiques cellulaires nécessite au préalable l'obtention de ces cellules souches et cela passe par un prélèvement. Selon la source de ce prélèvement on parlera [184] :

- d'une thérapeutique **autologue** lorsque le donneur est le patient lui-même. Les cellules thérapeutiques seront parfaitement tolérées par le patient sur le plan immunitaire. L'inconvénient réside dans l'existence de « deux sites opératoires » : le site de prélèvement et le site d'implantation, doublant les risques d'infection. De plus, avant de pouvoir être utilisées, ces cellules prélevées doivent être isolées et multipliées, ce qui nécessite du temps.
- d'une thérapeutique **allogène** lorsque le donneur est différent du patient/receveur mais de même espèce. Il existe un risque que ces cellules thérapeutiques soient reconnues comme étrangères par le système immunitaire du patient et soient éliminées. Ces cellules prélevées sont généralement stockées dans des banques cellulaires, prêtes à l'emploi (Exemple : <http://www.futurehealthbiobank.fr/>).
- d'une thérapeutique **xenogène** lorsque le donneur est d'une espèce différente de celle du receveur. Il existe cependant un risque majeur de rejet par le système immunitaire et un risque de transmission pathogène du donneur animal au receveur humain.

Les cellules souches embryonnaires semblent donc avoir un meilleur potentiel de différenciation. Seulement leur utilisation est fortement contestée au niveau éthique puisqu'elle implique la destruction d'embryons pour l'obtention de telles cellules. Les cellules souches les plus étudiées actuellement pour la régénération endodontique sont les cellules souches autologues postnatales [184].

2.1.2.2.2 Facteurs de croissance

La capacité de différenciation des cellules souches est dépendante de leur lignée mais également des différents stimuli environnementaux auxquelles elles sont exposées, comme des facteurs de croissance, la matrice extra-cellulaire, une hypoxie ou autres. L'environnement est donc un facteur critique de la différenciation tissulaire et les facteurs environnementaux un élément fondamental de l'ingénierie tissulaire [114] [105].

Différentes études ont permis de démontrer cette influence des facteurs de croissance sur la différenciation cellulaire, dont celle de Wei et al qui ont exposé une même population de cellules pulpaires (DPC) à trois différentes combinaisons de facteurs de croissance. Selon la combinaison de facteurs de croissance à laquelle elle était exposée, cette même population a donné naissance à trois lignées cellulaires différentes : une différenciation odontogénique, chondrogénique (cartilage) et adipogénique (graisse) [296]. Le contrôle de l'exposition des cellules souches à certains facteurs de croissance devrait pouvoir permettre de guider leur différenciation vers les types cellulaires recherchés.

Les facteurs de croissance sont des molécules peptidiques spécifiques de la signalisation cellule-cellule et cellule-matrice, grâce à un système de récepteurs de surface spécifiques. Ils peuvent être libérés par beaucoup de différents types cellulaires en diverses manières (*endocrine* : les cellules émettrice et cible sont éloignées, *autocrine* : la cellule émettrice est aussi la cellule cible, *paracrine* : les cellules émettrice et cible sont très proches, *juxtacrine* : les cellules émettrice et cible sont en contact étroit ou *intracrine* : action à l'intérieur même de la cellule), ciblant une ou des cellules en particulier [174].

Après avoir atteint ces récepteurs sur les cellules cibles, les facteurs de croissance stimulent des voies de signalisation intra-cellulaire atteignant le noyau et résultant sur l'activation de gènes qui modifient le phénotype, l'activité cellulaire et induisent la prolifération et/ou différenciation cellulaire. Cependant, l'effet de chaque facteur de croissance est régulé par un système complexe de boucles de rétro-action qui impliquent d'autres facteurs de croissance, enzymes et protéines de liaison. Ces médiateurs biologiques régulent ainsi d'importants événements cellulaires impliqués dans la morphogenèse et la réparation tissulaire [135] [5] [289].

2.1.2.2.3 Scaffold

La Matrice Extra-Cellulaire [MEC] procure non seulement une stabilité mécanique au tissu mais elle sert aussi de régulateur insoluble des fonctions cellulaires (adhésion, migration, prolifération et différenciation), grâce à ses interactions avec les récepteurs cellulaires et/ou les facteurs de croissance relargués par la cellule elle-même.

Le remplacement de ce micro environnement cellulaire unique est nécessaire en attendant la création d'un tissu de substitution *in vitro* ou *in vivo*. Un tel matériau est appelé matrice ou scaffold et peut être conçu sous plusieurs formes afin de mimer au moins partiellement la structure biologique et les fonctions de la MEC native [289] (tableau 23).

Fonction de la MEC dans les tissus natifs	Fonction analogue du Scaffold dans les tissus conçus
Fournit un support structurel pour que les cellules puissent résider	Fournir un support structurel pour les cellules appliquées de manière exogène, pour qu'elles puissent s'attacher, grandir, migrer et se différencier <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>
Contribue aux propriétés mécaniques des tissus	Promouvoir la forme et la stabilité mécanique au défaut tissulaire et conférer la rigidité aux tissus conçus
Promeut des repères bioactifs pour les cellules afin qu'elles répondent à leur micro-environnement	Interagir activement avec les cellules pour faciliter des activités cellulaires telles que la prolifération et la différenciation
Agit en tant que réservoir de facteurs de croissance et potentialise leurs actions	Servir de véhicule d'administration et de réservoir pour des facteurs de croissance appliqués de manière exogène
Promeut un environnement physique flexible pour permettre le remodelage en réponse à des processus tissulaires dynamiques comme la réparation tissulaire	Promouvoir un volume interstitiel pour la vascularisation et la formation de nouveaux tissus pendant le remodelage

Tableau 23 : Fonctions de la matrice extra-cellulaire dans les tissus natifs et fonctions analogues du scaffold dans les tissus conçus. Tableau traduit du livre *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*, Vishwakarma [289]

Les différents types de matériaux utilisés pour créer un scaffold incluent [5]:

- des polymères synthétiques biodégradables: acide polyactique [PLA], acide polyglycolique [PGA], et leur copolymère acide polylactique-co-glycolique [PLGA] ;
- des polymères naturels biodégradables de sources biologiques : collagène, gélatine, fibrine, albumine et chitine, acide hyaluronique, cellulose ;
- des matériaux inorganiques : hydroxyapatite [HA], phosphate tricalcique [TCP] ;
- et des composites.

Qu'ils soient naturels ou synthétiques, ils présentent tous des avantages et inconvénients à prendre en considération [5] (*tableau 24*) :

Types de matériaux	Avantages	Inconvénients
<i>Polymères Naturels</i>	- résistance structurelle - bioactif - biodégradable	difficilement exploitables avec un risque associé de réaction immunitaire
<i>Polymères Synthétiques</i>	- facilité de fabrication - bonnes propriétés mécaniques - caractéristiques physico-chimiques modifiables	- manque de bioactivité - réponse inflammatoire hôte aiguë ou chronique

Tableau 24 : Avantages et inconvénients des polymères selon leur nature

2.1.3 **Obstacles à l'application au domaine de l'endodontie**

Bien que le volume du tissu pulpaire mature à régénérer soit particulièrement faible, environ 10-100 μ L, le traitement d'un canal « vide » avec une stratégie de régénération pose un certain nombre de difficultés à surmonter telles que [120] :

- La microstructure unique du tissu pulpaire qui est constitué de différents types cellulaires, répartis en différentes couches ou zones, avec une innervation complexe.
- La localisation spécifique de la dentine qui se trouve uniquement en périphérie de la pulpe ainsi que sa structure hautement organisée avec des tubuli dentinaires alignés.
- La localisation anatomique particulière de la pulpe qui est encapsulée au sein de la dentine avec une unique et étroite porte d'entrée fournie par l'apex radiculaire.

Toutes ces considérations anatomiques et structurales compliquent le travail des ingénieurs pour [6] :

- Le recrutement de cellules adaptées,
- La mise au point de matériaux permettant la croissance et l'organisation du tissu néoformé,
- Le choix et l'utilisation de molécules de signalisation ainsi que le contrôle spatial, temporel et quantitatif de leur administration au niveau du tissu à régénérer,
- La vascularisation et l'innervation du tissu néoformé ou de l'implant tissulaire,
- Le contrôle de l'inflammation.

2.1.3.1 Source de cellules souches ?

L'utilisation de cellules souches de sources extra-dentaires requière un environnement guidant pour une différenciation odontogénique, ce qui est complexe comparé à l'utilisation de cellules souches d'origine dentaire [5].

Plusieurs types de cellules souches adultes résident dans divers tissus d'origine mésenchymateuse et ces cellules sont collectivement mentionnées sous le terme de cellules souches mésenchymateuses [MSCs] [80].

De récentes études sur les cellules souches appliquées au domaine de l'odontologie ont permis d'identifier plusieurs sources de ces MSCs dans la région orale et maxillo-faciale (*illustration 56*). Ces cellules résideraient dans une zone spécifique à chaque tissu, c'est à dire une « niche de cellules souches » qui est composée de types cellulaires hétérologues, de MEC et de facteurs solubles nécessaires pour soutenir le maintien et l'auto-renouvellement de ces cellules souches [264].

Ainsi au niveau de la zone orale et maxillo-faciale plusieurs types de MSCs ont été isolés :

- *Au niveau des glandes salivaires* : SGSCs (cellules souches dérivées des glandes salivaires)
- *Au niveau de l'os oro-facial* :
 - BMSCs : cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse de l'os oro-facial
 - PSCs : cellules souches dérivées du périoste
- *Au niveau de la gencive* : GMSCs (cellules souches mésenchymateuses dérivées de la gencive)
- *Au niveau de l'épithélium oral* : OESCs (cellules souches/progénitrices de l'épithélium oral)
- *Au niveau des tissus dentaires* :
 - DPSCs : cellules souches de la pulpe dentaire [110]
 - SHEDs : cellules souches des dents temporaires humaines exfoliées [177]
 - PDLSCs : cellules souches du ligament parodontal
 - SCAPs : cellules souches de la papille apicale [262]
 - DFSCs : cellules souches du follicule dentaire [65]
 - TGPCs : cellules progénitrices du germe dentaire

Les cellules souches principalement étudiées sont les DPSCs grâce à la facilité d'accès au site de collection et à leur vaste capacité de différenciation. Sont aussi très étudiées les SHEDs, SCAPs, PDLSCs et DFSCs [264].

L'identification et la purification de ces populations de cellules souches sont réalisées à l'aide de protéines exprimées spécifiquement à leur surface qui servent de marqueurs d'identification (les Clusters de Différenciation). Le principal marqueur des cellules souches est le CD34, mais sont aussi utilisés STRO-1, CD13, CD146, CD31 ... [120]

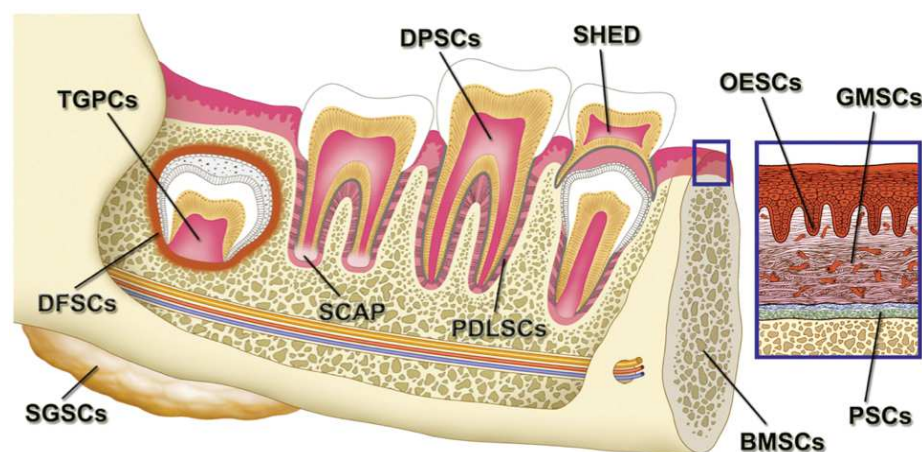


Illustration 56 : Schéma représentant les différentes sources de cellules souches dans la région orale et maxillo-faciale [80]

2.1.3.2 Scaffold

La création d'un scaffold est plus importante que la simple élaboration d'une structure tri-dimensionnelle [174]. C'est la constitution d'un micro-environnement physico-chimique et biologique, temporaire, mimant au maximum la MEC naturelle de la pulpe. Un des nombreux défis de l'application de l'ingénierie tissulaire au domaine de l'endodontie est donc la conception de ce scaffold qui, pour pouvoir être qualifié d'idéal, devrait répondre à plusieurs conditions [5] [105] [190] :

- Il doit être *biocompatible, non toxique*.
- Il doit être *biodégradable* de manière synchrone avec la reconstitution/le remodelage tissulaire : le scaffold est temporaire puisqu'il sera remplacé complètement par la matrice nouvellement synthétisée.
- Son *système de mise en place* doit être adapté aux considérations anatomiques : la structure anatomique du canal radiculaire nécessite l'utilisation d'un système injectable.
- Sa *structure* doit permettre de fournir une encapsulation ou une surface d'adhésion pour que les cellules puissent se régénérer, se différencier.
- Il doit être efficace pour le *transport* des nutriments, de l'oxygène et des déchets.
- Il doit servir de *réservoir* pour les facteurs de croissance et de différenciation.
- Il doit pouvoir aider les cellules au niveau de leur *organisation spatiale* et un éventuel remplacement par des tissus appropriés.
- Il doit être capable de *modifier ses propriétés* mécaniques, physiques et biologiques pour répondre/s'adapter à des applications spécifiques.

Eu égard à tous ces facteurs, différentes voies d'approche ont été considérées pour l'élaboration d'un tel scaffold (tableau 25).

- **Platelet-Rich Plasma et Platelet-Riched Fibrin :**

- Le *plasma riche en plaquettes* [PRP] est un concentré plaquettaire dit « standard ». Il correspond au surnageant enrichi en plaquettes, obtenu après centrifugation du propre sang du patient prélevé sous anticoagulant [74].

- La *Fibrine riche en plaquette* [PRF] est un concentré plaquettaire de deuxième génération, pouvant être qualifié de « naturel ». Elle est préparée à partir du propre sang du patient sans addition d'anticoagulants ou de modifications biochimiques artificielles, grâce à une polymérisation lente lors de la centrifugation (illustration 57) [73]. C'est un biomatériau avec une composition et une architecture tridimensionnelle spécifiques : un réseau dense de fibrine contenant en grande quantité des leucocytes, cytokines, glycoprotéines structurelles mais aussi des facteurs de croissance tels que TGF β -1, PDGF, VEGF. Les leucocytes jouent un important rôle dans le relargage de facteurs de croissance, la régulation immunitaire, l'activité anti-infectieuse et le remodelage de la matrice lors la guérison d'une lésion [212]. Les facteurs de croissance participent activement à la régulation de processus cellulaires tels que la différenciation et la prolifération permettant une induction de la réparation voire de la régénération tissulaire [8].

Considérant ces données ces matériaux ont rapidement attiré l'attention des chercheurs pour leur utilisation en chirurgie mais également en tant que scaffold en ingénierie tissulaire. Ils ont été utilisés dans plusieurs études cliniques de revitalisation pulpaire où ils ont montré une réelle efficacité [32] [277]. Cependant celle-ci ne semble pas supérieure à celle d'un simple caillot sanguin [31].

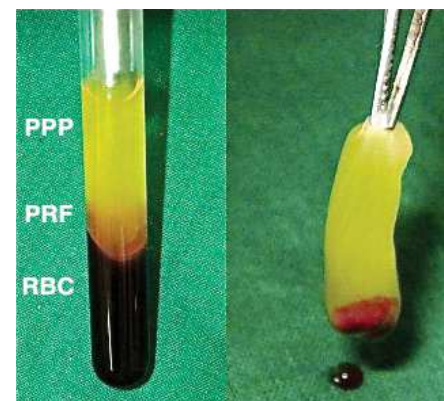


Illustration 57 : Platelet-rich fibrin :
- à gauche le tube de sang après la centrifugation montrant 3 couches : acellulaire PPP (platelet-poor plasma), PRF et RBCs (cellules rouges du sang)
- à droite : un scaffold de PRF [212]

- **Nanotechnologie et Scaffolds nanofibreux :**

La (ré)génération d'un tissu fonctionnel requière une organisation effective des cellules en un tissu ayant des caractéristiques morphologiques et physiques ressemblant à celles du tissu originel. Les cellules s'organisent en fonction des interactions avec la MEC sur la base de sa topographie, de ses propriétés mécaniques (comme la rigidité, l'élasticité et la viscosité) et chimiques (des gradients de concentration de facteurs de croissance ou de molécules de la MEC). Pour que l'organisation du tissu néoformé soit similaire à celle du tissu originel, la création d'un scaffold imitant ces caractéristiques de la MEC native semble donc primordiale : on parle de « biomimétisme » [136].

Rmq : La MEC des différents tissus du corps humain diffère dans sa composition et son organisation spatiale, leur conférant chacun une morphologie spécifique à leur fonction. Les considérations concernant la conception de scaffolds devraient donc varier en fonction des tissus à régénérer [78].

La MEC native étant composée d'un entrelacement complexe de fibres protéiques à une dimension nanométrique [78] c'est donc des avancées dans le domaine de la nanotechnologie qui ont permis de contribuer à l'élaboration de telles structures. Cela est possible grâce à un meilleur contrôle des propriétés mécaniques et physiques de ces scaffolds pouvant même être réalisés sur-mesure pour faciliter des comportements cellulaires spécifiques et l'interaction cellule-MEC [105] [112]. Au niveau structurel ils sont donc constitués d'un réseau fibrillaire nanométrique avec des pores interconnectés (*illustration 58*) : ce sont des scaffold nanofibreux. Cette structure leur offre un excellent rapport surface active / volume stimulant positivement l'interaction cellules-MEC. Cela facilite l'infiltration et la prolifération cellulaires, la différenciation des cellules souches, la distribution des nutriments et la formation tissulaire [112].

Seules trois techniques permettent de fabriquer ces scaffolds nanofibreux [23] [20] :

- **L'Electrospinning** (ou électrofilage) : c'est une méthode de transformation non mécanique, utilisant un champ électrique pour transformer un polymère en solution en une construction fibreuse. Cette technique est très attractive pour les chercheurs en ingénierie tissulaire car elle permet une grande diversité et un contrôle à la fois de la géométrie et des caractéristiques mécaniques des scaffolds créés. De plus, ce procédé de fabrication permet l'adjonction d'antibiotiques au niveau des scaffolds, les rendant bioactifs [36]. La simplicité de cette technique lui permettrait d'être utilisée à grande échelle et en production de masse.
- **L'Induction Thermique de Séparation de Phase (TIPS)** : c'est la séparation thermodynamique d'un polymère en solution en un composant riche en polymère et un composant pauvre en polymère/riche en solvant. L'architecture macroporeuse peut être contrôlée par l'addition de porogènes variés au niveau du polymère en solution : la dimension et l'interconnectivité des pores varient selon la concentration, la taille et la géométrie des porogènes utilisés. Bien que cette technique soit simple et ne nécessite pas un équipement particulièrement spécialisé, son efficacité est limitée à certains polymères et sa production est limitée à l'échelle du laboratoire.
- **Self-assembly** (ou auto-assemblage) : l'auto-assemblage est l'organisation spontanée de molécules ou composés individuels désordonnés en une structure stable et ordonnée grâce à des liaisons non-covalentes, sans intervention extérieure. Bien que ce soit un processus naturel commun, la technique d'auto-assemblage est un procédé de laboratoire complexe et de faible productivité. Cela empêche l'utilisation de cette technique pour la fabrication à grande échelle de scaffolds nanofibreux.

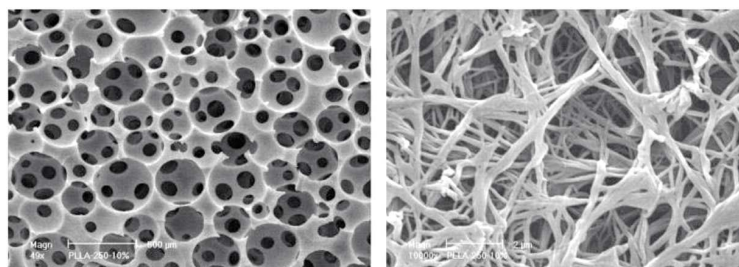


Illustration 58 : Image de microscopie électronique à balayage d'un scaffold 3-D macro-poreux nano-fibreux à faible grossissement à gauche (X50) et à fort grossissement à droite (X10 000) [295]

L'avantage considérable des scaffolds nanofibreux, en particulier ceux conçus par électrospinning, est la possibilité de les rendre bioactifs grâce à l'incorporation de molécules ou agents bioactifs en leur sein. Ils ne servent plus seulement de réservoir cellulaire mais sont un véritable véhicule pour la libération d'agents bioactifs tels que des facteurs de croissance mais aussi des antibiotiques. Leur utilisation permettrait ainsi de créer non seulement un environnement stérile favorable à la survie tissulaire et au développement, mais tendraient également à être plus compatibles envers les cellules en imitant des effets secondaires toxiques par la libération contrôlée d'agents chimiques et à de faibles concentrations [105].

Deux principaux types de scaffolds nanofibreux sont étudiés pour la régénération du CPD :

– Scaffolds injectables d'hydrogels :

La structure anatomique complexe des canaux radiculaires impose la mise en place d'un système de distribution adéquat. En effet la forme étroite et conique depuis la couronne jusqu'à l'apex freine l'insertion de biomatériaux rigides. De plus, les cellules pulpaires implantées au sein d'un scaffold rigide vont rencontrer de grandes difficultés pour s'attacher et pénétrer dans les murs dentinaires, ce qui empêche la génération d'odontoblastes fonctionnels et la production de nouvelle dentine. L'utilisation d'un scaffold injectable semble donc tout à fait indiquée, contrairement à celle d'un scaffold rigide [105].

L'hydrogel présente une haute teneur en eau ainsi qu'une faible tension inter-faciale lui offrant une capacité de fluidification qui permet une injection sous l'application d'une force. De plus, l'hydrogel possède des propriétés viscoélastiques ajustables qui confèrent une consistance correspondant à celle des tissus mous, des capacités d'encapsulation et de distribution cellulaires efficaces, ainsi qu'une option de personnalisation de propriétés spécifiques pour des applications particulières [5]. L'incorporation de facteurs de croissance au sein des scaffolds d'hydrogel est également possible. Parmi les polymères d'hydrogels, ceux à base de collagène sont très populaires pour la régénération pulpaire. En effet le collagène est un constituant majeur de la MEC dentinaire, présentant ainsi une excellente biocompatibilité [105].

Ces scaffolds d'hydrogel sont généralement créés par la technique d'auto-assemblage qui présente des inconvénients au niveau des propriétés mécaniques et structurales : une irrégularité de la dimension des pores, une influence de la viscosité sur la prolifération cellulaire et une difficulté à maintenir le scaffold d'hydrogel de part en part du système canalaire radiculaire [132] (tableau 25). Cependant, des scaffolds injectables structurellement compétents et obtenus par électrospinning, qui permet un meilleur contrôle des propriétés, ont été obtenus dans différentes études et semblent très prometteurs [26] [216].

– Scaffolds tri-dimensionnels tubulaires:

La combinaison de la technique d'électrospinning avec une technologie nanocomposite utilisant des nanotubes d'argile aluminosilicate (halloysite : HNTs) a permis l'élaboration de nouveaux scaffolds prometteurs pour la régénération pulpo-dentinaire [37]. Les nanotubes d'argile servant de véhicule d'agents bioactifs et permettant leur libération contrôlée dans le temps au sein même des scaffolds nano-fibreux, font de ces derniers des scaffolds bioactifs.

Ces scaffolds peuvent être développés à partir de polymères différents ou sous différentes formes, permettant d'obtenir la rigidité et la forme tubulaire (longueur, diamètre) nécessaires à une introduction aisée dans le système canalaire (illustration 59)(tableau 25) [6].

