



HAL
open science

La régénération pulpaire : une alternative à la bio-pulpectomie

Sabine Wilk

► **To cite this version:**

Sabine Wilk. La régénération pulpaire : une alternative à la bio-pulpectomie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. hal-03297999

HAL Id: hal-03297999

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297999v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**ACADÉMIE DE NANCY – METZ
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE**

ANNÉE 2019

N°10628

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

par

Sabine WILK

née le 21 décembre 1994 à Thionville (Moselle)

**LA RÉGÉNÉRATION PULPAIRE :
UNE ALTERNATIVE A LA BIO-PULPECTOMIE**

présentée et soutenue publiquement le 15 mars 2019

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Pr. J.M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Pr. É. MORTIER</u>	<u>Professeur des Universités</u>	<u>Co-directeur</u>
<u>Dr. R. BALTHAZARD</u>	<u>Maître de Conférences</u>	<u>Co-directeur</u>
Dr. C. HAMIOT GEBHARD	Assistante hospitalo-universitaire	Juge

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propre à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

Président : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen : Professeur Jean-Marc MARTRETTE

Vice-Doyens : Dr Céline CLEMENT – Dr Rémy BALTHAZARD – Dr Anne-Sophie VAILLANT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG-
Pr ARTIS - Pr M. VIVIER

Doyens Honoraires : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur émérite : Pr M-P FILLEUL

Département Odontologie pédiatrique Sous-section 56-01	Mme	<u>DROZ Dominique</u>	Maître de Conférences *
	Mme	JAGER Stéphanie	Maître de Conférences *
	M.	PREVOST Jacques	Maître de Conférences
	Mme	HERNANDEZ Magali	Maître de Conférences *
	M.	LEFAURE Quentin	Assistant
	Mme	DARSAT Claire	Assistante*
	Mme	FANGET Alexia	Assistante
Département Orthopédie dento-faciale Sous-section 56-01	M.	<u>EGLOFF Benoît</u>	Maître de Conférences *
	Mme	SENG Marilynne	Assistante *
	Mme	LAWTON Mathilde	Assistante
Département Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale Sous-section 56-02	Mme	<u>CLEMENT Céline</u>	Maître de Conférences *
	M.	BAUDET Alexandre	Assistant *
	Mme	NASREDDINE Greyce	Assistante
Département Parodontologie Sous-section 57-01	M.	<u>AMBROSINI Pascal</u>	Professeur des Universités *
	Mme	BISSON Catherine	Maître de Conférences *
	M.	JOSEPH David	Maître de Conférences *
	M.	LACH Patrick	Assistant
	Mme	MAYER-COUPIN Florence	Assistante
	Mme	PAOLI Nathalie	Enseignante univ. – Praticien attachée
Département Chirurgie orale Sous-section 57-01	Mme	<u>GUILLET-THIBAUT Julie</u>	Maître de Conférences *
	M.	BRAVETTI Pierre	Maître de Conférences
	Mme	PHULPIN Bérengère	Maître de Conférences *
	M.	CLERC Sébastien	Assistant*
	M.	HASNAOUI Nasr	Assistant
	Mme	KICHENBRAND Charlène	Enseignante univ. – Praticien attachée*
Département Biologie orale Sous-section 57-01	M.	<u>YASUKAWA Kazutoyo</u>	Maître de Conférences *
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Professeur des Universités *
	Mme	EGLOFF-JURAS Claire	Assistante*
Département Dentisterie restauratrice, endodontie Sous-section 58-01	M.	<u>MORTIER Éric</u>	Professeur des Universités *
	M.	AMORY Christophe	Maître de Conférences
	M.	BALTHAZARD Rémy	Maître de Conférences *
	M.	ENGELS-DEUTSCH Marc	Maître de Conférences
	M.	VINCENT Marin	Maître de Conférences*
	Mme	GEBHARD Cécile	Assistante
	M.	GEVREY Alexis	Assistant
	M.	GIESS Renaud	Assistant *
	M.	<u>DE MARCH Pascal</u>	Maître de Conférences
Département Prothèses Sous-section 58-01	M.	SCHOUVER Jacques	Maître de Conférences
	Mme	VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences *
	Mme	CORNE Pascale	Maître de Conférences Associée *
	M.	CIESLAK Steve	Assistant
	M.	HIRTZ Pierre	Assistant *
	M.	MAILLET Maxime	Assistant
	Mme	MOEHREL Bethsabée	Assistante
	M.	VUILLAUME Florian	Assistant
	Mme	<u>STRAZIELLE Catherine</u>	Professeur des Universités *
Département Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux Sous-section 58-01	Mme	MOBY (STUTZMANN) Vanessa	Maître de Conférences *
	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maître de Conférences
	Mme	JANTZEN-OSSOLA Caroline	Assistante associée