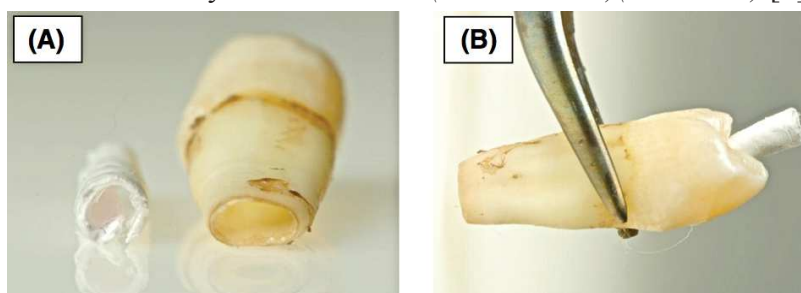


Illustration 59 : Scaffold nanofibreux 3D tubulaire [37]

- (A) Photographie d'une vue générale du prototype de scaffold 3D et d'une prémolaire immature
(B) Photographie de la démonstration de son application clinique sur une prémolaire immature

• **Techniques de conception et fabrication assistées par ordinateur** :

Un problème récurrent lors des différentes conceptions de scaffolds étant le manque de contrôle de la forme 3D, certaines techniques de conception et fabrication assistées par ordinateur ont été adoptées par les chercheurs en ingénierie tissulaire, dont la Solid Freeform Fabrication [SFF]. Celle-ci peut entre autres être basée sur l'utilisation d'un laser ou de l'impression 3D [127]. La combinaison de cette technique avec la TIPS a permis de créer la reverse SFF technologie [149]. Cette technique permet de créer des scaffolds 3D nanofibreux avec des formes spécifiques complexes et dans lesquelles peuvent êtreensemencées des cellules souches [307]. Cependant les études actuelles concernent surtout la régénération osseuse ou cartilagineuse avec la création de scaffolds correspondant à une oreille humaine ou à une section de mandibule [171], et sont encore peu étudiés pour la régénération du CPD.

	Avantages	Inconvénients
PRP et PRF	<ul style="list-style-type: none"> - Préparation aisée - Economique - Non toxique, biocompatible - Risque de rejet immunitaire minimal - Relargage facteurs de croissance - Activités immunitaire et anti-infectieuse 	-Pas plus efficace qu'un simple caillot sanguin lors des techniques de revitalisation.
Scaffolds nano-fibreux [SNF]	<ul style="list-style-type: none"> - Compétences mécaniques - Capacité élevée de traitement - Biocompatible - Biodégradable - Rapport surface active/volume - Porosité interconnectée - Dimension nanométrique des fibres - Contrôle de l'architecture - Adjonction possible d'antibiotiques - Stimulent positivement l'interaction cellules/MEC - Stimulent des processus cellulaires (différenciation et prolifération). 	Propriétés et niveau de contrôle différents selon la technique de fabrication.
SNF obtenus par auto-assemblage - Hydrogels	<ul style="list-style-type: none"> - Avantages des SNF - Injectables - Consistance adaptée aux tissus mous - Favorisent la pénétration et l'attachement cellulaires - Permettent l'encapsulation cellulaire [132] [98] [226] 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible contrôle de la taille et de la forme des pores [112] - Influence de la viscosité sur la prolifération cellulaire - Mauvaises propriétés mécaniques [312] : difficulté de maintenir le scaffold de part en part du système canalaire radiculaire.
SNF obtenus par electrospinning - Scaffolds 3D tubulaires	<ul style="list-style-type: none"> - Avantages des SNF - Contrôle des pores (taille, forme) et des fibres (alignement, diamètre, morphologie). - Propriétés mécaniques - Contrôle rigidité et forme 	<ul style="list-style-type: none"> - Diamètre des fibres généralement supérieur à celles des fibres naturelles de la MEC - Disposition aléatoire des pores - Utilisation de solvants organiques pour la préparation des polymères [20] [23]
SNF obtenus par TIPS	<ul style="list-style-type: none"> - Avantages des SNF - Optimisation infiltration et prolifération cellulaires, transport nutritionnel, angiogenèse et formation de nouveaux tissus grâce à la création de réseaux au sein du scaffold par la combinaison de TIPS avec d'autres techniques [112]. 	<ul style="list-style-type: none"> - Production limitée à l'échelle du laboratoire - Limitée à certains polymères [20] [23]

Tableau 25 : Principaux scaffolds étudiés pour la régénération pulpaire : avantages et inconvénients

A ce jour encore aucun scaffold ne peut être qualifié d'idéal. Bien qu'ils possèdent tous d'indéniables qualités, certaines limites restent à surmonter. Les recherches actuelles prennent ainsi en considération les avantages et inconvénients de chacun (*tableau 25*) pour tendre vers la création de nouveaux scaffolds combinant un maximum de leurs différents avantages. Les plus prometteuses de ces recherches s'orientent principalement vers la création de scaffolds bioactifs nano-fibreux par électrospinning [36] sous forme d'hydrogel (comme le Puramatrix™) [226] de tubes tri-dimensionnels [37] ou même sous forme de cône de gutta percha [67].

2.1.3.3 Signaux cellulaires et facteurs de croissance concernés ?

Pendant les événements de la dentinogenèse et de la régénération pulpaire, plusieurs ensembles de facteurs de croissance peuvent être [105]:

- relargués par la matrice dentinaire dégradée,
- sécrétés par les fibroblastes pulpaires, les cellules souches pulpaires, les macrophages ...
- dérivés des plaquettes du caillot sanguin induit pendant les procédures de revascularisation,
- artificiellement synthétisés in vitro et délivrés localement dans les tissus conçus.

Les facteurs de croissance concernés par les techniques de régénération du CPD sont très variés et les principaux sont regroupés dans le tableau suivant (*tableau 26*).

<p>TGFβ</p> <p>[211] [125] [62] [288] [222]</p>	<p>Transforming Growth Factor-beta (ou facteur de croissance transformant-bêta).</p> <p>Ces cytokines appartiennent à la super-famille du même nom qui comprend plusieurs autres membres dont les BMP, les activines, GDF (growth and differentiation factor) et autres.</p> <p>Les larges activités du TGFβ sont, parmi d'autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'inhibition ou la stimulation de la prolifération cellulaire selon un contexte spécifique - le contrôle et la dégradation de la synthèse de la MEC, - le contrôle des interactions épithélio-mésenchymateuses pendant l'embryogenèse, - la médiation des réponses cellulaires et tissulaires face à une blessure - la modulation des fonctions immunitaires - la régulation de l'inflammation <p>Le TGFβ est donc impliqué dans des processus physiologiques essentiels comme le développement embryonnaire, l'homéostasie et la réparation tissulaires.</p> <p>Il peut être synthétisé par de nombreux types cellulaires dont les plaquettes, les macrophages et fibroblastes.</p> <p>Il peut être actif sur tous les types cellulaires, contrôlant la prolifération, la différenciation, la motilité, l'adhésion ou la mort selon le type cellulaire et l'état de différenciation.</p> <p>Il existe trois isoformes humaines différentes de TGFβ-1, 2 et 3, codées par trois gènes distincts et qui ont chacune une activité biologique différente et complémentaire pendant la morphogenèse dentaire :</p>
<p><i>TGFβ-1</i></p>	<p><i>Il a un rôle important dans les processus mis en jeu au cours du développement et il peut à la fois stimuler et inhiber la prolifération et/ou la différenciation des différentes lignées cellulaires, épithéliales et mésenchymateuses.</i></p> <p><i>TGFβ-1 joue un rôle primordial dans la polarisation et donc la différenciation odontoblastique, en association avec la fibronectine. [155].</i></p>
<p><i>TGFβ-2</i></p>	<p><i>Il contrôle la taille et la morphogenèse des incisives et molaires, inhibe la prolifération cellulaire et la différenciation de l'organe de l'email et de la papille dentaire [211].</i></p>
<p><i>TGFβ-3</i></p>	<p><i>Il est présent dans les dents mais ne joue aucun rôle dans l'odontogenèse [211].</i></p>

<p>BMP</p> <p>[211] [174] [125] [118] [241] [141] [291] [239]</p>	<p>Bone Morphogenic Proteins ou protéines osseuses morphogéniques : cette famille de protéines appartient à la super-famille TGFβ (excepté BMP-1), et est actuellement constituée de plus de 22 membres [38].</p> <p>La signalisation par les BMPs participe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>lors de l'embryogenèse</i> : au développement osseux cartilagineux et dentaire mais aussi au développement de nombreux organes et systèmes organiques (cœur, rein, poumons, yeux, systèmes neurologique, urinaire ...) - <i>après la naissance</i> : à la poursuite du développement, à l'homéostasie et à la réparation tissulaire. <p>Cela est possible grâce à leur participation aux interactions inductrices entre l'épithélium et le mésenchyme ainsi qu'à leur participation à la médiation d'importants processus de développement comme la prolifération, la différenciation et l'apoptose de types cellulaires variés incluant les ostéoblastes, chondroclastes, cellules neurales, cellules épithéliales, cellules progénitrices et les odontoblastes.</p> <p>Les BMPs sont donc particulièrement présentes dans la matrice extra-cellulaire osseuse, mais aussi dans beaucoup d'autres types tissulaires dont la matrice dentinaire et peuvent être synthétisées par des ostéoblastes, chondroblastes, cellules progénitrices, améloblastes et odontoblastes.</p> <p>Ainsi différents membres de la famille des BMPs sont utilisés séquentiellement et de manière répétitive pendant le développement embryonnaire de la dent, l'initiation, la morphogenèse, la cyto-différenciation et la sécrétion matricielle. Ces différentes fonctions leur offrent un potentiel thérapeutique en odontologie par la réparation tissulaire en les utilisant comme stimulateurs de la formation de dentine, d'os et de ciment [141].</p> <p>Trois BMPs semblent particulièrement être impliquées dans l'initiation du développement dentaire jusqu'à l'achèvement de la morphogenèse de la couronne : BMP-2, 4 et 7.</p> <p>C'est cette capacité à réguler la différenciation odontoblastique et/ou l'activité sécrétoire des cellules odontoblastiques permettant l'induction de la dentinogenèse réparatrice qui les rend intéressantes pour les thérapeutiques de vitalité pulpaire (en matériau de coiffage, mais aussi en traitement trans-dentinaire afin d'augmenter l'épaisseur de dentine résiduelle évitant une exposition pulpaire [231] [232]) et pour la régénération du CPD [1].</p>
<p>BMP-2</p>	<p><i>Différentes études ont permis de démontrer sa capacité à stimuler la différenciation odontoblastique de différentes cellules souches : DPSCs [237], SHED [46], cellules souches du germe dentaire [269] et SCAP [292] .</i></p>
<p>BMP-2, 4</p>	<p><i>Elles stimulent la différenciation odontoblastique des cellules pulpaires et induisent la formation de dentine lorsqu'elles sont utilisées en coiffage pulpaire [188] [189].</i></p> <p><i>Elles stimulent également l'activité de la phosphatase alcaline, favorisant la minéralisation de la matrice dentinaire [194].</i></p>
<p>BMP-7</p>	<p><i>Egalement appelée protéine ostéogénique – 1, elle permet d'induire une dentinogenèse de réparation que ce soit en trans-dentinaire [232], ou en coiffage pulpaire chez le singe [235], le furet [234] , le rat [260] ...</i></p>
<p>EGF</p> <p>[211] [174] [126]</p>	<p>Epidermal Growth Factor ou facteurs de croissance épidermiques. Cette famille de protéines rassemble une douzaine de facteurs de croissance impliqués dans le développement et le fonctionnement normal de différents organes (le cœur, la peau, le système nerveux...) :</p> <p>EGF, TGFα, HB-EGF ...</p> <p>Le facteur de croissance EGF s'exprime entre autres dans les tissus dentaires et il est également présent dans les fluides corporels normaux dont la salive.</p> <p>En plus d'un effet anti-apoptotique, il possède la capacité d'induire la migration, la différenciation et la prolifération de différents types cellulaires.</p> <p>Il est ainsi impliqué dans le développement de la dent, la réparation des lésions et dans le processus d'angiogenèse.</p>

<p>FGF [138] [200] [236] [105]</p>	<p>Fibroblast Growth Factor ou facteur de croissance fibroblastique. Ils stimulent les proliférations cellulaires dans plusieurs tissus en voie de développement. Plusieurs FGFs s'expriment pendant l'odontogenèse : FGF-1, 2, 3, 4, 8, 9 et 10. Ils peuvent être synthétisés par les macrophages, cellules mésenchymateuses, chondrocytes, ostéoblastes [174].</p>
<p><i>FGF-1</i></p>	<p><i>Egalement appelé acid FGF ou aFGF, il facilite la réparation d'une lésion en stimulant la prolifération des fibroblastes et l'angiogenèse. Il semble favoriser la polarisation des odontoblastes et la minéralisation de la prédentine [160].</i></p>
<p><i>FGF-2</i></p>	<p><i>Egalement appelé basic FGF ou bFGF, il favorise au niveau dentaire la migration, la prolifération et la différenciation des DPSCs, des cellules neuroprogénitrices, des cellules endothéliales vasculaires, des cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse et des cellules dérivées du ligament parodontal. Cela lui confère la capacité à induire l'angiogenèse, la neurogenèse et la réparation tissulaire au niveau du CPD comme du parodonte [267].</i> <i>Il a également un effet anti-apoptotique sur les fibroblastes et sa sécrétion par ces derniers est d'ailleurs augmentée lors d'une lésion de la pulpe afin de permettre la guérison en tant que facteur angiogénique [280].</i></p>
<p>IGF [88] [27]</p>	<p>Insulin-Like Growth Factor ou facteur de croissance apparenté à l'insuline. Il existe deux peptides différents : IGF-1 et 2. Ils sont essentiels pour les croissances embryonnaire et post-natale. Ils possèdent un rôle majeur dans la fonction du système immunitaire et le remodelage osseux (intéressant pour la régénération osseuse [135]). Majoritairement sécrétés par le foie, ils peuvent également être sécrétés localement par d'autres organes (cœur, rein...) mais aussi par les fibroblastes, chondroblastes et ostéoblastes. Particulièrement retrouvés dans la matrice osseuse, participant à la balance entre déminéralisation et reminéralisation, les IGF sont également présents dans la matrice dentinaire [88], où ils promeuvent la différenciation cytologique odontoblastique et améloblastique [27].</p>
<p><i>IGF-1</i></p>	<p><i>Stimulation du processus de dentinogenèse de réparation lors de son utilisation en tant que matériau de coiffage pulpaire dans des études in vivo chez le lapin [113] et chez le rat [163].</i> <i>Il semble participer au contrôle de la transition entre l'état quiescent et l'état d'activité des DPSCs, permettant une régulation de la dentinogenèse de réparation [287].</i></p>
<p>GCSF [130]</p>	<p>Granulocyte-colony stimulating factor ou facteur de croissance granulocytaire. C'est un facteur de croissance hématopoïétique (il stimule le renouvellement et la différenciation des cellules sanguines). Il peut être libéré par les macrophages, cellules endothéliales et fibroblastes. Des études utilisant le GCSF associé à une matrice de collagène pour la régénération pulpaire par thérapeutique cellulaire ont permis de démontrer sa capacité à [130]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmenter la migration et la prolifération de progéniteurs cellulaires endogènes, - supprimer la mort cellulaire par apoptose des cellules souches transplantées, - atténuer la réponse inflammatoire, - induire l'angiogenèse et la neurogenèse/ré-innervation extrinsèques et endogènes,
<p>PDGF [211] [236]</p>	<p>Platelet-Derived Growth Factor ou facteur de croissance dérivé des plaquettes, c'est un facteur de croissance pro-angiogénique qui a la capacité d'induire la prolifération et la migration cellulaire. Il existe quatre formes de PDGF : A, B, C et D. Au cours de l'odontogenèse il agit au niveau des interactions entre l'épithélium et le mésenchyme dentaires [211]. Il est plus largement contenu dans la matrice dentinaire que les autres facteurs de croissance angiogéniques (VEGF et FGF-2) [223] et il peut être sécrété par différents types cellulaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - par les cellules endothéliales afin de promouvoir la prolifération et la migration de cellules périvasculaires ainsi que la formation de nouveaux vaisseaux, - par les hDPSCs [39] et cellules pulpaires, en particulier après une lésion [279].

VEGF [236] [105]	<p>Vascular Endothelial Growth Factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, il est l'un des facteurs de croissance pro-angiogéniques majeurs avec beaucoup d'impacts régulateurs sur la fonction cellulaire neurale et vasculaire telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la survie, la prolifération, la migration des cellules endothéliales [107] - la différenciation de cellules souches pulpaire en cellules endothéliales [236] - et la germination de vaisseaux capillaires au niveau des sites de sécrétion. <p>Il existe quatre formes de VEGF (A, B, C et D) qui sont toutes exprimées dans les tissus dentaires, et qui sont particulièrement sécrétées par les fibroblastes pulpaire et hDPSCs. La sécrétion de VEGF peut être augmentée afin de faciliter la guérison tissulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - par les fibroblastes pulpaire, hDPSCs et SCAPs lorsqu'ils sont exposés à des conditions d'hypoxie [16] [105] - par les fibroblastes pulpaire lors d'une lésion de la pulpe [236].
TNF [207]	<p>Tumoral Necrotic Factor ou facteur de nécrose tumorale.</p> <p>Il en existe deux : un TNF-α appelé cachectine et un TNF-β appelé lymphotoxine.</p> <p>Il peut être sécrété par les monocytes, macrophages, lymphocytes et mastocytes ; et c'est un médiateur de l'immunité naturelle.</p>
<i>TNF-α</i>	<p><i>TNF-α possède un rôle dans la formation de dentine réparatrice, en stimulant la différenciation des DPSCs vers un phénotype odontoblastique [207].</i></p>
WnTs [240] [268]	<p>Wingless and Intrelated Proteins : La famille des molécules de signalisation wnt est constituée d'une vingtaine de membres. Les gènes codant pour ces protéines jouent un rôle central dans le développement embryonnaire et l'homéostasie adulte. Ils sont impliqués dans les interactions épithélio-mésenchymateuses au niveau des tissus dentaires, ayant ainsi un rôle majeur dans différents stades de l'odontogenèse, en particulier lors son initiation et lors de la morphogenèse mais aussi lors du développement des tissus parodontaux.</p> <p>Ils sont également impliqués dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires, participant à la dentinogenèse et à l'homéostasie tissulaire tant au niveau du complexe pulpo-dentinaire que du parodonte.</p>
SHH	<p>Sonic HedgeHogs : Le gène Shh code pour une molécule de signalisation. Shh appartient à la famille des gènes HedgeHog (trois membres : Indian, Desert et Sonic - HH). Seul Shh est exprimé dans les tissus dentaires [289]. Il est impliqué dans le développement des germes dentaires [211] , en particulier dans l'initiation à l'odontogenèse et la morphogenèse [56].</p>

Tableau 26 : Principaux facteurs de croissance étudiés pour la régénération pulpaire

En plus de ces facteurs de croissance, certaines protéines matricielles sont également importantes pour les processus de réparation et de régénération. Elles sont donc à prendre en considération lors du développement de thérapies de régénération du CPD :

- Les **MMPs** ou métalloprotéases matricielles. Parmi ces MMPs on peut citer la collagénase et l'élastase. Elles sont sécrétées par une variété de tissus conjonctifs et cellules pro-inflammatoires incluant des fibroblastes, ostéoblastes, cellules endothéliales, macrophages, neutrophiles et lymphocytes. Elles sont responsables du remodelage tissulaire et de la dégradation de la MEC.

La métalloprotéase matricielle 3 [MMP-3] semble particulièrement importante puisque d'après une étude de 2009, elle favorise la prolifération, la migration et la survie cellulaires. Elle induit l'angiogenèse et la formation de dentine réparatrice [318].

- Les **SIBLINGS** ou small integrin-binding ligand, N-linked glycoproteins. Ce sont des protéines matricielles non collagéniques. Elles sont au nombre de cinq : la sialophospho-protéine dentinaire, la phosphoprotéine matricielle dentinaire-1, la sialoprotéine osseuse, l'ostéopontine et la phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle. Elles initient la minéralisation en se fixant sur les fibres de collagène, ce qui fait d'elles des instruments de la régénération une fois le processus inflammatoire résolu [103].

2.1.3.4 *Angiogenèse et neurogenèse*

- Angiogenèse :

Le système vasculaire de la pulpe dentaire joue un rôle dans la nutrition, l'apport en oxygène et l'élimination des déchets métaboliques. Les éléments cellulaires des vaisseaux sanguins comme les cellules endothéliales, les péricytes et cellules associées contribuent à l'homéostasie pulpaire. De plus la vascularisation pulpaire joue un rôle important dans la régulation de l'inflammation et donc de la réparation et régénération dentinaires ultérieures [190]. Ainsi, la contribution de la vascularisation pour la régénération du complexe pulpo-dentinaire est immense et doit être une préoccupation majeure des chercheurs. La création d'une vascularisation suffisante au niveau du tissu implanté ou régénéré est un pré-requis indispensable pour sa survie et sa fonction sur le long terme [151]. Cependant, bien que la vascularisation en ingénierie tissulaire soit un obstacle commun à la régénération de tout organe du corps humain, son application au domaine de l'endodontie est d'autant plus difficile à gérer que la seule voie de pénétration des capillaires est le foramen apical, dont le diamètre est en général inférieur à 200 µm.

L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de capillaires pré-existants. Elle est responsable de la majorité des vaisseaux sanguins formés dans des conditions physiologiques et pathologiques [236].

Actuellement plusieurs voies de recherches sont étudiées pour faciliter l'angiogenèse lors de la régénération pulpo-dentinaire :

- L'utilisation de facteurs pro-angiogéniques et de cellules souches, en particulier les hDPSCs qui participent à l'angiogenèse selon deux mécanismes distincts [236] [219] :
 - par un effet paracrine : grâce à leur capacité de sécrétion de facteurs pro-angiogéniques (tels que VEGF, FGF-2, PDGF, IGF-1 et TGF-β) et à leur rôle dans l'activation de voies de signalisation cellulaire stimulant la migration des cellules endothéliales, elles vont induire l'angiogenèse à partir de cellules endothéliales hôtes,
 - en se différenciant elles-mêmes en cellules endothéliales puis en allant s'incorporer activement au sein des parois des vaisseaux sanguins.
- L'utilisation de la thérapie génique permettant une stimulation locale de la vascularisation grâce au transfert de gènes pro-angiogéniques [308].
- La création d'une pré-vascularisation au niveau du scaffold avant son implantation [151]. L'idée est que ce réseau micro-vasculaire préformé au sein du scaffold avant son implantation pourra rapidement s'anastomoser avec la micro-vascularisation hôte environnante une fois implanté. Cette technique devrait permettre d'accélérer la vitesse de formation de nouveaux vaisseaux. Cette pré-vascularisation pourrait être créée par différentes techniques dont :
 - La (co)culture cellulaire sous hypoxie : une fois implantée au sein du canal pulpaire, la pulpe conçue par ingénierie tissulaire est sujette à une sévère hypoxie qui peut entraîner sa dégénération. Cependant, une hypoxie à court terme peut stimuler l'angiogenèse [309]. Il est donc possible d'amorcer l'activité angiogénique des cellules pulpaires avant leur implantation grâce à leur mise en culture (ou coculture avec des cellules endothéliales dérivées de veines du cordon ombilical [HUVECs]) sous hypoxie, permettant d'augmenter l'expression de facteurs pro-angiogéniques et la différenciation de cellules souches en cellules endothéliales [16] [105].
 - L'implantation préalable du scaffold dans un site très vascularisé et facile d'accès [151]
 - L'utilisation des techniques de conception et de fabrication assistées par ordinateur permettant la création de réseaux par impression 3D mimant la vascularisation directement dans les scaffolds ou par bio-impression [151] [320].
 - L'élargissement de l'apex [302] : Si le diamètre du foramen apical est trop faible, cela aura un impact non seulement sur la migration des cellules endogènes mais aussi sur la néovascularisation et néo-innervation lors de la régénération pulpaire.

- Neurogenèse :

Les nerfs de la pulpe participent à la régulation du flux sanguin et des fluides dentinaires, à la régulation de la pression et de l'inflammation, au recrutement de cellules immunitaires et à la formation de dentine [190] [42]. L'innervation pulpaire est donc indispensable à l'homéostasie, à l'angiogenèse, à la réparation mais aussi à la régénération du tissu pulpaire. Tout comme la disparition de l'innervation entraînerait une rapide nécrose de la pulpe [190], la régénération d'un tissu pulpaire fonctionnel et sa survie sont dépendantes de celle d'une innervation efficace.

La neurogenèse est la création de nouveaux neurones fonctionnels à partir de cellules souches. Tout comme pour l'angiogenèse, elle est freinée au niveau pulpaire par l'étroitesse de l'unique porte d'entrée apicale. De plus une autre difficulté réside dans la variété des différents types de nerfs sensitifs à régénérer, avec chacun une fonction différente, un type particulier d'interaction avec la dentine, la pulpe, les cellules immunitaires et la vascularisation, ainsi qu'une localisation différente des récepteurs sensitifs [42].

Cependant, il a déjà été prouvé qu'une pulpe dénervée était capable de recruter une innervation collatérale [225] lorsque la croissance de son nerf est bloquée ou s'il est sectionné [42]. Différents facteurs neurotrophiques exprimés au niveau pulpaire contribuent grandement à cette régénération périphérique : le facteur de croissance nerveuse [NGF], le facteur neurotrophique issu du cerveau [BDNF], et le facteur neurotrophique dérivé de la glie [GDNF] [201]. De plus, certaines cellules souches, dont les DPSCs [109] et les SHED [177], ont la capacité de se différencier en cellules neurales et gliales *in vitro* et *in vivo*, participant à cette neurogenèse.

Rmq : L'angiogenèse et la neurogenèse sont facilitées lors d'une régénération partielle car la conservation d'une partie du parenchyme pulpaire vital au niveau canalair permet de s'appuyer sur la vascularisation radiculaire déjà en place et de mettre « l'implant pulpaire » directement en contact avec les vaisseaux.

2.1.3.5 Inflammation

Alors que l'inflammation a longtemps été uniquement considérée comme un effet indésirable à combattre, elle est aujourd'hui reconnue comme étant un pré-requis à la réparation tissulaire et à la régénération, puisque c'est une inflammation initiale modérée qui permet de déclencher le processus de réparation [103]. Elle permet le recrutement de cellules immunocompétentes (monocytes, macrophages, cellules souches/progénitrices), la prolifération des cellules pulpaires et la différenciation des cellules souches [103].

Une nouvelle approche consisterait à contrôler et à moduler cette inflammation, permettant de promouvoir les mécanismes naturels de réparation qui lui sont associés, plutôt que de chercher à la supprimer dans son intégralité [311].

Pour cela il est impératif que l'angiogenèse se fasse rapidement, puisque la vascularisation joue un rôle primordial dans le transport des cellules de défense mais aussi des nutriments et déchets, donc dans le contrôle de l'inflammation. De plus différentes protéines de la matrice extra-cellulaire semblent contribuer à la réduction de l'inflammation : SIBLINGs (DSPPs) et MMPs, stimulant les processus de réparation et régénération [103].

Lors des thérapeutiques de régénération pulpo-dentinaire, l'inflammation peut intervenir à différentes étapes :

- Lors de la mise en place du matériau de coiffage au contact de « l'implant pulpaire » ;
- lors d'une régénération partielle, l'inflammation au niveau de la portion pulpaire vitale conservée qui sera mise en contact direct avec « l'implant pulpaire » conçu par ingénierie tissulaire ;
- lors de la dégradation du scaffold qui est remplacé par la MEC nouvellement formée. L'intensité de l'inflammation pourra dépendre de la nature des produits de dégradation du biomatériau.

2.2 Pré-requis aux thérapies de régénération du complexe pulpo-dentinaire

2.2.1 Développement de modèles de culture

Afin de pouvoir étudier l'efficacité des différentes techniques développées *in vitro* ou *in vivo*, il est nécessaire de s'appuyer sur des modèles de culture organotypiques du complexe pulpo-dentinaire chez l'animal [261]. Deux principaux modèles sont utilisés : le premier modèle, appelé « **tooth slice scaffold** », est composé d'une coupe de dent d'une épaisseur de quelques millimètres, dans laquelle est placé le tissu conçu ou des cellules souches au niveau de la chambre pulpaire préalablement vidée (*illustration 60*) [261] [238]. Cependant ce modèle ne semble pas suffisamment adéquat pour les études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire puisque :

- la géométrie tridimensionnelle du canal n'est pas prise en compte alors que la signalisation cellulaire et le développement tissulaire sont influencés par la géométrie de l'environnement dans lequel les cellules sont placées,
- la diffusion de l'oxygène et des nutriments peut être suffisante pour la survie des cellules sur la faible épaisseur que présente une coupe de dent, alors que la génération rapide d'un réseau fonctionnel de micro-vaisseaux est nécessaire pour la survie cellulaire au niveau d'une racine complète,
- la transposition clinique d'un scaffold rigide devra être réalisée sur l'intégrité de la racine, s'adaptant aux murs dentinaires [226].

C'est pourquoi un deuxième modèle appelé « **full-length root** » (*illustration 61*) est également utilisé. Il correspond à une dent entière ou au moins à une certaine portion de la racine dont la portion apicale est élargie à 1 mm de diamètre et 2,5 mm au niveau « coronaire » [226]. Ces modèles sont par la suite implantés en sous-cutané chez une souris immunodéprimée afin de permettre une étude *in vivo* (*illustration 60*) [68].

Rmq : L'implantation sous-cutanée des modèles d'études chez la souris ne reproduit pas exactement les conditions cliniques puisqu'il y a une absence des tissus et cellules normalement présents au niveau du péri-apex, dont la papille apicale des dents permanentes immatures qui contient des SCAPs.

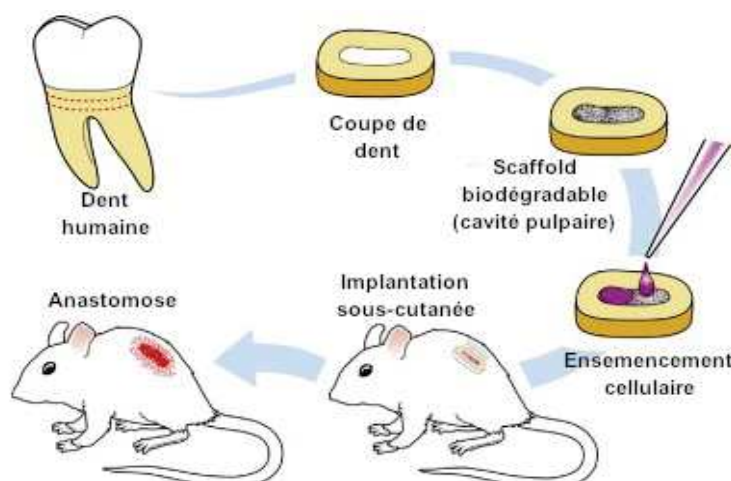


Illustration 60 : Tooth-slice scaffold. (traduit en français) [59]

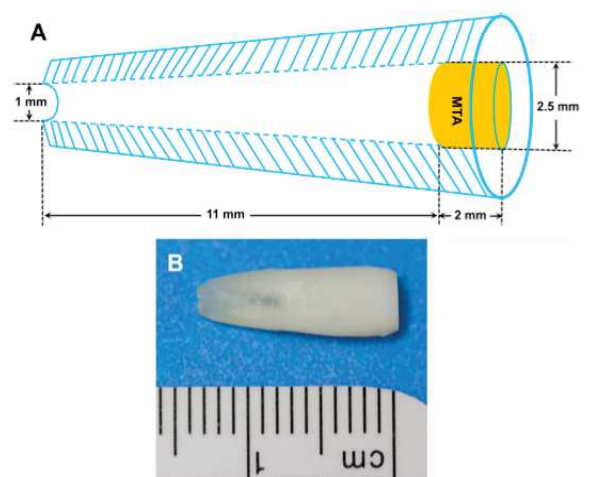


Illustration 61: Schéma (A) et photo (B) d'un modèle « full-length root » [158]

2.2.2 Développement d'un protocole de préparation du système canalinaire

Deux conditions semblent nécessaires pour permettre la réalisation d'une thérapie de régénération du complexe pulpo-dentinaire [302] (*illustration 62*) :

- Une désinfection suffisante du canal radiculaire : L'espace pulpaire et les murs radiculaires doivent être suffisamment désinfectés avant de réaliser des procédures de régénération pulpaire et le degré requis est possiblement supérieur à celui des thérapies endodontiques traditionnelles [93].

Pour cela l'utilisation de l'hypochlorite de sodium et de l'hydroxyde de calcium, traditionnellement utilisés, semble insuffisante. Une utilisation appropriée d'antibiotiques pendant les techniques de régénération pulpaire devrait non seulement désinfecter le canal radiculaire mais aussi diminuer les effets néfastes des antibiotiques sur les cellules souches. Le développement des scaffolds bioactifs chargés en antibiotiques est une méthode qui permet de minimiser les effets néfastes des pâtes d'antibiotiques hautement concentrées : les antibiotiques sont relargués dans le temps en fonction de la biodégradation du scaffold [302].

De nouvelles techniques ont été conçues pour permettre de tendre vers une désinfection canalinaire optimale : les systèmes d'irrigation ultrasoniques [47], le système d'irrigation apicale à pression négative EndoVac™ [175] et les lasers [197].

- Une taille appropriée du foramen apical : en particulier pour les dents permanentes matures. Le foramen apical doit être le plus petit possible (afin d'éviter un traumatisme apical voire une fracture) sans affecter la migration cellulaire, la néo-vascularisation et la ré-innervation. A ce jour une instrumentation mécanique est utilisée, en attendant l'éventuel développement d'une technique moins traumatisante.

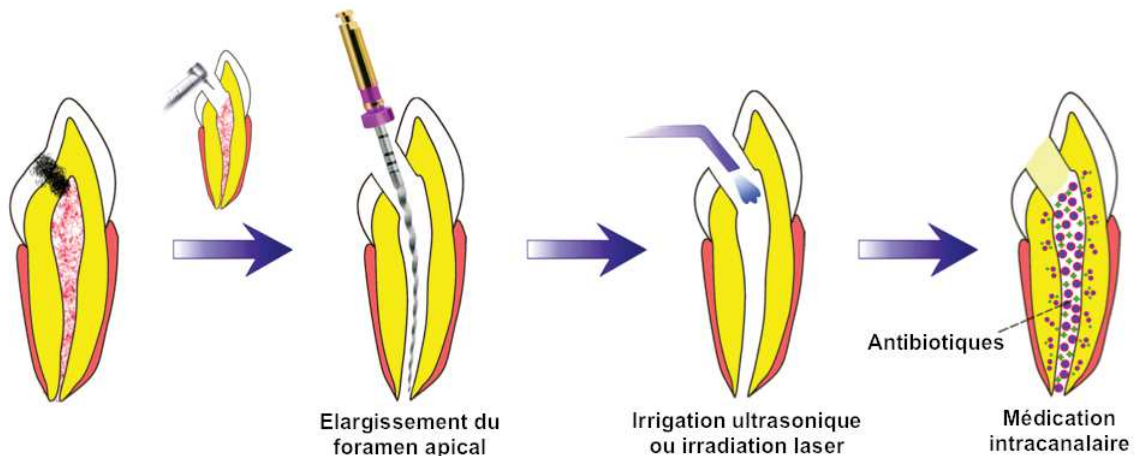


Illustration 62 : Prérequis à l'application des techniques de régénération du complexe pulpo-dentinaire : élargissement apical et désinfection canalinaire [302]

2.3 Voies d'approche actuellement étudiées

Afin de régénérer le complexe pulpo-dentinaire, deux cas de figure se présentent aux chercheurs :

- une *approche in vivo* qui implique la mise en place au sein des canaux radiculaires d'un scaffold approprié, incorporé d'une combinaison de cellules souches autologues ou allogènes et de facteurs de croissance spécifiques, dans le but de régénérer un tissu pulpaire directement au sein des canaux ;
- ou une *approche ex vivo* grâce à l'implantation chirurgicale au niveau des canaux radiculaires d'un tissu pulpaire cultivé en laboratoire en s'appuyant sur la triade de l'ingénierie tissulaire [264].

2.3.1 Thérapies cellulaires : techniques « cell-based » et « cell-free »

En fonction du moyen d'apport des cellules souches au sein du système canalaire, deux techniques d'ingénierie tissulaire s'opposent : une première dite « cell-based » qui implique un apport cellulaire par voie orthograde et une deuxième dite « cell-free » qui induit un apport cellulaire par voie rétrograde/apicale.

2.3.1.1 Transplantation cellulaire : technique « cell-based »

2.3.1.1.1 Principes

Dans ces techniques, des cellules souches autologues ou allogènes sont directement délivrées au sein des canaux radiculaires (*illustration 64*). Cette transplantation cellulaire nécessite plusieurs éléments :

- l'isolation au préalable de cellules souches et leur manipulation *in vitro* permettant leur expansion (*illustration 63*),
- un moyen de transport/d'encapsulation cellulaire, qui pourra se faire ou non à l'aide d'un scaffold (*cf partie 2.2.2 de ce chapitre*), qui lui même pourra ou non être incorporé de molécules de signalisation.

Une fois ces cellules souches transplantées, elles vont pouvoir se différencier et permettre la régénération d'une nouvelle pulpe ainsi que de la dentine.

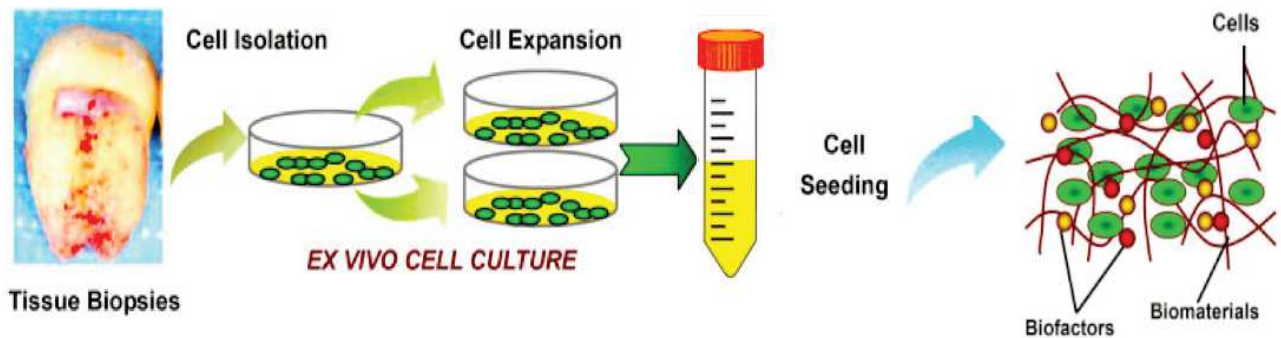


Illustration 63 : Schéma décrivant les étapes pour obtenir des cellules souches isolées à ensemercer dans un scaffold. [264]

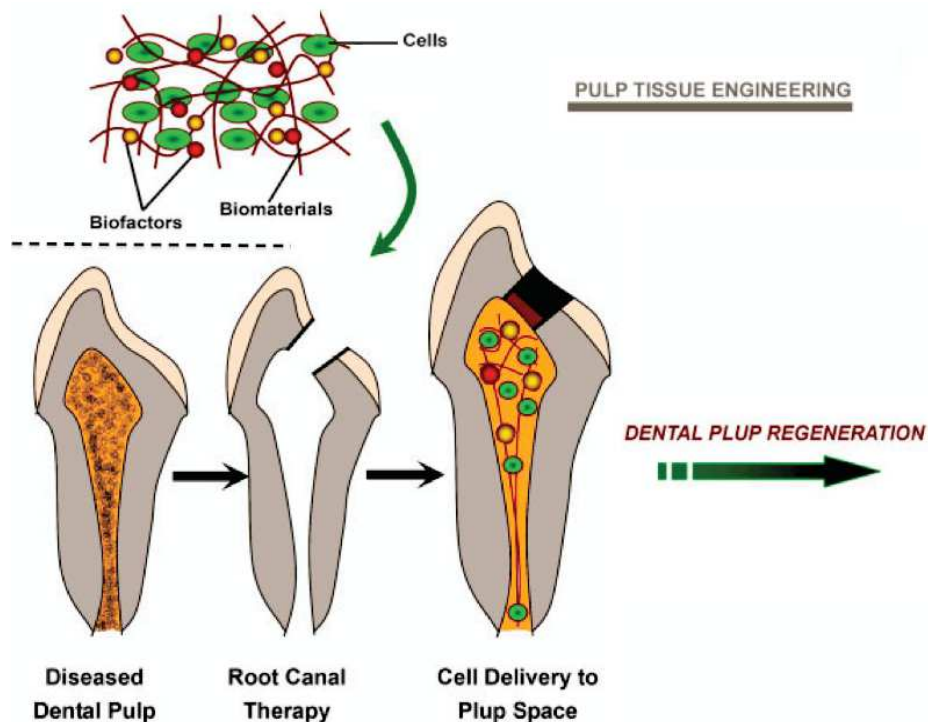


Illustration 64 : Schéma du concept de transplantation cellulaire appliquée à la régénération pulpaire [264]

2.3.1.1.2 Etudes

Beaucoup d'études concernant la régénération pulpaire utilisent la transplantation cellulaire, que ce soit à l'aide d'un scaffold ou non. Les techniques de régénération pulpaire sans scaffold étant décrites dans une partie ultérieure, le tableau suivant résume une majeure partie des études sur la régénération du complexe pulpo-dentinaire par transplantation cellulaire à l'aide d'un scaffold (tableau 27).

Etude	Description de l'étude	Résultats
2008 Galler et al [95]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs et SHEDs <i>Scaffold</i> : nano-fibreux par auto-assemblage sous forme d'hydrogel Culture <i>in vitro</i> pendant 4 semaines	→ Biodégradation de l'hydrogel et synthèse de matrice extra-cellulaire → Différenciation et prolifération des deux types de cellules souches.
2008 Cordeiro et al [59]	<i>Cellules souches</i> : SHEDs <i>Scaffold</i> : PLLA Culture <i>in vivo</i> sur des modèles « tooth slice » en sous-cutané chez des souris immunodéprimées pendant 2 à 4 semaines	→ Formation d'un tissu similaire au tissu pulpaire physiologique → Différenciation odontoblastique des SHEDs
2008 Prescott et al [213]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs <i>Scaffold</i> : Collagène de type I <i>Facteur de croissance</i> : Dentin Matrix Protein 1 Culture <i>in vivo</i> sur des modèles « tooth slice » en sous-cutané chez des souris immunodéprimées pendant 6 semaines	→ Formation d'un nouveau tissu pulpaire, organisé, et pouvant mené à la formation de tissu dur.
2010 Yang et al [306]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs <i>Scaffold</i> : nano-fibreux par electrospinning de PCL et gélatine +/- hydroxyapatite implantation en sous-cutané pendant 4 à 8 semaines chez des souris immunodéprimées	→ Adhésion, prolifération et différenciation odontoblastique des DPSCs <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> → Formation de tissu dur <i>in vitro</i>
2010 Huang et al [124]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs et SCAPs <i>Scaffold</i> : Poly-D, L-lactide/glycolide Culture <i>in vivo</i> sur des portions (6-7mm) radiculaires de dents humaines en sous-cutané chez des souris immunodéprimées	→ Formation <i>de novo</i> d'un tissu pulpaire avec une vascularisation et le dépôt d'une couche de dentine
2011 Nakashima et al [191]	<i>Cellules souches</i> : cellules pulpaires autologues chez le chien CD105 ⁺ , CD31 ⁻ /CD146 ⁻ <i>Scaffold</i> : Collagène <i>Facteur de croissance</i> : SDF-1 (stromal cell-derived factor 1) Culture <i>in vivo</i> chez le chien sur des dents extraites puis réimplantées après un élargissement de l'apex	→ Régénération complète d'un tissu pulpaire innervé et vascularisé après 14 jours → Attachement des cellules odontoblast-like aux murs dentinaires et production de dentine après 35 jours.
2011a Galler et al [94]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs, SHEDs, PDLSCs, BMSSCs <i>Scaffold</i> : hydrogel de fibrine pégylé Culture <i>in vivo</i> sur des « tooth slice » implantés en sous-cutané chez des souris immunodéprimées pendant 5 semaines.	→ Prolifération de tous les types de cellules souches → Biodégradation de la fibrine, synthèse de matrice extra cellulaire → Formation d'un tissu similaire à la pulpe et formation d'un dépôt minéralisé.
2011 Wang et al [290]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs <i>Scaffold</i> : nano-fibreux de PLLA Culture <i>in vitro</i> puis <i>in vivo</i> avec implantation de modèles macro-poreux chez des souris immunodéprimées pendant 8 semaines	→ Attachement, prolifération et différenciation odontoblastique des DPSCs → Minéralisation

2011 Iohara [128]	<p><i>Cellules souches</i> : cellules pulpaire CD105+ autologues chez le chien</p> <p><i>Scaffold</i> : Collagène</p> <p><i>Facteur de croissance</i> : SDF-1</p> <p>Etude <i>in vivo</i> après une pulpectomie sur une dent permanente mature chez le chien</p>	<p>→ Régénération complète d'un tissu pulpaire innervé et vascularisé</p> <p>→ Formation de nouvelle dentine le long des murs dentinaires</p>
2011b Galler [96]	<p><i>Cellules souches</i> : DPSCs</p> <p><i>Scaffold</i> : hydrogel par auto-assemblage</p> <p><i>Facteurs de croissance</i> : VEGF, TGF-β1, FGF-2</p> <p>Etude <i>in vivo</i> grâce à l'implantation sous-cutanée chez des souris immunodéprimées de cylindres de dentine plus ou moins traités avec du NaOCl ou de l'EDTA pendant 6 semaines</p>	<p>→ Différenciation odontoblastique des DPSCs</p> <p>→ Formation d'un tissu pulpaire</p>
2012 Galler et al [98]	<p><i>Cellules souches</i> : DPSCs</p> <p><i>Scaffold</i> : nano-fibreux par auto-assemblage sous forme d'hydrogel</p> <p><i>Facteurs de croissance</i> : FGF-beta, TGFβ-1, VEGF</p> <p>Culture <i>in vitro</i> dans des cylindres dentinaires puis transplantation <i>in vivo</i> chez des souris immunodéprimées pendant 5 semaines</p>	<p>→ Formation d'un tissu similaire à la pulpe</p>
2012 Zhang et al [312]	<p><i>Cellules souches</i> : DPSCs</p> <p><i>Scaffolds</i> : matrice dentinaire déminéralisée et os bovin déminéralisé</p>	<p>→ Ces Scaffolds semblent attractifs pour la différenciation odontogénique des DPSCs</p>
2012 Ishizaka et al [133]	<p><i>Cellules souches</i> : cellules CD31⁻ autologues provenant du tissu pulpaire, de tissu adipeux et de la moelle osseuse, chez le chien.</p> <p><i>Scaffold</i> : Collagène</p> <p><i>Facteur de croissance</i> : SDF-1</p> <p>Etude <i>in vivo</i> après une pulpectomie et élargissement apical sur une dent permanente mature chez le chien, pendant 14 et 28 jours.</p>	<p>→ Régénération complète d'un tissu pulpaire</p>
2012 Yang et al [303]	<p><i>Cellules souches</i> : hDPSCs</p> <p><i>Scaffold</i> : scaffold poreux de collagène et chitosane</p> <p><i>Facteur de croissance</i> : BMP-7</p> <p>Etudes <i>in vitro</i> puis <i>in vivo</i> avec la transplantation des modèles chez des souris immunodéprimées pendant 4 semaines</p>	<p>→ Différenciation des hDPSCs en odontoblastes fonctionnels</p>
2013 Cavalcanti et al [49]	<p><i>Cellules souches</i> : DPSCs</p> <p><i>Scaffold</i> : hydrogel obtenu par auto-assemblage Puramatrix™</p> <p>Culture <i>in vitro</i> sur un modèle « tooth slice » humain pendant 3 semaines</p>	<p>→ Survie des DPSCs, prolifération et différenciation</p>
2013 Iohara et al [130]	<p><i>Cellules souches</i> : DPSCs autologues chez le chien</p> <p><i>Scaffold</i> : Collagène</p> <p><i>Facteur de croissance</i> : facteur stimulant des colonies de granulocytes [G-CSF]</p> <p>Etude <i>in vivo</i> après une pulpectomie et élargissement apical sur une dent permanente mature chez le chien, pendant 180 jours.</p>	<p>→ Régénération complète d'un tissu pulpaire innervé et vascularisé, avec une couche d'odontoblastes le long des murs dentinaires</p> <p>→ Formation de nouvelle dentine, avec fermeture apicale et formation d'un pont dentinaire</p>
2013 Murakami [182]	<p><i>Cellules souches</i> : hDPSCs mobilisées</p> <p><i>Scaffold</i> : Collagène</p> <p>Etude <i>in vivo</i> avec transplantation ectopique en sous-cutané d'un modèle de racine humaine chez la souris, pendant 21 jours</p>	<p>→ Régénération d'un tissu pulpaire</p>