Souligné : responsable de département

* temps plein

Mis à jour le 01/12/2018

À NOTRE PRÉSIDENT,

Monsieur le Professeur Jean Marc MARTRETTE

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en sciences pharmacologiques

Spécialiste qualifié médecine bucco-dentaire

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Nous vous remercions pour votre sympathie, votre écoute et votre disponibilité tout au long de nos années d'études au sein de la faculté. Puissiez-vous trouver au cœur de ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de mes sentiments respectueux.

À NOTRE JUGE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE,

Monsieur le Professeur Éric MORTIER

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'université Henri Poincaré en physique-chimie de la matière et des matériaux

Habilité à diriger des recherches

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Responsable du département de dentisterie restauratrice, endodontie

Chef du service d'odontologie du CHRU de Nancy

Vous nous avez fait l'honneur de codiriger cette thèse. Nous vous remercions du temps que vous avez pris pour superviser ce travail. Votre enseignement d'excellence et votre rigueur nous ont permis de donner le meilleur de nous-même dans notre apprentissage et notre travail. Puissiez-vous trouver dans l'aboutissement de ce travail mes plus sincères remerciements.

À NOTRE JUGE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE,

Monsieur le Docteur Rémy BALTHAZARD

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lorraine en sciences des matériaux

Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences – Praticien Hospitalier

Vice-Doyen de la faculté d'odontologie de Lorraine

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Votre attention et votre disponibilité tout au long de ce travail nous ont permis de le mener à bien. Nous vous remercions infiniment pour vos précieux conseils et votre bienveillance autant au cours de notre apprentissage clinique, que lors de la rédaction de ce travail. Votre confiance indéfectible dans nos capacités nous a permis de nous épanouir durant ces années d'études. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sentiments les plus sincères.

À NOTRE JUGE DE THÈSE,

Madame le Docteur Cécile HAMIOT-GEBHARD

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistante Hospitalo-Universitaire

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse. Nous vous remercions sincèrement pour votre gentillesse et votre bienveillance. Veuillez trouver au cœur de ce travail mes plus chaleureux remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	15
1. LE COMPLEXE DENTINO-PULPAIRE	16
1.1. La pulpe dentaire.....	16
1.1.1. Les odontoblastes : cellules « dentinoformatrices »	17
1.1.1.1. Les couches odontoblastiques	17
1.1.1.2. La structure odontoblastique	18
1.1.1.3. Les rôles des odontoblastes	19
1.1.2. Les cellules de la pulpe centrale.....	19
1.1.2.1. Les fibroblastes	19
1.1.2.2. Les cellules de défense	20
1.1.2.3. Les cellules souches pulpaire	21
1.1.3. Le réseau vasculo-nerveux pulpaire.....	22
1.1.3.1. Les vaisseaux sanguins.....	22
1.1.3.2. L'innervation	23
1.2. La dentine	24
1.2.1. La dentine primaire	25
1.2.2. La dentine secondaire	25
1.2.3. La dentine tertiaire	26
1.2.4. La perméabilité dentinaire	27
2. LA REPONSE PULPO-DENTINAIRE FACE A UNE AGRESSION	30
2.1. Les étiologies des traumatismes pulpo-dentaires.....	30
2.1.1. Les causes bactériennes	30
2.1.1.1. Le processus carieux.....	30
2.1.1.2. Les fêlures ou fractures dentaires	31
2.1.2. Les causes physiques et mécaniques	32
2.1.2.1. Les préparations coronaires	32
2.1.2.2. L'exposition pulpaire accidentelle	34