2013 Rosa et al [226]	<i>Cellules souches</i> : hSHEDs <i>Scaffold</i> : hydrogène nanofibreux Puramatrix™ ou matrice de collagène humain recombiné type I Etude <i>in vivo</i> avec transplantation en sous-cutané de modèle « full-length root » humain chez une souris immunodéprimée pendant 7 à 14 jours	→ Régénération d'un tissu pulpaire vascularisé → Différenciation des hSHEDs en odontoblastes fonctionnels capables de former de la nouvelle dentine tubulaire
2014 Iohara et al [129]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs mobilisées obtenues chez des chiens jeunes et vieux. <i>Scaffold</i> : Collagène <i>Facteur de croissance</i> : G-CSF Etude <i>in vivo</i> avec transplantation cellulaire après pulpectomie chez des chiens plus ou moins âgés	→ Déclin du potentiel de régénération pulpaire avec l'âge
2015 Kuang et al [147]	<i>Cellules souches</i> : hDPSCs <i>Scaffold</i> nanofibreux de microsphères spongieuses Etude <i>in vivo</i> avec injection en sous-cutané chez des souris immunodéprimées pendant 6 semaines	→ Prolifération cellulaire et différenciation odontogénique → Formation de nouvelle dentine
2015 Dissanayaka [70]	<i>Cellules souches</i> : hDPSCs <i>Scaffold</i> : Puramatrix™ prévascularisé avec HUVEC Mono et co-culture <i>in vitro</i> de hDPSCs/ HUVEC Etude <i>in vivo</i> avec implantation en sous-cutané chez des souris immunodéprimées de modèles « full-length root » humains ; pendant 4 semaines	→ <i>In vitro</i> : survie, migration et prolifération des hDPSCs et HUVECs en coculture → <i>In vivo</i> : Régénération d'un tissu pulpaire vascularisé ; formation d'une couche d'odontoblastes et dépôt de dentine le long des parois canalaire
2016 Devillard et al [67]	<i>Cellules souches</i> : SCAPs <i>Scaffold</i> : composite d'alginate et de collagène moulé dans la forme d'un cône de gutta-percha Culture <i>in vitro</i> pendant 8 jours	→ Germination, survie et prolifération cellulaires → Différenciation odontoblastique → Production de matrice extra-cellulaire
2016 Li et al [158]	<i>Cellules souches</i> : hDPSCs <i>Scaffold</i> nanofibreux de PLLA sous forme de microsphères injectables contenant des nanosphères de gélatine combinée à de l'héparine <i>Facteur de croissance</i> : VEGF lié à l'héparine, encapsulé dans les nanosphères de gélatine Etude <i>in vivo</i> avec implantation sous-cutanée de modèles « full-length root » humains chez des souris immunodéprimées pendant 9 semaines	→ Régénération d'un tissu pulpaire vascularisé sur l'ensemble de la hauteur du canal radiculaire
2016 Kuang et al [148]	<i>Cellules souches</i> : hDPSCs cultivées sous hypoxie <i>Scaffold</i> injectable nanofibreux de microsphères spongieuses Etude <i>in vivo</i> avec implantation et injection sub-cutanées chez la souris mais aussi étude <i>in situ</i> chez le rat après pulpectomie, pendant 4 semaines.	→ Régénération d'un tissu pulpaire vascularisé

Tableau 27: Liste non exhaustive des études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire par transplantation cellulaire utilisant un scaffold (*in vitro* / *in vivo* / *in vivo et in vitro*)

Les techniques de régénération pulpaire par transplantation cellulaire ont donc fait leurs preuves à la fois *in vitro* et *in vivo*, puisque certaines études ont permis l'obtention d'une régénération complète d'un tissu pulpaire innervé et vascularisé [124] [191] [94] [128] [133] [130] [182] [226] [158] [148]. Seulement ces études ne concernent encore que l'animal et leur translation chez l'homme reste à réaliser.

2.3.1.1.3 Avantages et inconvénients

2.3.1.1.3.1 Avantages

- Choix de la nature des cellules souches utilisées pour la régénération pulpaire
- Concentration cellulaire suffisante au sein du système canalaire

2.3.1.1.3.2 Inconvénients

- Obstacles à la réglementation pour l'approbation et la translation clinique
- Nombre limité de sources de cellules souches disponibles
- Difficulté d'acquisition et d'isolation de cellules souches viables
- Culture cellulaire *ex-vivo* chronophage impliquant une certaine logistique et un coût élevé [97]
- Risque de rejet immunitaire (pour les cellules allogènes) , de transmission pathogène ou de tumorigénèse associées à la manipulation *ex vivo* [140]

2.3.1.2 Cell-homing : « cell-free »

2.3.1.2.1 Principes

Une alternative à la transplantation cellulaire est le recrutement actif au niveau du site de la lésion de populations de cellules souches endogènes déjà présentes dans le corps du patient, pour stimuler les mécanismes d'autoguérison et initier le potentiel inné de régénération [52] (Illustration 65).

Concernant la régénération pulpaire, cette technique implique [97] :

- des cellules souches endogènes des tissus résidants, qu'elles soient d'origine pulpaire (en particulier lors de la régénération partielle) ou de la région péri-apicale (en particulier lors de la régénération *de novo*). Sont surtout concernées : les DPSCs, les SCAPs, et les BMSCs [302].
- un scaffold bioactif incorporé de facteurs de croissance et facteurs chimio-attractants pour induire la migration cellulaire, la prolifération et la différenciation.

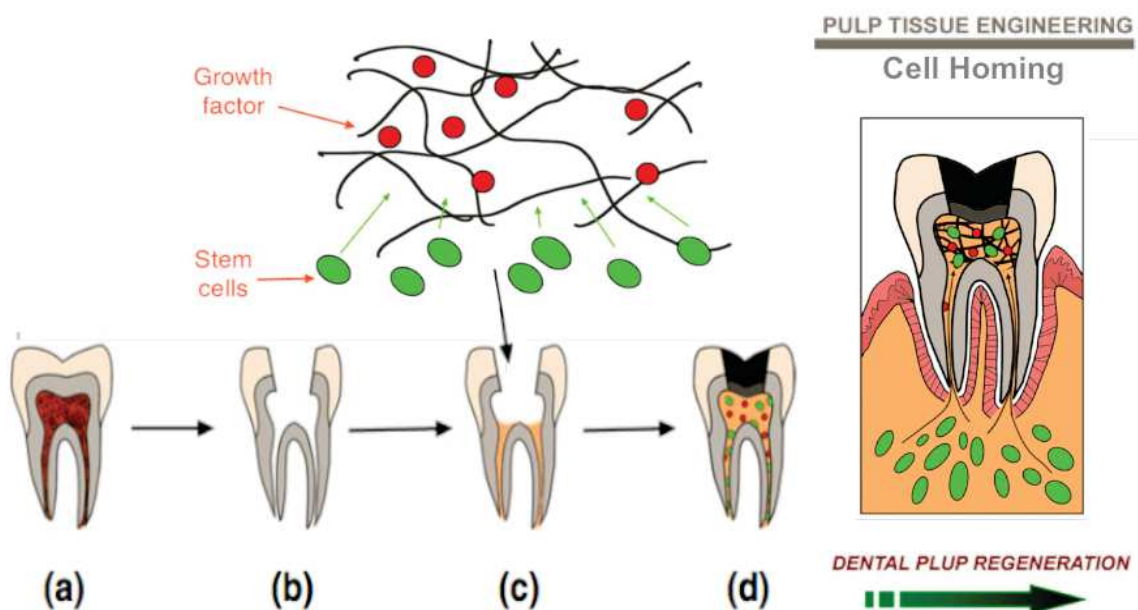


Illustration 65 : Schéma du concept de cell-homing appliqué à la régénération pulpaire [5]

2.3.1.2.2 Etudes

Bien que la majorité des études sur la régénération pulpaire concerne la transplantation cellulaire, il en existe cependant un certain nombre consacrées à la technique de cell-homing (tableau 28). Elles présentent des résultats tout aussi encourageants que celles par transplantation cellulaire, et restent également à étudier chez l'homme.

Etude	Description de l'étude	Résultats
2009 Ishimatsu et al [132]	<i>Scaffold</i> : Microsphères d'hydrogel de gélatine <i>Facteurs de croissance</i> : FGF-2 Etude <i>in vivo</i> chez le rat après amputation pulpaire et implantation du scaffold au contact de la pulpe résiduelle, pendant 3 semaines	→ Régénération partielle d'un tissu pulpaire → Formation de tissu calcifié plus ou moins importante selon la concentration de FGF-2
2010 Kim et al [139]	<i>Scaffold</i> : Gel de collagène <i>Facteurs de croissance</i> : bFGF, VEGF, PDGF, NGF, BMP-7 Etude <i>in vivo</i> à l'aide de dents humaines de taille réelle, implantées chez des souris immunodéprimées pendant 3 semaines	→ Régénération complète d'un tissu pulpaire vascularisé et innervé → Formation de nouvelle dentine le long des parois canalaires
2015 Takeuchi et al [267]	<i>Cellules souches</i> : MDPSCs, cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse [BM-dMSCs], cellules du ligament parodontal, cellules endothéliales humaines de la veine ombilicale [HUVEC], et cellules neuro-progénitrices [TGW] <i>Scaffold</i> : collagène <i>Facteurs de croissance</i> : G-CSF et b-FGF Etudes <i>in vitro</i> puis <i>in vivo</i> avec implantation sous-cutanée chez des souris immunodéprimées, de modèles « full-length root » de porc contenant du collagène et du G-CSF ; pendant 21 jours	→ Augmentation <i>in vitro</i> de la migration, prolifération et différenciation des différents types cellulaires → Régénération <i>in vivo</i> d'un tissu pulpaire vascularisé et formation de nouvelle dentine
2015 Zhang et al [313]	<i>Cellules souches</i> : BMSCs <i>Scaffold</i> : gel de collagène <i>Facteur de croissance</i> : SDF-1 Etude <i>in vivo</i> avec implantation sous-cutanée de racines de dents humaines chez des souris immunodéprimées, après transplantation de BMSCs par voie veineuse ; pendant 3 semaines	→ Régénération d'un tissu pulpaire vascularisé

Tableau 28 : Liste non exhaustive des différentes études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire par technique de cell-homing (*in vivo*, *in vitro* et *in vivo*)

2.3.1.2.3 Avantages et inconvénients

2.3.1.2.3.1 Avantages

Les principaux avantages de la technique de cell-homing sont liés à l'absence de culture cellulaire *ex-vivo* :

- Prix réduit
- Gain de temps
- Simple et pratique
- Pas de risque de rejet immunitaire

2.3.1.2.3.2 Inconvénients

- La concentration de cellules souches « recrutées » au niveau du système canalaire est-elle suffisante ?
- Impossibilité de contrôler le type de cellules souches recrutées

2.3.2 Thérapies sans scaffold : « scaffold-free »

2.3.2.1 Principes

Bien que l'utilisation d'un scaffold permette d'offrir un support structurel évident pour les cellules souches, la création d'un scaffold « idéal » imitant précisément les microstructures complexes des tissus biologiques inhérentes à leurs activités physiologiques, reste inachevée. Cet obstacle pourrait être contourné par le biais de méthodes d'ingénierie tissulaire évitant l'utilisation de scaffold : elles sont dites « scaffold-free » ou « scaffold-less ».

Ces techniques de régénération pulpaire sans scaffold se basent sur la méthode d'**ingénierie tissulaire modulaire** qui a pour but d'imiter les caractéristiques microstructurelles des tissus natifs et des organes. Cela est possible grâce à la division d'une construction tissulaire complexe en blocs basiques de construction qui seront ultérieurement assemblés de manière contrôlée (*illustration 66*) [317]. Ces différents blocs de construction peuvent être obtenus *in vitro* par différents moyens [199] :

- l'encapsulation de cellules au sein d'un micro-gel
- l'agrégation de cellules ou « cell-aggregation » par auto-assemblage
- la superposition de feuillets cellulaires ou « cell-sheet »
- la bio-impression

Une fois créés, ces blocs ou modules peuvent être assemblés en tissus plus grands et plus complexes, à travers différentes méthodes [317] :

- un assemblage aléatoire ou « random assembly »
- un assemblage direct ou « direct assembly »
- un empilement ou « stacking »
- ou par assemblage magnétique ou « magnetic assembly »

Contrairement aux techniques « scaffold-based » l'interaction ne se fait plus entre les cellules et des stimuli externes mais directement entre cellules-cellules, permettant la création *in vivo* d'un micro-environnement extérieur optimal créé par les cellules elles-mêmes [71].

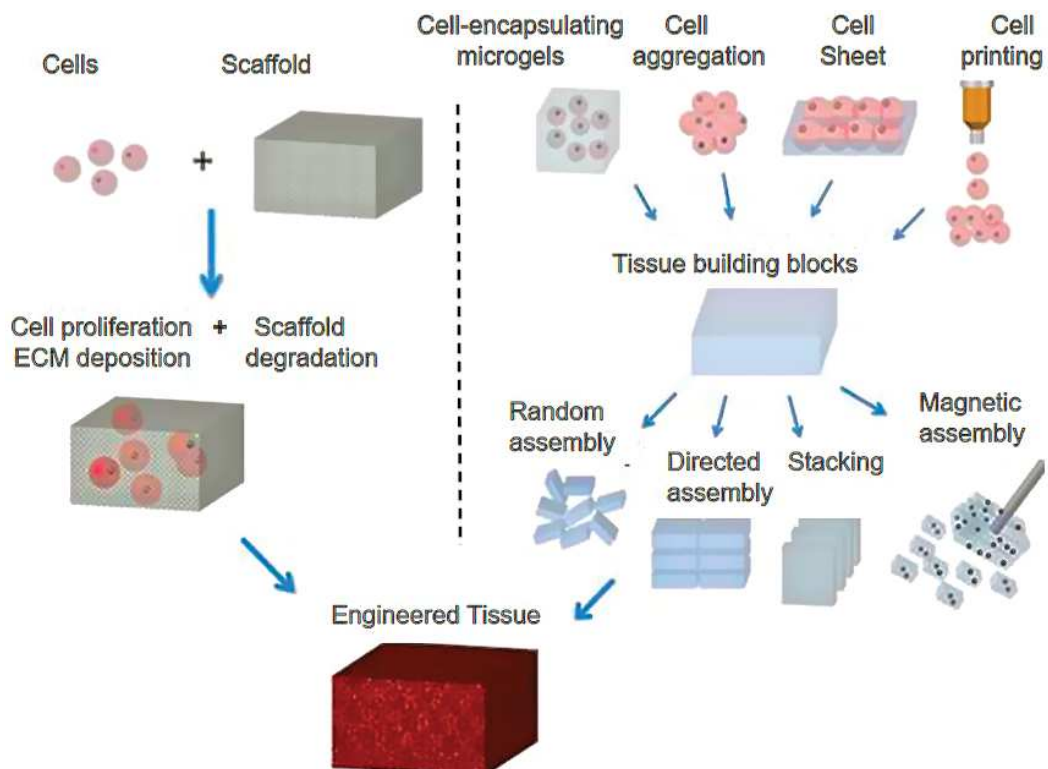


Illustration 66 : Comparaison des techniques d'ingénierie tissulaire avec scaffold à gauche et sans scaffold à droite [317]

- **Cultures cellulaires tridimensionnelles** et « **Cell-sheet technology** » : Afin d'éviter l'utilisation d'un scaffold, Iohara et al ont élaboré en 2004 un système de culture tridimensionnel *in vitro* permettant la formation d'agrégats ou boulettes cellulaires par une simple étape de centrifugation [131]. Considérant que l'utilisation de la force appliquée lors de la centrifugation pouvait affecter le comportement des cellules, Syed et al ont développé une technique d'auto-assemblage grâce à laquelle les cellules peuvent arranger et contrôler leur micro-environnement tridimensionnel par elles-mêmes [266].

Plus récemment, une nouvelle approche a été mise en place et est actuellement très étudiée pour la régénération parodontale : c'est la « cell-sheet technology » (technologie de feuillet cellulaire) [105]. Elle repose sur l'utilisation d'un matériau polymère thermosensible appelé poly(N-isopropylacrylamide) ou [PIPAAm]. Les cellules plaquées sur une surface traitée par ce matériau pourront être détachées en mono-couche continue sans altération de la structure ou des composants de la MEC, en utilisant une modeste chute de température. En 2013, Na et al améliorent cette technique en modifiant cette structure de feuillet cellulaire en une structure plus flexible de boulette cellulaire tridimensionnelle dérivée de feuillets cellulaires (system-cell sheet derived pellet) [196].

- La **bio-impression** utilise une « bio-encre » qui est constituée de cellules souches encapsulées dans un hydrogel [169]. Il existe plusieurs techniques qui sont résumées dans le tableau suivant (tableau 29) (illustration 67) :

Bio-impression	Principe	Avantages	Inconvénients
Inkjet	Impression contrôlée électroniquement → Gouttelette par gouttelette	- Prix bas - Rapide - Viabilité cellulaire	Stress cellulaire suite à un contact direct entre le distributeur et les cellules
Assistée par laser	Propulsion d'une gouttelette de bio-encre par stimulation d'une couche donneuse à l'aide d'un laser → Gouttelette par gouttelette	Evite contact direct entre le distributeur et les cellules, permettant une importante viabilité	- Coûteux - Complexe
Extrusion	Application d'une force mécanique continue à l'aide d'une chambre à air ou d'une vis mécanique. → Lignes cylindriques ininterrompues	Technique permettant l'impression de lignes de cellules ininterrompues	Stress mécanique très important, diminuant la viabilité cellulaire
Stéréolithographie	Utilisation d'une lumière pour solidifier sélectivement une bio-encre. → processus de couche par couche développant des objets par addition	- Rapide - Permet l'impression d'objets/tissus complexes - Viabilité cellulaire	Encore peu développée

Tableau 29 : Principales techniques de bio-impression

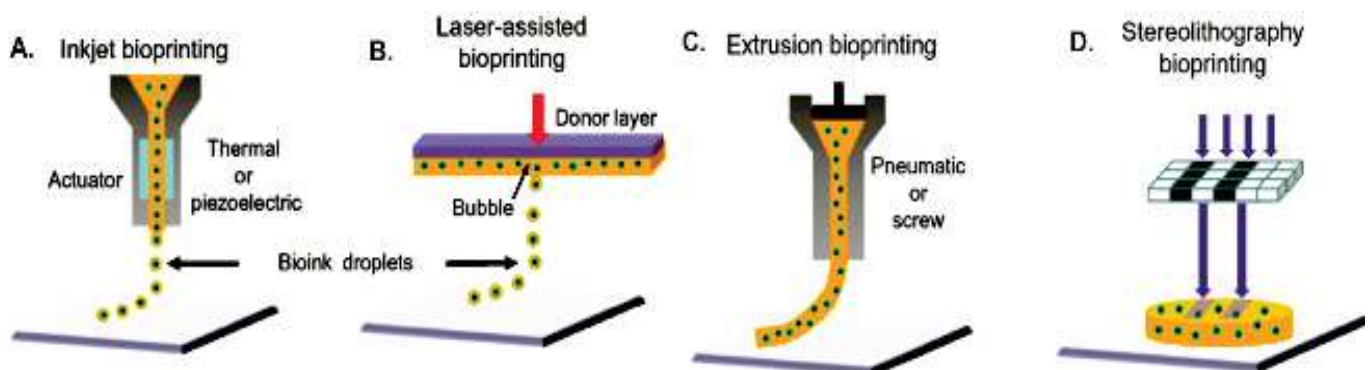


Illustration 67 : Schéma des principales techniques de bio-impression [169]

2.3.2.2 Etudes

Le tableau suivant regroupe une partie des différentes études concernant les techniques de régénération du complexe pulpo-dentinaire sans scaffold (tableau 30).

(Rmq : Il existe encore peu d'études sur la régénération pulpaire par bio-impression.)

Etude	Description de l'étude	Résultats
2004 Iohara et al [131]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs de porc <i>Facteur de croissance</i> : BMP-2 humain recombiné Etude <i>in vitro</i> puis <i>in vivo</i> de « boulettes cellulaires » obtenues par centrifugation puis transplantées dans une canine de chien après amputation pulpaire ; pendant 4 semaines	→ <i>in vitro</i> et <i>in vitro</i> : augmentation de la différenciation odontoblastique → Formation de dentine <i>in vivo</i>
2013 Na et al [196]	<i>Cellules souches</i> : SCAPs Etude <i>in vivo</i> de « boulettes » dérivées de feuillets cellulaire de cellules souches, grâce à des fragments de dentine humaine implantés en sous-cutané chez des souris immunodéprimées pendant 6 semaines	→ Régénération d'un tissu pulpaire vascularisé → Formation d'une couche continue d'odontoblastes et dépôt de nouvelle dentine le long des parois canalaire
2013 Xue et al [301]	<i>Cellules souches</i> : hDPSCs Etude <i>in vitro</i> sur la bio-impression à l'aide d'une « bio-encre » constituée de hDPSCs encapsulées dans un hydrogel d'alginate de sodium et de gélatine	→ Survie cellulaire et prolifération
2014 Syed-Picard et al [266]	<i>Cellules</i> : DPCs Etude <i>in vivo</i> de constructions cellulaires 3D grâce à des fragments de racines dentaires humaines implantées chez des souris immunodéprimées pendant 3-4 mois	→ Régénération d'un tissu pulpaire organisé et vascularisé → Formation d'une couche d'odontoblastes le long des parois canalaire
2014 Dissanayaka et al [71]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs Etude <i>in vivo</i> de micro-tissus sphéroïdes de DPSCs prévascularisés (incorporation d'HUVECs) grâce à l'implantation sous-cutanées chez des souris immunodéprimées de modèles « tooth slice » pendant 4 semaines	→ Régénération d'un tissu pulpaire vascularisé → Formation d'une couche d'odontoblastes sécrétant de la nouvelle dentine
2015 Dissanayaka et al [72]	<i>Cellules</i> : DPCs et HUVEC Etude <i>in vitro</i> de micro-tissus sphéroïdes de DPCs prévascularisés	→ Survie cellulaire → Formation d'un réseau de capillaires → Différenciation odontoblastique des DPCs → Dépôt de matrice extra-cellulaire

Tableau 30 : Liste non exhaustive des différentes études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire sans scaffold (*in vitro*, *in vivo*, *in vitro* et *in vivo*)

2.3.2.3 Avantages et inconvénients

2.3.2.3.1 Avantages

- Capacité à produire précisément les caractéristiques structurels microscopiques des tissus [317],
- Absence d'apport de biomatériau exogène au sein du système canalaire,
- Absence d'étape de biodégradation du scaffold,
- Contrôle de la distribution cellulaire et variabilité dimensionnelle (bio-impression).

2.3.2.3.2 Inconvénients

- Réquisition d'une importante concentration de cellules pour fabriquer une quantité substantielle de tissus,
- Absence des stimuli extérieurs que peut apporter un scaffold et qui pourraient être utiles lors de la régénération pulpaire sur l'intégrité d'un canal radiculaire [71].

2.3.3 Thérapies géniques et facteurs de croissance

2.3.3.1 Principes

Des facteurs de croissance peuvent être apportés localement au niveau du site de régénération grâce à des scaffolds rendus bio-actifs. Cependant, même avec un scaffold « optimal », l'application locale de facteurs de croissance nécessite une grande quantité de protéines pour induire des effets significatifs *in vivo*, ce qui augmente le risque d'effets secondaires indésirables [135].

Les thérapies géniques sont de nouvelles stratégies médicales prometteuses basées sur le transfert de gènes et qui permettent d'éviter ce problème d'apport local de molécules exogènes. Grâce à cette approche, des cellules sont modifiées génétiquement pour qu'elles puissent exprimer les molécules de signalisation désirées incluant des facteurs de croissance, des morphogènes, des facteurs de transcription et des molécules de la MEC. Cela permettra d'induire des séries de réponses biologiques telles que la migration, la prolifération, et la différenciation cellulaires ainsi que la synthèse matricielle, qui contribuent à la régénération du tissu cible [135] [105].

Il existe deux différents types d'approche (*illustration 68*) :

- Une approche *in vivo* : le gène est délivré de façon systémique dans le système sanguin ou localement au niveau des tissus cibles par injection ou à travers une matrice support [135] [190].
- Une approche *ex vivo* : qui implique la manipulation génétique de cellules *in vitro* qui sont ensuite transplantées au niveau du site de régénération [190].

Ces techniques nécessitent l'utilisation d'un support qui permet de contourner les barrières naturelles à l'internalisation de l'ADN au niveau du noyau cellulaire, où il pourra utiliser la machinerie cellulaire pour exprimer le gène exogène : ce support est appelé un vecteur [300]. Plusieurs types de vecteurs peuvent être utilisés (*illustration 68*) :

- Vecteurs viraux : qui sont altérés génétiquement pour supprimer la capacité de causer une pathologie sans perdre la capacité d'infecter les cellules. Les virus peuvent répliquer des gènes d'intérêt en utilisant leur propre génome à l'aide des « machines génétiques » de la cellule hôte [190]. Les principaux vecteurs viraux utilisés sont les rétrovirus, adénovirus et adénovirus associés [135].
- Vecteurs non viraux : Qui correspondent à des plasmides et vecteurs synthétiques (systèmes lipidiques ou polymériques appelés respectivement lipoplexes et polyplexes) mais aussi des techniques d'électroporation et sonoporation qui ont été développées pour aborder les préoccupations relatives à la sécurité telles que l'immunogénicité et la mutagenèse par insertion [190] [135].

Rmq : La plupart des risques de la thérapie génique peuvent provenir du système de vecteur utilisé plutôt que des gènes exprimés.

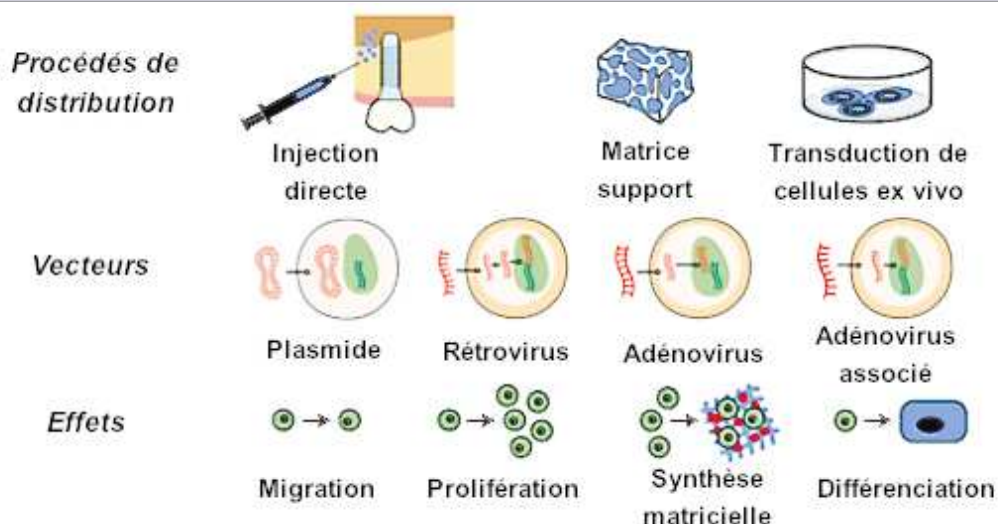


Illustration 68 : Différentes approches de la thérapie génique (traduit en français) [135]

2.3.3.2 Etudes

Le tableau suivant regroupe une partie des études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire par thérapie génique (tableau 31).

Etude	Description de l'étude	Résultats
2001 Rutherford et al [233]	<i>Cellules</i> : fibroblastes dermiques de souris <i>Facteur de croissance</i> : BMP-7 Etude <i>in vivo</i> avec infection par un adénovirus contenant l'ADN codant pour BMP-7 et étude <i>in vivo</i> d'une thérapie génétique <i>ex vivo</i> avec transplantation autologue de fibroblastes dermiques transfectés sur une pulpe en pulpite réversible chez le furet, pendant 30 jours	→ Technique par infection directe : échec → Technique <i>ex vivo</i> : formation de dentine de réparation et régénération d'un complexe pulpo-dentinaire
2002 Nakashima et al [193]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs de souris <i>Facteur de croissance</i> : Facteur de croissance / différenciation 11 [Gdf11] de la famille des BMPs Etudes <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> du transfert de Gdf11 par électroporation sur une pulpe amputée chez la souris	→ <i>in vitro</i> : Différenciation odontoblastique → <i>in vivo</i> : Formation de dentine de réparation
2004 Nakashima et al [192]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs de chien <i>Facteur de croissance</i> : Gdf11 Etudes <i>in vitro</i> puis <i>in vivo</i> d'une thérapie génétique <i>ex vivo</i> grâce à la transplantation autologue d'amas de cellules souches pulpaire transfectées sur une pulpe amputée chez le chien	→ <i>in vitro</i> : Différenciation odontoblastique → <i>in vivo</i> : Formation de dentine de réparation
2007 Yang et al [304]	<i>Cellules souches</i> : STRO-1 DPSCs de rat <i>Facteur de croissance</i> : hBMP-2 Etude <i>in vitro</i> avec une culture de DPSCs de rat transfectées par un adénovirus contenant l'ADN codant pour hBMP-2	→ Différenciation odontoblastique et synthèse de matrice minéralisée sans addition extérieure de facteurs ostéo-inducteurs dans le milieu de culture.
2008 Yang et al [305]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs de rat <i>Facteur de croissance</i> : hBMP-2 Etude <i>in vitro</i> grâce à un maillage de fibres de titane servant de scaffold, et de DPSCs transfectées par un vecteur non viral de nanoparticules de phosphate de calcium contenant l'ADN codant pour hBMP-2	→ Nanoparticules de phosphate de calcium efficaces pour le transfert de gènes → Augmentation ou amélioration de la différenciation odontoblastique
2011 Yang et al [303]	<i>Cellules souches</i> : DPSCs <i>Scaffold</i> : scaffold de collagène-chitosine conçu par le processus de freeze-drying <i>Facteur de croissance</i> : hBMP-7 Etudes <i>in vitro</i> puis <i>in vivo</i> avec implantation sous-cutanée chez une souris immunodéprimée pendant 4 semaines.	→ <i>in vitro</i> : Transfection possible des cellules, sécrétion de BMP-7 après 24 jours et augmentation de la prolifération et différenciation odontoblastique des cellules → <i>in vivo</i> : Augmentation de l'expression des DPSCs
2014 Zhang et al [315]	<i>Cellules souches</i> : hSCAPS <i>Facteur de croissance</i> : hBMP-2 Etude <i>in vitro</i> avec une culture de hSCAPS transfectées par un lentivirus contenant l'ADN codant pour hBMP-2.	→ Amélioration du potentiel de différenciation odontoblastique → Augmentation de dépôt de minéralisation
2016 Zhang et al [316]	<i>Cellules souches</i> : hSCAPS <i>Facteurs de croissance</i> : hBMP-2 et VEGF Etude <i>in vitro</i> avec une culture de hSCAPS cotransfectées par un lentivirus contenant l'ADN codant pour hBMP-2 et VEGF Evaluation à 8 et 16 jours	→ Amélioration du potentiel de différenciation odontoblastique et augmentation du dépôt de minéralisation par rapport aux cultures de cellules « mono-transfectées »

Tableau 31: Liste non exhaustive des différentes études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire par thérapie génique (*in vitro*, *in vivo*, *in vitro et in vivo*)

2.3.3.3 *Avantages et inconvénients*

2.3.3.3.1 *Avantages*

La plupart des avantages des thérapies géniques répondent aux inconvénients rencontrés lors de l'utilisation de scaffolds bioactifs. Elles permettent :

- d'éviter l'apport exogène de molécules bio-actives
- de contourner certains problèmes liés aux conditions de création de scaffolds bioactifs (pH élevé, chaleur, forces de cisaillement, introduction de solvants toxiques) qui pourraient compromettre la bio-activité de n'importe quelle molécule de signalisation au sein du scaffold.
- de résoudre les problèmes de variation du dosage et d'administration répétée (considérant leur courte demie-vie et leur faible apport) qui peuvent induire des effets totalement différents sur les cellules allant de l'activation à l'inhibition voire l'apoptose cellulaire [105].

2.3.3.3.2 *Inconvénients*

- Manque de preuve : la thérapie génique doit encore prouver son efficacité sur le long terme, sa sûreté et sa rentabilité [190].
- Risque sérieux potentiel pour la santé, dû à la capacité infectieuse des systèmes de vecteurs viraux malgré leur modification pour réduire leurs effets néfastes sur la cellule hôte [105].
- La thérapie génique par vecteur viral n'est pas approuvée par la Food and Drug Administration [FDA].

Rmq : La FDA avait approuvé la recherche sur la thérapie génique impliquant des patients en phase terminale. Cependant cette approbation a été retirée en 2003 après la découverte de complications tumorales chez des enfants participant depuis 1999 à un essai de thérapie génique avec un système de vecteur rétroviral.

2.4 **Perspectives d'avenir**

2.4.1 *Futures voies d'approche à développer*

2.4.1.1 *Les lasers*

Après avoir fait ses preuves dans différentes spécialités médicales, la technologie laser est introduite au début des années 1960 dans la dentisterie où elle trouve rapidement des indications dans toutes les disciplines odontologiques. Le mot « LASER » est un acronyme en anglais pour Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation ou lumière amplifiée par émission stimulée de rayonnement [178].

Il existe différents types de lasers qui peuvent être utilisés en odontologie :

- les lasers à gaz : Argon, Hélium-néon laser CO₂
- les lasers à solide : Nd : YAG, Nd : ZAP et laser Er : YAG
- Les lasers à iode ou semi-conducteurs.

Les lasers possèdent 4 principaux effets : photo-dynamique, photo-thermique, photo-mécanique et photo-stimulant. Ces effets sont obtenus en combinant plusieurs paramètres [205] : les paramètres « machine » (puissance, longueur d'onde, mode d'émission, fréquence, taille du spot lumineux ...), les paramètres « praticien » (geste, temps d'application), et le paramètre « hôte » (la composition du tissu cible en eau, hémoglobine, mélanine).

Certains de ces lasers sont déjà utilisés en endodontie pour le diagnostic de vitalité pulpaire, la réalisation de cavités d'accès, la préparation, la désinfection et l'obturation canalaires mais également pour la réalisation de coiffages pulpaire et de pulpotomies [178]. En effet, dès 1998, le rayonnement laser semble permettre une stérilisation et la formation d'une cicatrice au niveau de la zone pulpaire irradiée grâce aux effets thermiques, aidant à préserver la pulpe d'une invasion bactérienne, ainsi qu'une stimulation directe de la formation de dentine [181].

Depuis, d'autres études concernant différentes techniques de rayonnement laser ont été réalisées et leurs résultats tendent vers une capacité à accélérer la réparation pulpaire, étayant la possibilité d'une éventuelle application pour la régénération du complexe pulpo-dentinaire :

- Laser CO₂ : Bien que l'étude menée par Moritz et al en 1998 montrait une amélioration de la réparation pulpaire lors de l'utilisation d'un laser CO₂ pour la réalisation d'une pulpotomie [181], une étude de 2011 chez le rat par Suzuki et al démontre l'efficacité de cette technique pour arrêter l'hémorragie mais montre cependant une tendance à retarder la formation de dentine de réparation en comparaison à l'application d'hydroxyde de calcium [265].
- Low Level Laser Therapy [LLLT] : D'après plusieurs études *in vitro* et *in vivo*, l'utilisation d'un rayonnement laser à faibles doses [LLLT] semble promouvoir la croissance, la prolifération, le métabolisme et la régénération cellulaires et induire une réponse anti-inflammatoire [214] [210]. Le LLLT a également démontré une capacité à accélérer la régénération dentinaire après une exposition pulpaire *in vivo* [214] et à augmenter la croissance de hDPSC *in vitro* [79].
- Lasers YAG : En 2002, une étude histo-chimique après une tentative de régénération d'un tissu pulpaire lésé en utilisant le laser Nd : YAG a montré la formation d'ostéodentine et d'une couche de cellules odontoblastiques [183].

Ces différentes études fournissent des résultats peu concluants sur l'amélioration du potentiel de régénération des cellules souches pulpaires avec ces thérapies laser puisqu'elles mentionnent l'utilisation de lasers avec des paramètres différents. Peut-être que des critères définis doivent être fixés pour en assurer le succès. Cette thérapie potentielle nécessite un approfondissement des recherches pour explorer son potentiel en tant que moyen rentable de stimuler la régénération tissulaire aussi bien seule qu'en association avec des techniques d'ingénierie tissulaire [68].

2.4.1.2 Les médicaments de thérapie innovante

Comme nous l'avons vu précédemment, le développement et la production d'une nouvelle thérapeutique pour la régénération pulpaire nécessite la fabrication d'un « médicament » contenant des cellules. Or, dès lors que des cellules sont partiellement ou entièrement récupérées d'un corps humain avec pour objectif d'être utilisées de manière thérapeutique, elles deviennent un médicament de thérapie innovante [MTI] [75].

Rmq : Les médicaments de thérapie innovante correspondent aux médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire, et les médicaments combinés de thérapie innovante (associant un MTI avec un dispositif médical). Les cellules subissent des modifications substantielles et/ou une fonction différente de leurs fonctions d'origine. Ces MTI sont régulés au niveau national pour les essais cliniques et au niveau européen pour leur mise sur le marché et l'ensemble des procédures de suivi post-autorisation [75].

Ces MTI doivent être produits au sein d'établissements pharmaceutiques en respectant des règles de bonnes pratiques de fabrication [BPF] et après autorisation de mise sur le marché. Ces textes de bonnes pratiques de fabrication de produits cellulaires consistent surtout en des recommandations concernant les protocoles de cultures cellulaires afin d'assurer une reproductibilité, une efficacité et une sécurité optimales du produit destiné à être introduit chez le patient. En effet, même si les conditions de préparation cellulaire utilisées dans les différentes études décrites précédemment sont actuellement tolérées par les autorités de régulation internationales, il est nécessaire de développer des protocoles alternatifs pour une production plus efficace, reproductible, sûre et standardisée, à la manière dont sont produits les médicaments [75]. De récentes études ont déjà permis l'élaboration de protocoles respectant le plus possible les BPF actuelles et permettant l'isolation, l'amplification et la conservation par congélation de cellules mésenchymateuses pulpaires tout en préservant leur potentiel de différenciation ostéo/odontoblastique [76].

2.4.2 *La translation de la recherche à la clinique*

Malgré les résultats positifs qu'annoncent les études évoquées dans cette thèse concernant la régénération d'un complexe pulpo-dentinaire, de nombreux obstacles restent à franchir. En effet, encore aucune étude n'a pu être réalisée chez l'homme et aucun réel protocole n'a été établi. De plus cet éventuel protocole devra être transposé cliniquement. Pour cela il devra être rentable, efficace et clair mais surtout il devra obtenir l'approbation des praticiens et des patients. Voici deux obstacles à ne pas négliger puisque la plupart des praticiens restent souvent sceptiques lorsqu'il s'agit de revoir leur approche thérapeutique et d'assumer une formation continue différente et cela en faveur d'une nouvelle thérapeutique dont les résultats manquent de recul. Les patients, quant à eux, choisissent malheureusement trop souvent une option thérapeutique en fonction de son coût plutôt que de ses bénéfices thérapeutiques. La mise en place d'une thérapeutique d'endodontie régénérative inaccessible financièrement ne pourra être pratiquée couramment et ne pourra donc pas constituer une réelle approche alternative à la thérapeutique conventionnelle actuelle.

Plusieurs enquêtes ont déjà été menées auprès des praticiens afin d'identifier leur opinion concernant l'endodontie régénérative [83] [170]. Celle-ci semble favorable puisque la plupart des praticiens interrogés considéraient que cette nouvelle pratique de l'endodontie devait être incorporer dans les traitements dentaires conventionnels. Seulement ce résultat reste peu représentatif puisque la plus récente étude menée auprès de praticiens de spécialités différentes, concernait 32 praticiens en internat pour l'obtention d'une spécialité et de moins de 10 ans de pratique pour la très grande majorité (96,8%). Malgré leur optimisme concernant l'endodontie régénérative, ils avouaient ne pas avoir reçu de formation au préalable (83,9%) mais étaient avides de futures formations la concernant (93,5%) [170].

Rmq : Lorsqu'une étude de 2013 est menée cette fois-ci auprès d'internes en endodontie uniquement, les résultats concernant une formation antérieure sur les cellules souches et l'endodontie régénérative s'améliorent puisqu'ils sont plus de la moitié à considérer en avoir déjà bénéficié [285].

Peut-être que la solution se trouve ainsi chez les prochaines générations de praticiens dont il serait judicieux de piquer rapidement la curiosité face à ces nouvelles thérapeutiques pour éviter une méfiance future lorsqu'il leur sera possible de les pratiquer, puisqu'on l'espère et on le croit, la régénération du complexe pulpo-dentinaire sera un jour une réalité.

CONCLUSION

L'enthousiasme procuré par le développement de la médecine régénérative ne pouvait échapper au milieu de l'odontologie et en particulier au domaine de l'endodontie. Nous sommes ainsi à l'aube d'un virement de la pratique de l'endodontie actuellement pratiquée, vers une approche plus conservatrice et biologique, au dépens d'une approche mécanique.

Bien que cette approche biologique fût considérée depuis longtemps par quelques praticiens, elle devient seulement de plus en plus envisagée et pratiquée grâce à des connaissances plus précises des processus biologiques de réparation et régénération mais aussi grâce à l'apparition ces dernières années de nouvelles découvertes, comme celle des cellules souches, au développement de nouvelles technologies innovantes et de nouveaux biomatériaux.

Même si l'ampleur du chemin parcouru depuis le premier coiffage pulpaire par Pfaff en 1756 est indéniable, il en reste encore beaucoup à parcourir. Cependant c'est un beau rêve qui, malgré quelques premières déceptions, a de bons espoirs de devenir un jour réalité et vaut le prix de la persévérance.

INDEX DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Description schématique des dentines intra- et inter-tubulaires (à gauche) et de la densité des canalicules dentinaires en section transversale (à droite) [257].....	20
Illustration 2 : Schéma du processus de développement dentaire [202].....	22
Illustration 3 : Coupe longitudinale au niveau de la couche hyaline de Hopewell-Smith et de la couche granulaire de Tomes [48].....	23
Illustration 4 : Illustration des stades successifs de la dentinogenèse [48].....	23
Illustration 5 : Palissade odontoblastique, pré-dentine et dentine [48].....	24
Illustration 6 : Représentation schématique de l'activité de synthèse des odontoblastes au cours de l'odontogenèse [153].....	24
Illustration 7 : Illustration des deux types de dentinogenèse tertiaire [257].....	25
Illustration 8 : Localisation histologique des deux types de dentine physiologiques (primaire et secondaire) [257].....	25
Illustration 9 : Section au niveau de la transition entre dentines primaire et secondaire [48].....	26
Illustration 10 : Région dentinogénétique [48].....	28
Illustration 11 : Relation des odontoblastes avec les éléments pulpaire sous-jacents (illustration du Dr J-C Farges de 2012).....	30
Illustration 12 : Odontoblastes (image internet).....	31
Illustration 13 : Différenciation terminale de l'odontoblaste [257] Am : améloblaste; Bm : membrane basale; UC : cellule indifférenciée; PO : pré-odontoblaste; PMO : odontoblaste postmitotique; O : odontoblaste sécréteur; gf : facteur de croissance; HC : cellule de la couche de Höhl.....	32
Illustration 14 : Vue schématique des principaux constituants pulpaire [257].....	36
Illustration 15 : Coupe histologique montrant des fibres nerveuses s'étendant depuis le plexus sous-odontoblastique (SN) jusqu'à la couche cellulaire odontoblastique (OB) voire la dentine (D) (Les flèches noires indiquent les cellules de Schwann responsables de la myélinisation des fibres nerveuses.) [42].....	36
Illustration 16 : Schéma du phénomène de diffusion et de la surpression intrapulpaire [257].....	37
Illustration 17 : Les portes d'entrée de l'invasion bactérienne dans la dentine [162].....	39
Illustration 18 : Les différentes couches de la carie au niveau dentinaire (coupe anatomique) [153].....	39
Illustration 19 : Processus de signalisation menant à la dentinogenèse réactionnelle [257].....	41
Illustration 20 : Dentinogenèse réparatrice [257].....	41
Illustration 21 : Les différentes étapes des deux voies de dentinogenèse tertiaire [58].....	42
Illustration 22 : Tableau des différents types de fractures dentaires [13].....	43
Illustration 23 : Fuji I de chez GC à spatuler ou en capsules pré-dosées (image internet).....	52
Illustration 24 : TempBond de chez Kerr (image internet).....	54
Illustration 25 : IRM à spatuler de chez Dentsply (image internet).....	54
Illustration 26 : IRM en capsules pré-dosées de chez Dentsply (image internet).....	54
Illustration 27 : Dycal® , Dentsply (image internet).....	57
Illustration 28 : Calxyl® , Otto & Co (image internet).....	57
Illustration 29 : MTA gris et blanc Angelus de DentalDCP (image internet).....	60
Illustration 30 : Pro-Root WMTA® de Dentsply (image internet).....	60
Illustration 31 : MM-MTA® de MicroMéga (image internet).....	60
Illustration 32 : Image au microscope électronique des Tag-like au niveau des tubuli dentinaires [248].....	61
Illustration 33 : Image au microscope électronique de l'Interface entre dentine et Biodentine® [248].....	61
Illustration 34 : Conditionnement de Biodentine® par la société Septodont. (image internet).....	63
Illustration 35 : Schéma d'une lésion carieuse active [30].....	64
Illustration 36 : Diagramme montrant la procédure de coiffage pulpaire indirect [33].....	66
Illustration 37 : Schéma d'un coiffage pulpaire indirect [314].....	66
Illustration 38 : Evolution du processus carieux sur une prémolaire mandibulaire cariée lors d'une thérapeutique Stepwise excavation [33].....	66

Illustration 39 : Diagramme montrant la procédure de la stepwise excavation [33].....	67
Illustration 40 : Dessin personnel d'une dent permanente immature	69
Illustration 41 : Dessin personnel d'une dent permanente immature après apexification.....	69
Illustration 42 : Dessin personnel d'une dent permanente immature après apexogenèse.....	69
Illustration 43 : vue macrophotographique (a) et coupe histologique (b) montrant la formation d'un pont néo-dentinaire (BR) au niveau du site d'exposition pulpaire (PU) 3 mois après la réalisation d'un coiffage pulpaire direct au MTA (CP) sur une molaire maxillaire [187].....	69
Illustration 44 : Schéma d'un coiffage pulpaire direct (intervention ADF 2015 Dr Roze)	71
Illustration 45 : Schéma d'une biopulpotomie partielle/haute.....	73
Illustration 46 : Schéma d'une biopulpotomie cervicale/basse.....	73
Illustration 47 : Photographie montrant les papilles apicales d'une molaire permanente immature extraite [80].....	77
Illustration 48 : 1ère séance [257]	
1. Schéma de la situation clinique : DP immature nécrosée avec la papille apicale (schématisée en rouge) contenant les SCAPs.....	79
Illustration 49 : 2ème séance [257].....	79
Illustration 50 : [257] Radiographies RA d'une 11 pré-opératoire (gauche) et post-opératoire (droite).....	79
Illustration 51 : Images d'instruction pour réaliser les mesures des RRA [90].....	80
Illustration 52: Rêve : Schémas de la régénération pulpaire hypothétique grâce à une différenciation des cellules souches de la papille apicale en odontoblastes, permettant l'apposition dentinaire et l'épaississement des parois radiculaires visible sur la radiographie (À gauche [121]; à droite: intervention ADF – Simon 2015).....	81
Illustration 53 : Réalité : Schémas de la réparation pulpaire grâce à une invagination d'un tissu ostéoïde au sein de l'espace canalaire et apposition cémentaire sur les parois radiculaires internes visible à la radiographie (A gauche [121] ; à droite : intervention ADF-Simon 2015).....	81
Illustration 54 : La triade de l'ingénierie tissulaire [114].....	83
Illustration 55 : Division asymétrique d'une cellule souche [12].....	84
Illustration 56 : Schéma représentant les différentes sources de cellules souches dans la région orale et maxillo-faciale [80].....	88
Illustration 57 : Platelet-rich fibrin :	
- à gauche le tube de sang après la centrifugation montrant 3 couches : acellulaire PPP (platelet-poor plasma), PRF et RBCs (cellules rouges du sang)	
- à droite : un scaffold de PRF [212].....	89
Illustration 58 : Image de microscopie électronique à balayage d'un scaffold 3-D macro-poreux nano-fibreux à faible grossissement à gauche (X50) et à fort grossissement à droite (X10 000) [295]	90
Illustration 59 : Scaffold nanofibreux 3D tubulaire [37].....	91
Illustration 60 : Tooth-slice scaffold. (traduit en français) [59].....	99
Illustration 61: Schéma (A) et photo (B) d'un modèle « full-length root » [158].....	99
Illustration 62 : Prérequis à l'application des techniques de régénération du complexe pulpo-dentinaire : élargissement apical et désinfection canalaire [302].....	100
Illustration 63 : Schéma décrivant les étapes pour obtenir des cellules souches isolées à ensemercer dans un scaffold. [264].....	101
Illustration 64 : Schéma du concept de transplantation cellulaire appliqué à la régénération pulpaire [264]	101
Illustration 65 : Schéma du concept de cell-homing appliqué à la régénération pulpaire [5].....	105
Illustration 66 : Comparaison des techniques d'ingénierie tissulaire avec scaffold à gauche et sans scaffold à droite [317].....	107
Illustration 67 : Schéma des principales techniques de bio-impression [169].....	108
Illustration 68 : Différentes approches de la thérapie génique (traduit en français) [135].....	110