2.1.2.3. Les traumatismes chroniques.....	35
2.1.3. Les causes chimiques	36
2.1.3.1. La toxicité des matériaux d'obturation	36
2.2. Les mécanismes de défense du complexe dentino-pulpaire.....	36
2.2.1. La symptomatologie du complexe dentino-pulpaire face aux agressions	36
2.2.1.1. La réaction inflammatoire aiguë.....	36
2.2.1.2. La réaction inflammatoire chronique.....	37
2.2.2. La réparation pulpodentinaire	38
2.2.2.1. La stimulation modérée	40
2.2.2.2. La stimulation intense	41
3. LES ALTERNATIVES A LA BIOPULPECTOMIE : LE MAINTIEN DE LA	
VITALITE PULPAIRE.....	43
3.1. Les thérapeutiques actuelles.....	43
3.1.1. Le coiffage pulpaire direct.....	43
3.1.1.1. Définition et objectifs	43
3.1.1.2. Indications	44
3.1.1.3. Protocole	44
3.1.2. La pulpotomie partielle.....	46
3.1.2.1. Définition et objectifs	46
3.1.2.2. Indications	46
3.1.2.3. Protocole	47
3.1.3. La pulpotomie totale	48
3.1.3.1. Définition et objectifs	48
3.1.3.2. Indications	49
3.1.3.3. Protocole	49
3.2. Les facteurs influençant la réussite des alternatives	51
3.2.1. Le matériau utilisé.....	51
3.2.2. L'âge du patient	54
3.2.3. La localisation, la taille et la durée de l'exposition	55
3.2.4. Le statut inflammatoire de la pulpe.....	55
4. L'INGENIERIE TISSULAIRE AU SERVICE DE LA PRESERVATION	
PULPAIRE	57
4.1. L'ingénierie tissulaire.....	57

4.1.1. Définition.....	57
4.1.2. Les cellules souches d'origine dentaire	58
4.1.2.1. Les différents types de cellules souches	58
4.1.2.2. Les caractéristiques des cellules souches d'origine dentaire	60
4.1.3. Les facteurs de croissance	61
4.1.4. La matrice biologique.....	62
4.2. L'isolement et la conservation des cellules souches pulpaire.....	63
4.2.1. La collection des dents candidates aux prélèvements.....	63
4.2.2. L'isolement et la conservation des cellules pulpaire	64
4.2.2.1. La méthode enzymatique	65
4.2.2.2. La méthode de l'explant.....	66
4.2.3. La potentialisation des cellules souches pulpaire	67
4.2.3.1. La purification des cellules souches pulpaire.....	68
4.2.3.2. La culture des cellules souches.....	68
4.2.3.3. La cryopréservation des cellules souches	69
4.3. Applications cliniques des cellules souches pulpaire.....	69
4.3.1. Prérequis	70
4.3.1.1. Le consentement libre et éclairé du patient (donneur/receveur).....	70
4.3.1.2. La désinfection du site de la greffe	71
4.3.2. Transplantation d'une pulpe équivalente (<i>pulp-like tissue</i>)	71
4.3.2.1. Le principe	71
4.3.2.2. Le choix du patient	71
4.3.2.3. Le protocole d'une transplantation autogène de cellules souches pulpaire dans une dent dépulpée.....	72
4.3.2.4. L'évaluation du succès de la transplantation	74
4.3.3. La régénération pulpaire partielle par cellules souches	77
4.3.3.1. Le principe de la régénération partielle.....	77
4.3.3.2. Le protocole appliqué aux murins	77
4.3.3.3. Le devenir des cellules implantées.....	78
4.4. Les obstacles aux traitements régénératifs	79
CONCLUSION	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	82