INDEX DES TABLES

Tableau 1 : Tableau représentant en pourcentage le rapport des phases minérale, organique et aqueuse constituant la dentine.....	21
Tableau 2 : Tableau décrivant les différentes dentines périphériques palléales.....	26
Tableau 3 : Tableau décrivant les différents types de dentine circumpulpaire.....	26
Tableau 4 : Le processus de défense du CPD en fonction de la profondeur de l'invasion bactérienne.....	40
Tableau 5 : Le processus de défense du CPD en fonction de l'intensité de l'agression bactérienne.....	41
Tableau 6 : Types de traumatismes dentaires selon leur étiologie intrinsèque ou extrinsèque.....	42
Tableau 7 : Facteurs opératoires pouvant être impliqués dans des lésions iatrogènes dentino-pulpaire [153].....	44
Tableau 8 : Réaction du complexe pulpo-dentinaire en fonction de l'épaisseur de dentine résiduelle.....	44
Tableau 9 : Classification des pulpopathies de Baume et Fiore-Donno.....	49
Tableau 10 : Propriétés mécaniques des CVI.....	51
Tableau 11 : Propriétés mécaniques des ZOE.....	53
Tableau 12 : Exemples de représentations commerciales des ZOE.....	54
Tableau 13 : Principaux types de vecteurs utilisés pour les préparations commerciales d'hydroxyde de calcium.....	57
Tableau 14 : Les différents composants de la Biodentine® ainsi que leurs fonctions.....	60
Tableau 15 : Propriétés mécaniques de Biodentine®.....	61
Tableau 16 : Micro-dureté de la dentine et de Biodentine®.....	61
Tableau 17 : Protocole du coiffage pulpaire indirect.....	65
Tableau 18 : Protocole de la technique de stepwise excavation.....	67
Tableau 19 : Protocole du coiffage pulpaire direct selon l'étiologie.....	71
Tableau 20 : Protocole des biopulpotomies cervicale et partielle.....	73
Tableau 21 : Protocole actuel de la revascularisation/revitalisation pulpaire.....	79
Tableau 22 : Données d'après l'étude de Chen et al.[53].....	80
Tableau 23 : Fonctions de la matrice extra-cellulaire dans les tissus natifs et fonctions analogues du scaffold dans les tissus conçus. Tableau traduit du livre Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences, Vishwakarma [289].....	86
Tableau 24 : Avantages et inconvénients des polymères selon leur nature.....	87
Tableau 25 : Principaux scaffolds étudiés pour la régénération pulpaire : avantages et inconvénients.....	92
Tableau 26 : Principaux facteurs de croissance étudiés pour la régénération pulpaire.....	96
Tableau 27: Liste non exhaustive des études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire par transplantation cellulaire utilisant un scaffold (in vitro / in vivo / in vivo et in vitro).....	104
Tableau 28 : Liste non exhaustive des différentes études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire par technique de cell-homing (in vivo, in vitro et in vivo).....	106
Tableau 29 : Principales techniques de bio-impression.....	108
Tableau 30 : Liste non exhaustive des différentes études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire sans scaffold (in vitro, in vivo, in vitro et in vivo).....	109
Tableau 31: Liste non exhaustive des différentes études concernant la régénération du complexe pulpo-dentinaire par thérapie génique (in vitro, in vivo, in vitro et in vivo).....	111

GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS

AAE : American Association of Endodontic
AFSSAPS : Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé, aujourd'hui appelée ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BMP : Bone morphogenic protein
BMSC : Bone Mesenchymal Stem Cell = cellule souche dérivée de la moelle osseuse
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CD : Clusters de Différenciation
CGT : Couche Granuleuse de Tomes
CPD : Complexe Pulpo-Dentinaire
CVI : Ciment Verre Ionomère
CVIMAR : Ciment Verre Ionomère Modifié par Adjonction de Résine
DFSC : cellule souche du follicule dentaire
DPI : Dent Permanente Immature
DPP : Phospho-Protéine Dentinaire
DSP : Scialo-Protéine Dentinaire
DPSC : Dental Pulpal Stem Cell = cellule souches de la pulpe dentaire
EDR : Epaisseur de Dentine Résiduelle
EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra-acétique
FDA : Food and Drug Administration
FGF : Fibroblast Growth Factor
G-CSF : Facteur Stimulant des Colonies Granulocytaires
HA : HydroxyApatite
HUVEC : Cellules endothéliale dérivée de veines du cordon ombilical
IGF : Insulin Growth Factor
IPS : cellule pluripotente induite
JAD : Jonction Amélo-Dentinaire
LLLT : Low Level Laser Therapy
MEC : Matrice Extra-Cellulaire
MHC : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
MSC : Cellules Souches Mésoenchymateuses
MTA : Mineral Trioxide Aggregate
MTI : Médicament de Thérapie innovante
NGF : Nerve Growth Factor = Facteur de croissance nerveuse
OESC : cellule souche de l'épithélium oral
PDLSC : cellule souche du ligament parodontal
PDGF : Platelet derived Growth Factor = Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PGA : Acide PolyGlycolique
PIPAAm : Poly(N-isopropylacrylamide)
PLA : Acide PolyActique
PLGA : Acide PolyLactique-co Glycolique
PRF : Platelet-Riched Fibrin = Fibrine riche en plaquettes
PRP : Platelet-Riched Plasma = Plasma riche en plaquettes
PSC : cellules souche du périoste
RA : Rétro Alvéolaire
SCAP : Stem Cell of Apical Papilla = cellules souches de la papille dentaire
SDF : Stromal Cell-derived Factor
SFF : Solid Freeform Fabrication
SGSC : = cellule souche dérivée des glandes salivaires
SHED : = cellule souche des dents temporaires humaines exfoliées
SHH : Sonic HedgeHog
SNF : Scaffold Nano-Fibreux
TCD : Phosphate TriCalcique
TGF : Transforming Growth Factor = Facteur de croissance transformant
TGPC : cellule progénitrice du germe dentaire
TIPS : Induction Thermique de Séparation de Phases

TNF : Tumoral Necrotic Factor = Facteur de nécrose tumorale

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor = Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Wnts : Wingless and intrelated proteins

ZOE : Oxyde de Zinc-Eugénol

BIBLIOGRAPHIE

1. Aberg T, Wozney J, Thesleff I. Expression patterns of bone morphogenetic proteins (Bmps) in the developing mouse tooth suggest roles in morphogenesis and cell differentiation. *Dev Dyn.* déc 1997;210(4):383-96.
2. Aeinehchi M, Eslami B, Ghanbariha M, Saffar AS. Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium hydroxide as pulp-capping agents in human teeth: a preliminary report. *International Endodontic Journal.* 1 mars 2003;36(3):225-35.
3. AFSSAPS. Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [Internet]. 2011 [consulté le 2 juin 2016]. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/afssaps/Prescription-des-antibiotiques-en-pratique-buccodentaire_Septembre2011-2.pdf
4. Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S. Comparative evaluation of push-out bond strength of ProRoot MTA, Biodentine, and MTA Plus in furcation perforation repair. *J Conserv Dent.* 2013;16(5):462-5.
5. Ajay Sharma L, Sharma A, Dias GJ. Advances in regeneration of dental pulp – a literature review. *J Invest Clin Dent.* 1 mai 2015;6(2):85-98.
6. Albuquerque MTP, Valera MC, Nakashima M, Nör JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based Strategies for Regenerative Endodontics. *J Dent Res.* déc 2014;93(12):1222-31.
7. AlShwaimi E, Majeed A, Ali AA. Pulpal Responses to Direct Capping with Betamethasone/Gentamicin Cream and Mineral Trioxide Aggregate: Histologic and Micro-Computed Tomography Assessments. *Journal of Endodontics.* janv 2016;42(1):30-5.
8. Alsousou J, Ali A, Willett K, Harrison P. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets.* 2013;24(3):173-82.
9. American Association of Endodontists. Glossary of Endodontic Terms 2015 (Eighth Edition) [Internet]. 2015 [consulté le 4 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/aae/endodonticglossary2015/#/44>
10. Andelin WE, Shabahang S, Wright K, Torabinejad M. Identification of Hard Tissue After Experimental Pulp Capping Using Dentin Sialoprotein (DSP) as a Marker. *Journal of Endodontics.* oct 2003;29(10):646-50.
11. Anderson RW, Powell BJ, Pashley DH. Microleakage of IRM® used to restore endodontic access preparations. *Dental Traumatology.* 1 août 1990;6(4):137-41.
12. Andreasen FM, Andreasen JO, Andersson L. Textbook and Color Atlas of Traumatic Injuries to the Teeth. 4 edition. Oxford, UK ; Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2007. 912 p.
13. Andreasen JO, Lauridsen E, Gerds TA, Ahrensburg SS. Dental Trauma Guide: A source of evidence-based treatment guidelines for dental trauma: *Dental Trauma Guide.* Dental Traumatology. oct 2012;28(5):345-50.
14. Anonyme. An annotated glossary of terms used in endodontics. *Journal of Endodontics.* 1 mars 1981;7:G4-23.
15. Anonyme. AAE Position Statement: Scope of Endodontics: Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics.* 2013;39(4):561-3.

16. Aranha AMF, Zhang Z, Neiva KG, Costa CAS, Hebling J, Nör JE. Hypoxia Enhances the Angiogenic Potential of Human Dental Pulp Cells. *Journal of Endodontics*. oct 2010;36(10):1633-7.
17. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Ghoddsi J. SEM evaluation of pulp reaction to different pulp capping materials in dog's teeth. *Iran Endod J*. 2006;1(4):117-23.
18. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Stowe S, Brink F. A qualitative X-ray analysis of white and grey mineral trioxide aggregate using compositional imaging. *J Mater Sci: Mater Med*. févr 2006;17(2):187-91.
19. Atmeh AR, Chong EZ, Richard G, Festy F, Watson TF. Dentin-cement Interfacial Interaction Calcium Silicates and Polyalkenoates. *J DENT RES*. 1 mai 2012;91(5):454-9.
20. Ayres CE, Jha BS, Sell SA, Bowlin GL, Simpson DG. Nanotechnology in the design of soft tissue scaffolds: innovations in structure and function. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. 1 janv 2010;2(1):20-34.
21. Banchs F, Trope M. Revascularization of Immature Permanent Teeth With Apical Periodontitis: New Treatment Protocol? *Journal of Endodontics*. avr 2004;30(4):196-200.
22. Bansal R, Jain A, Mittal S, Kumar T, Kaur D. Regenerative endodontics: a road less travelled. *J Clin Diagn Res*. oct 2014;8(10):ZE20-4.
23. Barnes CP, Sell SA, Boland ED, Simpson DG, Bowlin GL. Nanofiber technology: Designing the next generation of tissue engineering scaffolds. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 10 déc 2007;59(14):1413-33.
24. Barngkei IH, Halboub ES, Alboni RS. Pulpotomy of Symptomatic Permanent Teeth with Carious Exposure Using Mineral Trioxide Aggregate. *Iran Endod J*. 2013;8(2):65-8.
25. Bates CF, Carnes DL, del Rio CE. Longitudinal sealing ability of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *Journal of Endodontics*. nov 1996;22(11):575-8.
26. Baylan N, Bhat S, Ditto M, Lawrence JG, Lecka-Czernik B, Yildirim-Ayan E. Polycaprolactone nanofiber interspersed collagen type-I scaffold for bone regeneration: a unique injectable osteogenic scaffold. *Biomed Mater*. 2013;8(4):045011.
27. Begue-Kirn C, Smith AJ, Loriot M, Kupferle C, Ruch JV, Lesot H. Comparative analysis of TGF beta s, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and in vitro-induced odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol*. 1 mai 2002;38(3):405-20.
28. Bence R. Handbook of clinical endodontics. *Journal of Dentistry*. 1 sept 1978;6(3):268.
29. Berggreen E, Haug SR, Mkonyi LE, Bletsa A. Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers. *European Journal of Oral Sciences*. 1 févr 2009;117(1):34-42.
30. Berman LH, Hargreaves KM, Cohen SR. Cohen's Pathways of the Pulp Expert Consult. Elsevier Health Sciences; 2010. 5167 p.
31. Bezgin T, Yilmaz AD, Celik BN, Kolsuz ME, Sonmez H. Efficacy of Platelet-rich Plasma as a Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics*. janv 2015;41(1):36-44.
32. Bezgin T, Yılmaz AD, Çelik BN, Sönmez H. Concentrated platelet-rich plasma used in root canal revascularization: 2 case reports. *Int Endod J*. 1 janv 2014;47(1):41-9.

33. Bjørndal L. Dentin and pulp reactions to caries and operative treatment: biological variables affecting treatment outcome. *Endodontic Topics*. 1 juill 2002;2(1):10-23.
34. Bjørndal L. Indirect Pulp Therapy and Stepwise Excavation. *Journal of Endodontics*. juill 2008;34(7, Supplement):S29-33.
35. Blunck U. coiffage pulpaire direct : systèmes adhésifs ou hydroxyde de calcium. *Réalités cliniques*. 1999;10(2):225-35.
36. Bottino MC, Kamocki K, Yassen GH, Platt JA, Vail MM, Ehrlich Y, et al. Bioactive Nanofibrous Scaffolds for Regenerative Endodontics. *J DENT RES*. 1 nov 2013;92(11):963-9.
37. Bottino MC, Yassen GH, Platt JA, Labban N, Windsor LJ, Spolnik KJ, et al. A novel three-dimensional scaffold for regenerative endodontics: materials and biological characterizations. *J Tissue Eng Regen Med*. 1 nov 2015;9(11):E116-23.
38. Brazil DP, Church RH, Surae S, Godson C, Martin F. BMP signalling: agony and antagonism in the family. *Trends in Cell Biology*. mai 2015;25(5):249-64.
39. Bronckaers A, Hilkens P, Fanton Y, Struys T, Gervois P, Politis C, et al. Angiogenic Properties of Human Dental Pulp Stem Cells. *PLOS ONE*. août 2013;8(8):e71104.
40. Butler WT. Dentin matrix proteins. *European Journal of Oral Sciences*. 1 janv 1998;106(S1):204-10.
41. Buurma B, Gu K, Rutherford RB. Transplantation of human pulpal and gingival fibroblasts attached to synthetic scaffolds. *European Journal of Oral Sciences*. 1 août 1999;107(4):282-9.
42. Byers MR, Suzuki H, Maeda T. Dental neuroplasticity, neuro-pulpal interactions, and nerve regeneration. *Microsc Res Tech*. 1 avr 2003;60(5):503-15.
43. Camilleri J. Investigation of Biodentine as dentine replacement material. *Journal of Dentistry*. juill 2013;41(7):600-10.
44. Camilleri J, Pitt Ford TR. Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *International Endodontic Journal*. 1 oct 2006;39(10):747-54.
45. Caplan DJ, Cai J, Yin G, White BA. Root Canal Filled Versus Non-Root Canal Filled Teeth: A Retrospective Comparison of Survival Times. *Journal of Public Health Dentistry*. 1 juin 2005;65(2):90-6.
46. Casagrande L, Demarco FF, Zhang Z, Araujo FB, Shi S, Nör JE. Dentin-derived BMP-2 and odontoblast differentiation. *J Dent Res*. juin 2010;89(6):603-8.
47. Castelo-Baz P, Martín-Biedma B, Cantatore G, Ruíz-Piñón M, Bahillo J, Rivas-Mundiña B, et al. In vitro comparison of passive and continuous ultrasonic irrigation in simulated lateral canals of extracted teeth. *J Endod*. mai 2012;38(5):688-91.
48. Cate ART. *Oral Histology: Development, Structure, and Function*. St. Louis: Mosby; 1998. 528 p.
49. Cavalcanti BN, Zeitlin BD, Nör JE. A hydrogel scaffold that maintains viability and supports differentiation of dental pulp stem cells. *Dental Materials*. janv 2013;29(1):97-102.
50. Chala S, Abdalloui F. Quand entamer le traitement endodontique des dents permanentes traumatisées ? Critères cliniques de décision. *Rev Odont Stomat*. février 2007;36:33-44.
51. Chandra S, Chandra S, Chandra R. *A Textbook of Dental Material*. Jaypee Brothers Publishers; 2000. 486 p.

52. Chen F-M, Wu L-A, Zhang M, Zhang R, Sun H-H. Homing of endogenous stem/progenitor cells for in situ tissue regeneration: Promises, strategies, and translational perspectives. *Biomaterials*. avr 2011;32(12):3189-209.
53. Chen Y-P, Jovani-Sancho M del M, Sheth CC. Is revascularization of immature permanent teeth an effective and reproducible technique? *Dent Traumatol*. 1 déc 2015;31(6):429-36.
54. Chrepa V, Henry MA, Daniel BJ, Diogenes A. Delivery of Apical Mesenchymal Stem Cells into Root Canals of Mature Teeth. *J DENT RES*. 1 déc 2015;94(12):1653-9.
55. Claisse-Crinquette A. Pharmacologie endodontique. EMC - Stomatologie/Odontologie. [22-014-D-10].
56. Cobourne MT, Hardcastle Z, Sharpe PT. Sonic hedgehog Regulates Epithelial Proliferation and Cell Survival in the Developing Tooth Germ. *J DENT RES*. 1 nov 2001;80(11):1974-9.
57. Cochet-Barril I, Simon S. L'Hydroxyde de calcium est-il toujours d'actualité ? *Les Cahiers de l'ADF*. 2003;(16):17-25.
58. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation–regeneration interplay in the dentine–pulp complex. *Journal of Dentistry*. sept 2010;38(9):687-97.
59. 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. *Journal of Endodontics*. août 2008;34(8):962-9.
60. Corral Nuñez CM, Bosomworth HJ, Field C, Whitworth JM, Valentine RA. Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate Induce Similar Cellular Responses in a Fibroblast Cell Line. *Journal of Endodontics*. mars 2014;40(3):406-11.
61. Cox CF, Bergenholtz G, Heys DR, Syed SA, Fitzgerald M, Heys RJ. Pulp capping of dental pulp mechanically exposed to oral microflora: a 1–2 year observation of wound healing in the monkey. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1 févr 1985;14(2):156-68.
62. Cox DA, Maurer T. Transforming Growth Factor- β . *Clinical Immunology and Immunopathology*. avr 1997;83(1):25-30.
63. Cvek M. A clinical report on partial pulpotomy and capping with calcium hydroxide in permanent incisors with complicated crown fracture. *Journal of Endodontics*. 1978;4(8):232-7.
64. Dammaschke T. The history of direct pulp capping. *J Hist Dent*. 2008;56(1):9-23.
65. Demarco F, Conde M, Cavalcanti B, Casagrande L, Sakai V, Nör J. Dental pulp tissue engineering. *Braz Dent J*. 2011;22(1):3-13.
66. Deveaux E, Deveaux B, Dufour-Tryhoën V. Le Coiffage pulpaire direct. *Revue Française d'Endodontie*. 1986;5(3):61-73.
67. Devillard R, Rémy M, Kalisky J, Bourget J-M, Kérouredan O, Siadous R, et al. In vitro assessment of a collagen/alginate composite scaffold for regenerative endodontics. *Int Endod J*. 1 janv 2016;n/a - n/a.
68. Dhillon H, Kaushik M, Sharma R. Regenerative endodontics—Creating new horizons. *J Biomed Mater Res*. 1 mai 2016;104(4):676-85.
69. Dhuru VB. *Contemporary Dental Materials*. Oxford: Oxford University Press; 2004. 225 p.

70. Dissanayaka WL, Hargreaves KM, Jin L, Samaranayake LP, Zhang C. The Interplay of Dental Pulp Stem Cells and Endothelial Cells in an Injectable Peptide Hydrogel on Angiogenesis and Pulp Regeneration In Vivo. *Tissue Eng Part A*. 1 févr 2015;21(3-4):550-63.
71. Dissanayaka WL, Zhu L, Hargreaves KM, Jin L, Zhang C. Scaffold-free Prevascularized Microtissue Spheroids for Pulp Regeneration. *J DENT RES*. 1 déc 2014;93(12):1296-303.
72. Dissanayaka WL, Zhu L, Hargreaves KM, Jin L, Zhang C. In Vitro Analysis of Scaffold-free Prevascularized Microtissue Spheroids Containing Human Dental Pulp Cells and Endothelial Cells. *Journal of Endodontics*. mai 2015;41(5):663-70.
73. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. mars 2006;101(3):e45-50.
74. Dohan S, Dohan A, Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, et al. De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique. *EMC-Odontologie*. 2005;1(2):141-80.
75. Ducret M. Ingénierie tissulaire de la pulpe dentaire : vers le développement d'un médicament de thérapie innovante [Internet] [phdthesis]. Université Claude Bernard - Lyon I; 2015 [consulté le 3 juin 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01313316/document>
76. Ducret M, Fabre H, Degoult O, Atzeni G, McGuckin C, Forraz N, et al. A standardized procedure to obtain mesenchymal stem/stromal cells from minimally manipulated dental pulp and Wharton's jelly samples. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 2016;53(1):e37.
77. Durand SH, Flacher V, Roméas A, Carrouel F, Colomb E, Vincent C, et al. Lipoteichoic Acid Increases TLR and Functional Chemokine Expression while Reducing Dentin Formation in In Vitro Differentiated Human Odontoblasts. *J Immunol*. 1 mars 2006;176(5):2880-7.
78. Dvir T, Timko BP, Kohane DS, Langer R. Nanotechnological strategies for engineering complex tissues. *Nat Nanotechnol*. janv 2011;6(1):13-22.
79. Eduardo F de P, Bueno DF, de Freitas PM, Marques MM, Passos-Bueno MR, Eduardo C de P, et al. Stem cell proliferation under low intensity laser irradiation: A preliminary study. *Lasers Surg Med*. 1 août 2008;40(6):433-8.
80. Egusa H, Sonoyama W, Nishimura M, Atsuta I, Akiyama K. Stem cells in dentistry – Part I: Stem cell sources. *Journal of Prosthodontic Research*. juill 2012;56(3):151-65.
81. El arrouf N, Sakout M, Abdallaoui F. Protection pulpo-dentinaire et adhésion : évolution des concepts biologiques et implications cliniques en pratique quotidienne. *Revue d'odontostomatologie*. mai 2010;(39).
82. EL-Ma'aita AM, Qualtrough AJE, Watts DC. The effect of smear layer on the push-out bond strength of root canal calcium silicate cements. *Dental Materials*. juill 2013;29(7):797-803.
83. Epelman I, Murray PE, Garcia-Godoy F, Kuttler S, Namerow KN. A practitioner survey of opinions toward regenerative endodontics. *J Endod*. sept 2009;35(9):1204-10.
84. Estrela C, Holland R. Calcium hydroxide: study based on scientific evidences. *J Appl Oral Sci*. déc 2003;11(4):269-82.
85. Estrela C, Sydney GB, Bammann LL, Felipe Júnior O. Mechanism of action of calcium and hydroxyl ions of calcium hydroxide on tissue and bacteria. *Braz Dent J*. 1995;6(2):85-90.

86. Farhad A, Mohammadi Z. Calcium hydroxide: a review. *International Dental Journal*. 1 oct 2005;55(5):293-301.
87. Fava LRG, Saunders WP. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *International Endodontic Journal*. 1 juill 1999;32(4):257-82.
88. Finkelman RD, Mohan S, Jennings JC, Taylor AK, Jepsen S, Baylink DJ. Quantitation of growth factors IGF-I, SGF/IGF-II, and TGF- β in human dentin. *J Bone Miner Res*. 1 juill 1990;5(7):717-23.
89. Fischbach GD, Fischbach RL. Stem cells: science, policy, and ethics. *J Clin Invest*. 15 nov 2004;114(10):1364-70.
90. Flake NM, Gibbs JL, Diogenes A, Hargreaves KM, Khan AA. A standardized novel method to measure radiographic root changes following endodontic therapy in immature teeth. *J Endod*. janv 2014;40(1):46-50.
91. Foreman PC, Barnes IE. A review of calcium hydroxide. *International Endodontic Journal*. 1 nov 1990;23(6):283-97.
92. Formosa LM, Mallia B, Bull T, Camilleri J. The microstructure and surface morphology of radiopaque tricalcium silicate cement exposed to different curing conditions. *Dental Materials*. mai 2012;28(5):584-95.
93. Fouad AF. The microbial challenge to pulp regeneration. *Adv Dent Res*. juill 2011;23(3):285-9.
94. Galler KM, Cavender AC, Koeklue U, Suggs LJ, Schmalz G, D'Souza RN. Bioengineering of dental stem cells in a PEGylated fibrin gel. *Regen Med*. mars 2011;6(2):191-200.
95. Galler KM, Cavender A, Yuwono V, Dong H, Shi S, Schmalz G, et al. Self-assembling peptide amphiphile nanofibers as a scaffold for dental stem cells. *Tissue Eng Part A*. déc 2008;14(12):2051-8.
96. Galler KM, D'Souza RN, Federlin M, Cavender AC, Hartgerink JD, Hecker S, et al. Dentin Conditioning Codetermines Cell Fate in Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics*. nov 2011;37(11):1536-41.
97. Galler KM, Eidt A, Schmalz G. Cell-free Approaches for Dental Pulp Tissue Engineering. *Journal of Endodontics*. avr 2014;40(4, Supplement):S41-5.
98. Galler KM, Hartgerink JD, Cavender AC, Schmalz G, D'Souza RN. A Customized Self-Assembling Peptide Hydrogel for Dental Pulp Tissue Engineering. *Tissue Eng Part A*. janv 2012;18(1-2):176-84.
99. Geisler T, Yamagishi Tom-Kun V, Sedgley C, Cherkas P, Chogle S, Paranjpe K. Regenerative endodontics. *Endodontics : Colleagues for Excellence* [Internet]. [consulté le 13 avr 2015];Spring 2013. Disponible sur: http://www.aae.org/uploadedfiles/publications_and_research/endodontics_colleagues_for_excellence_newsletter/ecfespring2013.pdf
100. Goldberg M. Histologie du complexe dentinopulpaire. EMC - Chirurgie orale et maxillo-faciale. 2008;[28-115-B-10].
101. Goldberg M. Etude PC08-002. RD94 après implantation à 3 mois dans la première molaire maxillaire de rat. 2009. Report No.: RD EN RA EXT-RD 94 106.
102. Goldberg M, Farge P. Manuel d'histologie et de biologie buccale: La dent et ses tissus de soutien. Paris: Masson; 1989. 160 p.

103. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration? *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [consulté le 30 mai 2016];2015. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619968/>
104. Goldberg M, Smith AJ. Cells and Extracellular Matrices of Dentin and Pulp: A Biological Basis for Repair and Tissue Engineering. *CROBM*. 1 janv 2004;15(1):13-27.
105. Gong T, Heng BC, Lo ECM, Zhang C. Current Advance and Future Prospects of Tissue Engineering Approach to Dentin/Pulp Regenerative Therapy. *Stem Cells Int* [Internet]. 2016 [consulté le 13 mai 2016];2016. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812497/>
106. Gopikrishna V, Pradeep G, Venkateshbabu N. Assessment of pulp vitality: a review. *International Journal of Paediatric Dentistry*. janv 2009;19(1):3-15.
107. Grando Mattuella L, Westphalen Bento L, Poli de Figueiredo JA, Eduardo Nör J, Borba de Araujo F, Christina Medeiros Fossati A. Vascular Endothelial Growth Factor and Its Relationship With the Dental Pulp. *Journal of Endodontics*. mai 2007;33(5):524-30.
108. Grech L, Mallia B, Camilleri J. Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dental Materials*. févr 2013;29(2):e20-8.
109. 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*. 1 août 2002;81(8):531-5.
110. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 déc 2000;97(25):13625-30.
111. Grossman LI. A brief history of endodontics. *Journal of Endodontics*. janv 1982;8, Supplement:S36-40.
112. Gupte MJ, Ma PX. Nanofibrous Scaffolds for Dental and Craniofacial Applications. *J DENT RES*. 1 mars 2012;91(3):227-34.
113. Haddad M, Lefranc G, Aftimos G. Local application of IGF1 on dental pulp mechanically exposed; in vivo study on rabbit. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. avr 2003;45(1):12-7.
114. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment Options: Biological Basis of Regenerative Endodontic Procedures. *Journal of Endodontics*. mars 2013;39(3, Supplement):S30-43.
115. He L-H, Purton DG, Swain MV. A suitable base material for composite resin restorations: Zinc oxide eugenol. *Journal of Dentistry*. avr 2010;38(4):290-5.
116. Hess JC, Médioni E, Vené G. Thérapeutique endodontique. Ensemble pulpo-dentinaire. Conservation de la vitalité pulpaire: le coiffage. *EMC - Odontologie*. 1990;24:23-35.
117. Hess JC, Médioni E, Vené G. Thérapeutique endodontique. Ensemble pulpo-dentinaire. Pulpotomie. *EMC - Odontologie*. 1990;[23-035-D-10].
118. Hogan BL. Bone morphogenetic proteins in development. *Current Opinion in Genetics & Development*. août 1996;6(4):432-8.
119. 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. *International Endodontic Journal*. 1 mars 1996;29(2):125-30.
120. Huang GT. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. *Regen Med*. sept 2009;4(5):697-707.

121. Huang GT-J. Apexification: the beginning of its end. *International Endodontic Journal*. oct 2009;42(10):855-66.
122. Huang GT-J, Lin LM. Letter to the editor: Comments on the use of the term « revascularization » to describe. *Journal of Endodontics*. mai 2008;34(5):511.
123. Huang GT-J, Sonoyama W, Liu Y, Liu H, Wang S, Shi S. The Hidden Treasure in Apical Papilla: The Potential Role in Pulp/Dentin Regeneration and BioRoot Engineering. *Journal of Endodontics*. juin 2008;34(6):645-51.
124. 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*. févr 2010;16(2):605-15.
125. Huang XF, Chai Y. TGF- β signalling and tooth development. *Chin J Dent Res*. 2010;13(1):7-15.
126. Hubert P. Les Facteurs de croissance de la famille de l'EGF et leurs récepteurs. *Bull Cancer*. Avril 2006;(hors séries):17-24.
127. Hutmacher DW, Sittinger M, Risbud MV. Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems. *Trends in Biotechnology*. juill 2004;22(7):354-62.
128. Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, et al. Complete pulp regeneration after pulpectomy by transplantation of CD105+ stem cells with stromal cell-derived factor-1. *Tissue Eng Part A*. août 2011;17(15-16):1911-20.
129. Iohara K, Murakami M, Nakata K, Nakashima M. Age-dependent decline in dental pulp regeneration after pulpectomy in dogs. *Experimental Gerontology*. avr 2014;52:39-45.
130. Iohara K, Murakami M, Takeuchi N, Osako Y, Ito M, Ishizaka R, et al. A Novel Combinatorial Therapy With Pulp Stem Cells and Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Total Pulp Regeneration. *Stem Cells Transl Med*. juill 2013;2(7):521-33.
131. Iohara K, Nakashima M, Ito M, Ishikawa M, Nakasima A, Akamine A. Dentin Regeneration by Dental Pulp Stem Cell Therapy with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein 2. *J DENT RES*. 1 août 2004;83(8):590-5.
132. Ishimatsu H, Kitamura C, Morotomi T, Tabata Y, Nishihara T, Chen K-K, et al. Formation of Dentinal Bridge on Surface of Regenerated Dental Pulp in Dentin Defects by Controlled Release of Fibroblast Growth Factor–2 From Gelatin Hydrogels. *Journal of Endodontics*. juin 2009;35(6):858-65.
133. Ishizaka R, Iohara K, Murakami M, Fukuta O, Nakashima M. Regeneration of dental pulp following pulpectomy by fractionated stem/progenitor cells from bone marrow and adipose tissue. *Biomaterials*. mars 2012;33(7):2109-18.
134. Iwaya S, Ikawa M, Kubota M. Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental Traumatology*. 2001;17(4):185-7.
135. Kaigler D, Cirelli JA, Giannobile WV. Growth factor delivery for oral and periodontal tissue engineering. *Expert Opin Drug Deliv*. sept 2006;3(5):647-62.
136. Kaushik SN, Kim B, Walma AMC, Choi SC, Wu H, Mao JJ, et al. Biomimetic microenvironments for regenerative endodontics. *Biomaterials Research*. 2016;20:14.
137. Keiser K, Johnson CC, Tipton DA. Cytotoxicity of Mineral Trioxide Aggregate Using Human Periodontal Ligament Fibroblasts. *Journal of Endodontics*. mai 2000;26(5):288-91.

138. Kettunen P, Laurikkala J, Itäranta P, Vainio S, Itoh N, Thesleff I. Associations of FGF-3 and FGF-10 with signaling networks regulating tooth morphogenesis. *Dev Dyn.* 1 nov 2000;219(3):322-32.
139. Kim JY, Xin X, Muioli EK, Chung J, Lee CH, Chen M, et al. Regeneration of Dental-Pulp-like Tissue by Chemotaxis-Induced Cell Homing. *Tissue Eng Part A.* oct 2010;16(10):3023-31.
140. Kim SG, Zheng Y, Zhou J, Chen M, Embree MC, Song K, et al. Dentin and dental pulp regeneration by the patient's endogenous cells. *Endod Topics.* mars 2013;28(1):106-17.
141. Kirker-Head CA. Potential applications and delivery strategies for bone morphogenetic proteins. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 15 sept 2000;43(1):65-92.
142. Kogan P, He J, Glickman GN, Watanabe I. The Effects of Various Additives on Setting Properties of MTA. *Journal of Endodontics.* juin 2006;32(6):569-72.
143. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Agrafioti A. Levels of Evidence for the Outcome of Regenerative Endodontic Therapy. *Journal of Endodontics.* août 2014;40(8):1045-53.
144. Koubi G, Colon P, Franquin J-C, Hartmann A, Richard G, Faure M-O, et al. Clinical evaluation of the performance and safety of a new dentine substitute, Biodentine, in the restoration of posterior teeth — a prospective study. *Clin Oral Invest.* 14 mars 2012;17(1):243-9.
145. Koubi G, Weisrock G, Bottéro M-J, Franquin J-C. Biodentine™ : un nouveau substitut dentinaire. *Clinic.* 2011;32:497-505.
146. Koubi S, Elmerini H, Koubi G, Tassery H, Camps J. Quantitative Evaluation by Glucose Diffusion of Microleakage in Aged Calcium Silicate-Based Open-Sandwich Restorations. *Int J Dent* [Internet]. 2012 [consulté le 12 mars 2016];2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238369/>
147. Kuang R, Zhang Z, Jin X, Hu J, Gupte MJ, Ni L, et al. Nanofibrous spongy microspheres enhance odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *Adv Healthc Mater.* 16 sept 2015;4(13):1993-2000.
148. Kuang R, Zhang Z, Jin X, Hu J, Shi S, Ni L, et al. Nanofibrous spongy microspheres for the delivery of hypoxia-primed human dental pulp stem cells to regenerate vascularized dental pulp. *Acta Biomaterialia.* 15 mars 2016;33:225-34.
149. Kumar CSSR. *Biomimetic and Bioinspired Nanomaterials.* Weinheim: John Wiley & Sons; 2010. 588 p.
150. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 14 mai 1993;260(5110):920-6.
151. Laschke MW, Menger MD. Prevascularization in tissue engineering: Current concepts and future directions. *Biotechnology Advances.* mars 2016;34(2):112-21.
152. Lasfargues J-J, Bonte E, Goldberg M, Jonas P. Ciments verres ionomères et matériaux hybrides. *EMC - Odontologie.* 1998;[23-065-K-10].
153. Lasfargues J-J, Colon P, Vanherle G, Lambrechts P. *Odontologie conservatrice et restauratrice.* Tome 1. Paris: Éditions CdP; 2009.
154. Laurent P, Camps J, About I. Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization: Biodentine induces mineralisation and TGF-β1 release. *International Endodontic Journal.* mai 2012;45(5):439-48.
155. Lesot H, Lisi S, Peterkova R, Peterka M, Mitolo V, Ruch JV. Epigenetic Signals during Odontoblast Differentiation. *ADR.* 1 août 2001;15(1):8-13.

156. Linde A, Goldberg M. Dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4(5):679-728.
157. Lin LM, Rosenberg PA. Repair and regeneration in endodontics. *International Endodontic Journal*. 1 oct 2011;44(10):889-906.
158. Li X, Ma C, Xie X, Sun H, Liu X. Pulp regeneration in a full-length human tooth root using a hierarchical nanofibrous microsphere system. *Acta Biomaterialia*. 15 avr 2016;35:57-67.
159. Li Z, Cao L, Fan M, Xu Q. Direct Pulp Capping with Calcium Hydroxide or Mineral Trioxide Aggregate: A Meta-analysis. *Journal of Endodontics*. sept 2015;41(9):1412-7.
160. Li Z, Sae-Lim V. Comparison of acidic fibroblast growth factor on collagen carrier with calcium hydroxide as pulp capping agents in monkeys. *Dental Traumatology*. 1 oct 2007;23(5):278-86.
161. Lovelace TW, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Evaluation of the Delivery of Mesenchymal Stem Cells into the Root Canal Space of Necrotic Immature Teeth after Clinical Regenerative Endodontic Procedure. *Journal of Endodontics*. févr 2011;37(2):133-8.
162. Love RM, Jenkinson HF. Invasion of Dentinal Tubules by Oral Bacteria. *CROBM*. 1 mars 2002;13(2):171-83.
163. Lovschall H, Fejerskov O, Flyvbjerg A. Pulp-capping with Recombinant Human Insulin-like Growth Factor I (rhIGF-I) in Rat Molars. *ADR*. 1 août 2001;15(1):108-12.
164. Luo Z, Li D, Kohli MR, Yu Q, Kim S, He W. Effect of Biodentine™ on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells. *Journal of Dentistry*. avr 2014;42(4):490-7.
165. MacArthur BD, Oreffo ROC. Bridging the gap. *Nature*. 6 janv 2005;433(7021):19-19.
166. Magloire H, Couble M-L, Romeas A, Bleicher F. Odontoblast primary cilia: facts and hypotheses. *Cell Biology International*. 1 févr 2004;28(2):93-9.
167. Malkondu Ö, Kazandağ MK, Kazazoğlu E. A Review on Biodentine, a Contemporary Dentine Replacement and Repair Material. *Biomed Res Int [Internet]*. 2014 [consulté le 11 mars 2016];2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4082844/>
168. Manappallil JJ. *Basic Dental Materials*. JP Medical Ltd; 2015. 630 p.
169. Mandrycky C, Wang Z, Kim K, Kim D-H. 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnology Advances*. juill 2016;34(4):422-34.
170. Manguno C, Murray PE, Howard C, Madras J, Mangan S, Namerow KN. A Survey of Dental Residents' Expectations for Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics*. févr 2012;38(2):137-43.
171. Ma PX. Biomimetic materials for tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 14 janv 2008;60(2):184-98.
172. Markowitz K, Moynihan M, Liu M, Kim S. Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol: A clinically oriented review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. juin 1992;73(6):729-37.
173. Martin G, Ricucci D, Gibbs JL, Lin LM. Histological Findings of Revascularized/Revitalized Immature Permanent Molar with Apical Periodontitis Using Platelet-rich Plasma. *Journal of Endodontics*. janv 2013;39(1):138-44.
174. Meyer U, Meyer T, Handschel J, Wiesmann HP. *Fundamentals of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Berlin: Springer Science & Business Media; 2009. 1016 p.

175. de Miranda RG, Gusman HDS, Colombo APV. Antimicrobial efficacy of the EndoVac system plus PDT against intracanal *Candida albicans*: an ex vivo study. *Brazilian Oral Research* [Internet]. 2015 [consulté le 14 avr 2016];29(1). Disponible sur: <http://www.scielo.br/pdf/bor/v29n1/1807-3107-bor-29-1-1807-3107BOR-2015vol290129.pdf>
176. Mitchell PJC, Pitt Ford TR, Torabinejad M, McDonald F. Osteoblast biocompatibility of mineral trioxide aggregate. *Biomaterials*. janv 1999;20(2):167-73.
177. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *PNAS*. 13 mai 2003;100(10):5807-12.
178. Mohammadi Z. Laser applications in endodontics: an update review. *International Dental Journal*. 1 févr 2009;59(1):35-46.
179. Mohammadi Z, Shalavi S, Yazdizadeh M. Antimicrobial Activity of Calcium Hydroxide in Endodontics: A Review. *Chonnam Med J*. déc 2012;48(3):133-40.
180. Mori GG, Teixeira LM, Louzada de Oliveira D, Jacomini LM, Rodrigues da Silva S. Biocompatibility Evaluation of Biodentine in Subcutaneous Tissue of Rats. *Journal of Endodontics*. sept 2014;40(9):1485-8.
181. Moritz A, Schoop U, Goharkhay K, Sperr W. The CO2 laser as an aid in direct pulp capping. *J Endod*. avr 1998;24(4):248-51.
182. Murakami M, Horibe H, Iohara K, Hayashi Y, Osako Y, Takei Y, et al. The use of granulocyte-colony stimulating factor induced mobilization for isolation of dental pulp stem cells with high regenerative potential. *Biomaterials*. déc 2013;34(36):9036-47.
183. Murakami Y, Unno A, Kimura Y, Okano T, Hossain M, Nakamura Y, et al. A histochemical study of the regeneration process after injury by pulsed Nd:YAG laser irradiation of root canals. *Acta Histochemica*. 1 janv 2002;104(2):131-7.
184. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative Endodontics: A Review of Current Status and a Call for Action. *Journal of Endodontics*. avr 2007;33(4):377-90.
185. Murray PE, Smith AJ, Windsor LJ, Mjor IA. Remaining dentine thickness and human pulp responses. *International Endodontic Journal*. janv 2003;36(1):33-43.
186. Nagata JY, Figueiredo de Almeida Gomes BP, Rocha Lima TF, Murakami LS, de Faria DE, Campos GR, et al. Traumatized Immature Teeth Treated with 2 Protocols of Pulp Revascularization. *Journal of Endodontics*. mai 2014;40(5):606-12.
187. Nair PNR, Duncan HF, Pitt Ford TR, Luder HU. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomized controlled trial. *International Endodontic Journal*. 1 févr 2008;41(2):128-50.
188. Nakashima M. Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinant human bone morphogenetic proteins (BMP)-2 and -4. *J Dent Res*. sept 1994;73(9):1515-22.
189. Nakashima M. Induction of dentine in amputated pulp of dogs by recombinant human bone morphogenetic proteins-2 and -4 with collagen matrix. *Archives of Oral Biology*. 1 déc 1994;39(12):1085-9.
190. Nakashima M, Akamine A. The Application of Tissue Engineering to Regeneration of Pulp and Dentin in Endodontics. *Journal of Endodontics*. oct 2005;31(10):711-8.

191. Nakashima M, Iohara K. Regeneration of dental pulp by stem cells. *Adv Dent Res.* juill 2011;23(3):313-9.
192. Nakashima M, Iohara K, Ishikawa M, Ito M, Tomokiyo A, Tanaka T, et al. Stimulation of reparative dentin formation by ex vivo gene therapy using dental pulp stem cells electrotransfected with growth/differentiation factor 11 (Gdf11). *Hum Gene Ther.* nov 2004;15(11):1045-53.
193. Nakashima M, Mizunuma, Murakami, Akamine A. Induction of dental pulp stem cell differentiation into odontoblasts by electroporation-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11 (Gdf11). *Gene Therapy.* 2002;9(12):814-8.
194. Nakashima M, Nagasawa H, Yamada Y, Reddi AH. Regulatory Role of Transforming Growth Factor- β , Bone Morphogenetic Protein-2, and Protein-4 on Gene Expression of Extracellular Matrix Proteins and Differentiation of Dental Pulp Cells. *Developmental Biology.* 1 mars 1994;162(1):18-28.
195. Nanci A, Ten Cate AR. Ten Cate's oral histology development, structure, and function. [Internet]. St. Louis: Mosby; 2003 [consulté le 7 déc 2015]. Disponible sur: <http://catalog.hathitrust.org/api/volumes/oclc/51982684.html>
196. Na S, Zhang H, Huang F, Wang W, Ding Y, Li D, et al. Regeneration of dental pulp/dentine complex with a three-dimensional and scaffold-free stem-cell sheet-derived pellet. *J Tissue Eng Regen Med.* 1 mars 2016;10(3):261-70.
197. Neelakantan P, Cheng CQ, Mohanraj R, Sriraman P, Subbarao C, Sharma S. Antibiofilm activity of three irrigation protocols activated by ultrasonic, diode laser or Er:YAG laser in vitro. *Int Endod J.* juin 2015;48(6):602-10.
198. Nevins AJ, Finkelstein F, Borden BG, Laporta R. Revitalization of pulpless open apex teeth in rhesus monkeys, using collagen-calcium phosphate gel. *Journal of Endodontics.* 1 juin 1976;2(6):159-65.
199. Nichol JW, Khademhosseini A. Modular Tissue Engineering: Engineering Biological Tissues from the Bottom Up. *Soft Matter.* 2009;5(7):1312-9.
200. Nie X, Luukko K, Kettunen P. FGF signalling in craniofacial development and developmental disorders. *Oral Diseases.* 1 mars 2006;12(2):102-11.
201. Nosrat IV, Smith CA, Mullally P, Olson L, Nosrat CA. Dental pulp cells provide neurotrophic support for dopaminergic neurons and differentiate into neurons in vitro; implications for tissue engineering and repair in the nervous system. *European Journal of Neuroscience.* 1 mai 2004;19(9):2388-98.
202. Ohshima H. Overview : Developmental Biology of Hertwig's Epithelial Root Sheath (HERS) and Tooth Root Formation. *Journal of Oral Biosciences.* 2008;50(3):147-53.
203. Östby BN. The Role of the Blood Clot in Endodontic Therapy an Experimental Histologic Study. *Acta Odontologica Scandinavica.* 1 janv 1961;19(3-4):323-53.
204. Padmaja M, Raghu R. An Ultraconservative Method for the Treatment of Deep Carious Lesions-Step wise Excavation. *Advances in Biological Research.* 2010;4(1):42-4.
205. Para A. Illustration des effets laser diode et Nd-YAG en endodontie et en chirurgie. *Actualités Odonto-Stomatologiques.* sept 2015;(272):15-22.
206. Paryani K, Kim SG. Regenerative Endodontic Treatment of Permanent Teeth after Completion of Root Development: A Report of 2 Cases. *Journal of Endodontics.* juill 2013;39(7):929-34.

207. Paula-Silva FWG, Ghosh A, Silva L a. B, Kapila YL. TNF- α Promotes an Odontoblastic Phenotype in Dental Pulp Cells. *J DENT RES.* 1 avr 2009;88(4):339-44.
208. Peng W, Liu W, Zhai W, Jiang L, Li L, Chang J, et al. Effect of Tricalcium Silicate on the Proliferation and Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Cells. *Journal of Endodontics.* sept 2011;37(9):1240-6.
209. Pereira CL, Cenci MS, Demarco FF. Sealing ability of MTA, Super EBA, Vitremer and amalgam as root-end filling materials. *Brazilian Oral Research.* déc 2004;18(4):317-21.
210. Pereira LO, Longo JPF, Azevedo RB. Laser irradiation did not increase the proliferation or the differentiation of stem cells from normal and inflamed dental pulp. *Archives of Oral Biology.* 1 août 2012;57(8):1079-85.
211. Piette E, Goldberg M. *La dent normale et pathologique.* De Boeck Supérieur; 2001. 388 p.
212. Preeja C, Arun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *The Saudi Journal for Dental Research.* juill 2014;5(2):117-22.
213. Prescott RS, Alsanee R, Fayad MI, Johnson BR, Wenckus CS, Hao J, et al. In-vivo Generation of Dental Pulp-Like Tissue Using Human Pulpal Stem Cells, a Collagen Scaffold and Dentin Matrix Protein 1 Following Subcutaneous Transplantation in Mice. *J Endod.* avr 2008;34(4):421-6.
214. Pretel H, Oliveira JA, Lizarelli RFZ, Ramalho LTO. Evaluation of dental pulp repair using low level laser therapy (688 nm and 785 nm) morphologic study in capuchin monkeys. *Laser Physics Letters.* févr 2009;6(2):149-58.
215. Rao MS. Stem Sense: A Proposal for the Classification of Stem Cells. *Stem Cells and Development.* 1 oct 2004;13(5):452-5.
216. Ravichandran R, Venugopal JR, Sundarajan S, Shayanti Mukherjee, Sridhar R, Ramakrishna S. Minimally invasive injectable short nanofibers of poly(glycerol sebacate) for cardiac tissue engineering. *Nanotechnology.* 2012;23(38):385102.
217. Renard E, Lopez-Cazaux S, Guicheux J, Weiss P, Laboux O, Alliot-Licht B. Les cellules souches de la pulpe dentaire. *Comptes Rendus Biologiques.* 2007;330(9):635-43.
218. Rezende TMB, Vieira LQ, Cardoso FP, Oliveira RR, De Oliveira Mendes ST, Jorge MLR, et al. The effect of mineral trioxide aggregate on phagocytic activity and production of reactive oxygen, nitrogen species and arginase activity by M1 and M2 macrophages. *International Endodontic Journal.* 1 août 2007;40(8):603-11.
219. Ribeiro CC, Baratieri LN, Perdigão J, Baratieri NM, Ritter AV. A clinical, radiographic, and scanning electron microscopic evaluation of adhesive restorations on carious dentin in primary teeth. *Quintessence Int.* sept 1999;30(9):591-9.
220. Ricketts D, Lamont T, Innes NPT, Kidd E, Clarkson JE. Operative caries management in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD003808.
221. Ricucci D, Loghin S, Siqueira Jr. JF. Correlation between Clinical and Histologic Pulp Diagnoses. *Journal of Endodontics.* déc 2014;40(12):1932-9.
222. Roberts AB. Molecular and cell biology of TGF-beta. *Miner Electrolyte Metab.* 1998;24(2-3):111-9.
223. Roberts-Clark DJ, Smith AJ. Angiogenic growth factors in human dentine matrix. *Archives of Oral Biology.* nov 2000;45(11):1013-6.

224. Roberts HW, Toth JM, Berzins DW, Charlton DG. Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: A review of the literature. *Dental Materials*. févr 2008;24(2):149-64.
225. Robinson PP. Reinnervation of teeth, mucous membrane and skin following section of the inferior alveolar nerve in the cat. *Brain Research*. 14 sept 1981;220(2):241-53.
226. Rosa V, Zhang Z, Grande RHM, Nör JE. Dental Pulp Tissue Engineering in Full-length Human Root Canals. *J DENT RES*. 1 nov 2013;92(11):970-5.
227. Roy E, Alliot-Licht B, Dajeau-Trudaud S, Fraysse C, Jean A, Armengol V. Evaluation of the ability of laser Doppler flowmetry for the assessment of pulp vitality in general dental practice. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. oct 2008;106(4):615-20.
228. Ruch JV, Lesot H, Begue-Kirn C. Odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol*. 1995;39(1):51-68.
229. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CCR, Diogenes A. Direct Effect of Intracanal Medicaments on Survival of Stem Cells of the Apical Papilla. *Journal of Endodontics*. oct 2012;38(10):1372-5.
230. Rutherford B. To the Editor. *Journal of Endodontics*. nov 2007;33(11):1277.
231. Rutherford B, Fitzgerald M. A New Biological Approach To Vital Pulp Therapy. *CROBM*. 1 janv 1995;6(3):218-29.
232. Rutherford B, Spångberg L, Tucker M, Charette M. Transdental stimulation of reparative dentine formation by osteogenic protein-1 in monkeys. *Archives of Oral Biology*. juill 1995;40(7):681-3.
233. Rutherford RB. BMP-7 gene transfer to inflamed ferret dental pulps. *European Journal of Oral Sciences*. 1 déc 2001;109(6):422-4.
234. Rutherford RB, Gu K. Treatment of inflamed ferret dental pulps with recombinant bone morphogenetic protein-7. *European Journal of Oral Sciences*. 1 juin 2000;108(3):202-6.
235. Rutherford RB, Wahle J, Tucker M, Rueger D, Charette M. Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic Protein-1. *Archives of Oral Biology*. 1 juill 1993;38(7):571-6.
236. Saghiri MA, Asatourian A, Sorenson CM, Sheibani N. Role of Angiogenesis in Endodontics: Contributions of Stem Cells and Proangiogenic and Antiangiogenic Factors to Dental Pulp Regeneration. *Journal of Endodontics*. juin 2015;41(6):797-803.
237. Saito T, Ogawa M, Hata Y, Bessho K. Acceleration Effect of Human Recombinant Bone Morphogenetic Protein-2 on Differentiation of Human Pulp Cells Into Odontoblasts. *Journal of Endodontics*. avr 2004;30(4):205-8.
238. Sakai VT, Cordeiro MM, Dong Z, Zhang Z, Zeitlin BD, Nör JE. Tooth Slice/Scaffold Model of Dental Pulp Tissue Engineering. *ADR*. 1 juill 2011;23(3):325-32.
239. Sakou T. Bone Morphogenetic Proteins: From Basic Studies to Clinical Approaches. *Bone*. juin 1998;22(6):591-603.
240. Sarkar L, Sharpe PT. Expression of Wnt signalling pathway genes during tooth development. *Mechanisms of Development*. 1 juill 1999;85(1-2):197-200.
241. Sautier JM, Forest N. Les protéines de la morphogénèse osseuse: BMP. 1996 [consulté le 24 mai 2016]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/740>
242. Scherman L. Le coiffage indirect. *Actualités odonto-stomatologiques*. 1997;(197):269-94.

243. Schilder H. Cleaning and shaping the root canal. *Dent Clin North Am.* avr 1974;18(2):269-96.
244. Schmalz G, Bindsvlev DA. *Biocompatibility of Dental Materials.* Springer Science & Business Media; 2008. 392 p.
245. Schönenberger Göhring K, Lehnert B, Zehnder M. Une revue des domaines d'indication du MTA. 1ère partie: propriétés chimiques physiques et biologiques du MTA. *Rev Mens Suisse Odontostomatol.* 2004;114(2):149-53.
246. Schuurs AHB, Gruythuysen RJM, Wesselink PR. Pulp capping with adhesive resin-based composite vs. calcium hydroxide: a review. *Dental Traumatology.* 1 déc 2000;16(6):240-50.
247. Schwendicke F, Dörfer CE, Paris S. Incomplete Caries Removal A Systematic Review and Meta-analysis. *J DENT RES.* 1 avr 2013;92(4):306-14.
248. SEPTODONT : Service Recherche et Développement (R&D). Biodentine® : Activate Biosilicate Technology® [Internet]. Scientific File; 2010 [consulté le 3 déc 2016]. Disponible sur: http://www.plandent.no/images/Marketing/Infosenter/Biodentine%20Scientific%20File_web_dokumentasjon.pdf
249. Shah N, Logani A, Bhaskar U, Aggarwal V. Efficacy of Revascularization to Induce Apexification/Apexogenesis in Infected, Nonvital, Immature Teeth: A Pilot Clinical Study. *Journal of Endodontics.* août 2008;34(8):919-25.
250. Shayegan A. RD94. Etude n°PC08-001. Etude de RD94 comme agent pulpaire dans le cadre de pulpotomie et coiffage direct sur les dents lactéales de cochon. London, UK: Septodont R&D Department; 2009. Report No.: RD RA DEV 94-006.
251. 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. *Journal of Endodontics.* août 2013;39(8):1078-83.
252. Sigurdsson A. Pulpal diagnosis. *Endodontic Topics.* 1 juill 2003;5(1):12-25.
253. Silva EJNL, Senna PM, De-Deus G, Zaia AA. Cytocompatibility of Biodentine using a three-dimensional cell culture model. *Int Endod J.* 1 juill 2015;n/a - n/a.
254. Silva MJB, Vieira LQ, Sobrinho APR. The effects of mineral trioxide aggregates on cytokine production by mouse pulp tissue. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* mai 2008;105(5):e70-6.
255. Silva RV, Silveira FF, Nunes E. Apexification in Non-Vital Teeth with Immature Roots: Report of Two Cases. *Iran Endod J.* 2015;10(1):79-81.
256. Simon S, Cooper P, Berdal A, Machtou P, Smith AJ. Biologie pulpaire : comprendre pour appliquer au quotidien. *Revue d'Odonto-Stomatologie.* sept 2008;37:209-35.
257. Simon S, Pertot PM Willy. *Endodontie - Editions CdP. Initiatives Sante;* 2015. 1347 p.
258. Simon SRJ, Tomson PL, Berdal A. Regenerative Endodontics: Regeneration or Repair? *Journal of Endodontics.* avr 2014;40(4, Supplement):S70-5.
259. Skalak R, Fox CF. *Tissue engineering: proceedings of a workshop, held at Granlibakken, Lake Tahoe, California, February 26-29, 1988.* Liss; 1988. 376 p.
260. Sloan AJ, Rutherford RB, Smith AJ. Stimulation of the rat dentine-pulp complex by bone morphogenetic protein-7 in vitro. *Archives of Oral Biology.* 1 févr 2000;45(2):173-7.

261. Sloan AJ, Shelton RM, Hann AC, Moxham BJ, Smith AJ. An in vitro approach for the study of dentinogenesis by organ culture of the dentine–pulp complex from rat incisor teeth. *Archives of Oral Biology*. 1 juin 1998;43(6):421-30.
262. 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* [Internet]. 20 déc 2006 [consulté le 8 avr 2016];1(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1762318/>
263. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, et al. Characterization of the Apical Papilla and Its Residing Stem Cells from Human Immature Permanent Teeth: A Pilot Study. *Journal of Endodontics*. févr 2008;34(2):166-71.
264. Sun H-H, Jin T, Yu Q, Chen F-M. Biological approaches toward dental pulp regeneration by tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 1 avr 2011;5(4):e1-16.
265. Suzuki M, Ogisu T, Kato C, Shinkai K, Katoh Y. Effect of CO2 laser irradiation on wound healing of exposed rat pulp. *Odontology*. 27 janv 2011;99(1):34-44.
266. Syed-Picard FN, Ray HL, Kumta PN, Sfeir C. Scaffoldless Tissue-engineered Dental Pulp Cell Constructs for Endodontic Therapy. *J DENT RES*. 1 mars 2014;93(3):250-5.
267. Takeuchi N, Hayashi Y, Murakami M, Alvarez F, Horibe H, Iohara K, et al. Similar in vitro effects and pulp regeneration in ectopic tooth transplantation by basic fibroblast growth factor and granulocyte-colony stimulating factor. *Oral Dis*. 1 janv 2015;21(1):113-22.
268. Tamura M, Nemoto E. Role of the Wnt signaling molecules in the tooth. *Japanese Dental Science Review*. 2016;9.
269. Taşlı PN, Aydın S, Yalvaç ME, Sahin F. Bmp 2 and bmp 7 induce odonto- and osteogenesis of human tooth germ stem cells. *Appl Biochem Biotechnol*. mars 2014;172(6):3016-25.
270. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp Revascularization of Immature Dog Teeth With Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics*. juin 2007;33(6):680-9.
271. Tiong Koh E, McDonald F, Pitt Ford TR, Torabinejad M. Cellular Response to Mineral Trioxide Aggregate. *Journal of Endodontics*. août 1998;24(8):543-7.
272. Torabinejad M, Higa RK, McKendry DJ, Pitt Ford TR. Dye leakage of four root end filling materials: Effects of blood contamination. *Journal of Endodontics*. avr 1994;20(4):159-63.
273. Torabinejad M, Hong CU, Ford TRP, Kettering JD. Antibacterial effects of some root end filling materials. *Journal of Endodontics*. août 1995;21(8):403-6.
274. Torabinejad M, Hong C-U, Lee S-J, Monsef M, Pitt Ford TR. Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. *Journal of Endodontics*. déc 1995;21(12):603-8.
275. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *Journal of Endodontics*. juill 1995;21(7):349-53.
276. Torabinejad M, Smith PW, Kettering JD, Pitt Ford TR. Comparative investigation of marginal adaptation of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *Journal of Endodontics*. juin 1995;21(6):295-9.
277. Torabinejad M, Turman M. Revitalization of Tooth with Necrotic Pulp and Open Apex by Using Platelet-rich Plasma: A Case Report. *Journal of Endodontics*. févr 2011;37(2):265-8.
278. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *Journal of Endodontics*. déc 1993;19(12):591-5.

279. Tran-Hung L, Laurent P, Camps J, About I. Quantification of angiogenic growth factors released by human dental cells after injury. *Archives of Oral Biology*. 1 janv 2008;53(1):9-13.
280. Tran-Hung L, Mathieu S, About I. Role of Human Pulp Fibroblasts in Angiogenesis. *J DENT RES*. 1 sept 2006;85(9):819-23.
281. Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM, et al. Effect of Irrigants on the Survival of Human Stem Cells of the Apical Papilla in a Platelet-rich Plasma Scaffold in Human Root Tips. *Journal of Endodontics*. août 2011;37(8):1109-15.
282. Tronstad L, Andreasen JO, Hasselgren G, Kristerson L, Riis I. pH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide. *Journal of Endodontics*. 1981;7(1):17-21.
283. Tziafas D, Molyvdas I. The tissue reactions after capping of dog teeth with calcium hydroxide experimentally crammed into the pulp space. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1 mai 1988;65(5):604-8.
284. Tziafas D, Pantelidou O, Alvanou A, Belibasakis G, Papadimitriou S. The dentinogenic effect of mineral trioxide aggregate (MTA) in short-term capping experiments. *International Endodontic Journal*. 1 mars 2002;35(3):245-54.
285. Utneja S, Nawal RR, Ansari MI, Talwar S, Verma M. A survey of attitude and opinions of endodontic residents towards regenerative endodontics. *J Conserv Dent*. 2013;16(4):314-8.
286. Vallés M, Mercadé M, Duran-Sindreu F, Bourdelande JL, Roig M. Influence of Light and Oxygen on the Color Stability of Five Calcium Silicate-based Materials. *Journal of Endodontics*. avr 2013;39(4):525-8.
287. Vandomme J, Touil Y, Ostyn P, Olejnik C, Flamenco P, El Machhour R, et al. Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signals Inversely Regulate Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Activity to Control Human Dental Pulp Stem Cell Quiescence, Propagation, and Differentiation. *Stem Cells Dev*. 15 avr 2014;23(8):839-51.
288. Verrecchia F, Mauviel A. Transforming Growth Factor- β Signaling Through the Smad Pathway: Role in Extracellular Matrix Gene Expression and Regulation. *J Invest Dermatol*. 1 févr 2002;118(2):211-5.
289. Vishwakarma A, Sharpe P, Shi S, Ramalingam M. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*. Academic Press; 2014. 933 p.
290. Wang J, Ma H, Jin X, Hu J, Liu X, Ni L, et al. The effect of scaffold architecture on odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells. *Biomaterials*. nov 2011;32(31):7822-30.
291. Wang RN, Green J, Wang Z, Deng Y, Qiao M, Peabody M, et al. Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes & Diseases*. sept 2014;1(1):87-105.
292. Wang W, Dang M, Zhang Z, Hu J, Eyster TW, Ni L, et al. Dentin regeneration by stem cells of apical papilla on injectable nanofibrous microspheres and stimulated by controlled BMP-2 release. *Acta Biomaterialia*. mai 2016;36:63-72.
293. 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. *Journal of Endodontics*. janv 2010;36(1):56-63.
294. Wataha JC. Predicting clinical biological responses to dental materials. *Dental Materials*. janv 2012;28(1):23-40.

295. Wei G, Ma PX. Macroporous and nanofibrous polymer scaffolds and polymer/bone-like apatite composite scaffolds generated by sugar spheres. *J Biomed Mater Res.* 1 août 2006;78A(2):306-15.
296. Wei X, Ling J, Wu L, Liu L, Xiao Y. Expression of Mineralization Markers in Dental Pulp Cells. *Journal of Endodontics.* 1 juin 2007;33(6):703-8.
297. Williams DF. Definitions in Biomaterials: Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, March 3-5, 1986. Amsterdam: Elsevier; 1987. 86 p.
298. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials.* juill 2008;29(20):2941-53.
299. Wilson AD, Kent BE. A new translucent cement for dentistry. The glass ionomer cement. *Br Dent J.* 15 févr 1972;132(4):133-5.
300. Worgall S. A realistic chance for gene therapy in the near future. *Pediatr Nephrol.* 10 nov 2004;20(2):118-24.
301. Xue S, Wang Y, Zhao Y, Zhang T. Three dimensional bioprinting technology of human dental pulp cells mixtures. *Beijing Da Xue Xue Bao.* février 2013;45(1):105-8.
302. Yang J, Yuan G, Chen Z. Pulp Regeneration: Current Approaches and Future Challenges. *Front Physiol* [Internet]. 7 mars 2016 [consulté le 8 avr 2016];7. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779938/>
303. Yang X, Han G, Pang X, Fan M. Chitosan/collagen scaffold containing bone morphogenetic protein-7 DNA supports dental pulp stem cell differentiation in vitro and in vivo. *J Biomed Mater Res.* 1 janv 2012;n/a - n/a.
304. Yang X, van der Kraan PM, van den Dolder J, Walboomers XF, Bian Z, Fan M, et al. STRO-1 selected rat dental pulp stem cells transfected with adenoviral-mediated human bone morphogenetic protein 2 gene show enhanced odontogenic differentiation. *Tissue Eng.* nov 2007;13(11):2803-12.
305. Yang X, Walboomers XF, van den Dolder J, Yang F, Bian Z, Fan M, et al. Non-viral bone morphogenetic protein 2 transfection of rat dental pulp stem cells using calcium phosphate nanoparticles as carriers. *Tissue Eng Part A.* janv 2008;14(1):71-81.
306. Yang X, Yang F, Walboomers XF, Bian Z, Fan M, Jansen JA. The performance of dental pulp stem cells on nanofibrous PCL/gelatin/nHA scaffolds. *J Biomed Mater Res.* 1 avr 2010;93A(1):247-57.
307. Yeon Kwon D, Seon Kwon J, Hun Park S, Hun Park J, Hee Jang S, Yun Yin X, et al. A computer-designed scaffold for bone regeneration within cranial defect using human dental pulp stem cells. *Sci Rep* [Internet]. 3 août 2015 [consulté le 20 juin 2016];5. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522608/>
308. Ylä-Herttuala S, Alitalo K. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth. *Nat Med.* juin 2003;9(6):694-701.
309. Yuan C, Wang P, Zhu L, Dissanayaka WL, Green DW, Tong EHY, et al. Coculture of Stem Cells from Apical Papilla and Human Umbilical Vein Endothelial Cell Under Hypoxia Increases the Formation of Three-Dimensional Vessel-Like Structures in Vitro. *Tissue Eng Part A.* 1 mars 2015;21(5-6):1163-72.
310. Zeid S, Alothmani OS, Yousef MK. Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate: An Analysis of Solubility, pH Changes and Leaching Elements. *Life Science Journal* [Internet]. 2015 [consulté le 16 juill 2016];12(4). Disponible sur: http://www.lifesciencesite.com/ljsj/life120415/003_28198life120415_18_23.pdf

311. Zhai S, Wang Y, Jiang W, Jia Q, Li J, Wang W, et al. Nematic human dental pulp fibroblasts promote human dental pulp stem cells migration. *Experimental Cell Research*. 10 juin 2013;319(10):1544-52.
312. Zhang H, Liu S, Zhou Y, Tan J, Che H, Ning F, et al. Natural mineralized scaffolds promote the dentinogenic potential of dental pulp stem cells via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Tissue Eng Part A*. avr 2012;18(7-8):677-91.
313. Zhang L-X, Shen L-L, Ge S-H, Wang L-M, Yu X-J, Xu Q-C, et al. Systemic BMSC homing in the regeneration of pulp-like tissue and the enhancing effect of stromal cell-derived factor-1 on BMSC homing. *Int J Clin Exp Pathol*. 1 sept 2015;8(9):10261-71.
314. Zhang W, Yelick PC. Vital Pulp Therapy - Current Progress of Dental Pulp Regeneration and Revascularization. *International Journal of Dentistry*. 2010:9.
315. Zhang W, Zhang X, Ling J, Liu W, Zhang X, Ma J, et al. Proliferation and odontogenic differentiation of BMP2 gene-transfected stem cells from human tooth apical papilla: An in vitro study. *Int J Mol Med*. oct 2014;34(4):1004-12.
316. Zhang W, Zhang X, Ling J, Wei X, Jian Y. Osteo-/odontogenic differentiation of BMP2 and VEGF gene-co-transfected human stem cells from apical papilla. *Mol Med Rep*. mai 2016;13(5):3747-54.
317. Zhang YS, Yue K, Aleman J, Mollazadeh-Moghaddam K, Bakht SM, Yang J, et al. 3D Bioprinting for Tissue and Organ Fabrication. *Annals of Biomedical Engineering* [Internet]. 28 avr 2016 [consulté le 14 juin 2016]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10439-016-1612-8>
318. Zheng L, Amano K, Iohara K, Ito M, Imabayashi K, Into T, et al. Matrix Metalloproteinase-3 Accelerates Wound Healing following Dental Pulp Injury. *Am J Pathol*. nov 2009;175(5):1905-14.
319. Zhou H, Shen Y, Wang Z, Li L, Zheng Y, Häkkinen L, et al. In Vitro Cytotoxicity Evaluation of a Novel Root Repair Material. *Journal of Endodontics*. avr 2013;39(4):478-83.
320. Zhu W, Ma X, Gou M, Mei D, Zhang K, Chen S. 3D printing of functional biomaterials for tissue engineering. *Current Opinion in Biotechnology*. août 2016;40:103-12.
321. Zhu X, Wang Y, Liu Y, Huang GT-J, Zhang C. Immunohistochemical and Histochemical Analysis of Newly Formed Tissues in Root Canal Space Transplanted with Dental Pulp Stem Cells Plus Platelet-rich Plasma. *Journal of Endodontics*. oct 2014;40(10):1573-8.

Th. D. : Chir. Dent. : Lille 2 : Année [2016] – N°:

Vitalité pulpaire : conservation, réparation et régénération ; les possibilités actuelles et les rêves de demain / **FRANCOIS Claire.**- p. (140) : ill. (68) ; réf. (321).

Domaines : Endodontie régénérative, Odontologie Conservatrice

Mots clés Rameau : Régénération pulpaire, revitalisation, revascularisation, conservation de la vitalité pulpaire, coiffage pulpaire, ingénierie tissulaire

Mots clés FmeSH : Régénération pulpaire, revitalisation, revascularisation, conservation de la vitalité pulpaire, coiffage pulpaire, ingénierie tissulaire

Résumé de la thèse en français

L'enthousiasme procuré par le développement de la médecine régénérative ne pouvait échapper au milieu de l'odontologie et en particulier au domaine de l'endodontie. Nous sommes ainsi à l'aube d'un virement de la pratique de l'endodontie actuellement pratiquée, vers une approche plus conservatrice et biologique, que représente l'endodontie régénérative, au dépens d'une approche mécanique.

Cette nouvelle approche biologique de l'endodontie fait de la vitalité pulpaire la priorité de tout praticien. Deux cas de figure sont alors à distinguer : le premier concerne le maintien de cette vitalité et la réparation d'une pulpe endommagée alors que le deuxième concerne une pulpe nécrosée que l'on cherche alors à « revitaliser » ou à régénérer. Ces deux approches constituent la ligne directrice de cette thèse après avoir rappelé au préalable dans une première partie concernant la notion de pulpe dentaire, certaines informations indispensables à la bonne appréhension de ces nouvelles et nous l'espérons futures thérapeutiques régénératives.

A travers cet état des lieux sur les thérapeutiques actuelles de conservation de la vitalité pulpaire et les différentes études concernant sa régénération, cette thèse a pour ambition d'éveiller la curiosité du lecteur, de l'initier aux grands principes de l'endodontie régénérative et de l'ingénierie tissulaire afin de lui faire partager ce rêve que représente la régénération d'un tissu pulpaire fonctionnel.

JURY :

Président : **Monsieur le Professeur Guillaume PENEL**

Assesseurs : **Madame le Docteur Anne CLAISSE**

Monsieur le Docteur Jérôme VANDOMME

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Membres invités :