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma présentant la relation étroite entre la dentine et la pulpe. Réalisation d'après l'Atlas de poche d'Endodontie, Beer et coll., 2008 et Pashley et coll., 2002	16
Figure 2 : Coupe histologique d'une pulpe saine montrant la palissade odontoblastique et son organisation (Source : Simon et coll., 2016)	17
Figure 3 : Schéma de l'odontoblaste (Réalisation personnelle).....	18
Figure 4 : Vascularisation de la pulpe camérale, x20 (Source : Alliot-Licht et Parson, 2005)	22
Figure 5 : Coupe histologique de la pulpe dentaire (1) Fibres nerveuses, (2) Vaisseaux sanguins (vue au microscope photonique, coloration noir soudan, x100) (Source : Alliot-Licht et Parson, 2005)	23
Figure 6 : Schéma des strates dentinaires. Réalisation d'après Pashley D. Walton R. et Slavkin H. (2002).....	24
Figure 7 : Coupe histologique de la dentine et de sa structure tubulaire (Source : Mathias Nordvi, 2002).....	27
Figure 8 : Schéma des phénomènes de diffusion et de pression intra-pulpaire au sein de la dentine perméable (Réalisation personnelle).....	29
Figure 9 : Coupe sagittale d'une molaire cariée (Source : Instagram, Dentistry World 2018)	31
Figure 10 : Exposition pulpaire de deux incisives maxillaires suite à un traumatisme (Source : Simon et coll., 2016)	35
Figure 11 : Exposition pulpaire suite au curetage d'une carie profonde au niveau d'une molaire (Source : Simon et coll., 2016)	35
Figure 12 : Formation de la dentine réactionnelle (a) et réparatrice (b) (Source : Da Rosa WLO et coll., 2018).....	39
Figure 13 : Dentinogenèse réactionnelle (Source : Fristad et Berggreen, 2016)	40

Figure 14 : Dentinogenèse réparatrice après implantation de dentine déminéralisée (dd).....	42
Figure 15 : Coiffage pulpaire d'une molaire maxillaire chez un enfant âgé de 9 ans. Coiffage au ProRootMTA® (Dentsply Maillefer) (Source : Simon et coll., 2016)	46
Figure 16 : Radiographies d'une deuxième molaire mandibulaire diagnostiquée en pulpite irréversible chez une patiente de 21 ans.....	48
Figure 17 : Radiographies d'une première molaire mandibulaire présentant une carie profonde juxta-pulpaire chez un patient de 23 ans, diagnostiquée en pulpite irréversible avec une atteinte de furcation.	50
Figure 18 : Coupe d'une pulpe âgée présentant des calcifications (Source : Newton et coll., Cohen's Pathways of the Pulp ; 2016)	54
Figure 19 : Schéma de l'état pulpaire en fonction de l'âge. De gauche à droite : pulpe jeune, pulpe adulte, pulpe âgée (Source : Lasfargues et coll., 2010)	54
Figure 20 : Les sources des cellules souches orales et dentaires.....	59
Figure 21 : Schéma de l'isolation des cellules souches par la méthode enzymatique (A) et mécanique (B) (Source : Hendijani, 2017)	67
Figure 22 : La mise en condition intracanaire en vue d'un traitement par régénération pulpaire (élargissement apical, désinfection intracanaire, médication antibiotique intracanaire) (Source : Yang et coll., 2016)	73
Figure 23 : Régénération endodontique par transplantation et migration cellulaire (Source : Yang et coll., 2016)	74
Figure 24 : Radiographie d'une prémolaire ayant subi une transplantation pulpaire (les flèches indiquant la néoformation dentinaire) (Source : Nakashima et coll., 2017)	75
Figure 25 : Analyse histologique de la pulpe équivalente nouvellement formée dans la canine d'un chien. Coloration à l'hématoxyline-éosine (Source : Iohara et coll., 2016)	76

LISTE DES ABREVIATIONS

BMP : Bone Morphogenetic Protein

BMSCs : Bone marrow mesenchymal stem cells

BSA : Bovin Serum Albumin

CFU-F : Colony-Forming Unit Fibroblast

CPNE7 : Calcium-dependent phospholipid-binding Protein

DFSCs : Dental Follicle Stem Cells

DMEM : Dulbecco's Modified Eagle's medium

DPSCs : Dental Papilla Stem Cells

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid

FGF-2 : Fibroblast Growth Factor 2

G-CSF : Granulocyte – Colony Stimulating Factor

GMSCs : Gingival Mesenchymal Stem CellsH

HBSS : Hank's Balanced Salt Solution

HFF : Human Foreskin Fibroblasts

HGF : Hepatocyte Growth Factor

HLA-DR : Human Leukocyte Antigen – DR isotype

IGF : Insulin Growth Factor

PRRs : Pattern recognition receptors

IgG : Immunoglobulin G

IgM : Immunoglobulin M

IL- β 1 : Interleukin Bêta 1

iPAPCs : inflamed periapical progenitor cells

LIPOE : lésion inflammatoire périradiculaire d'origine endodontique

MSCs : mesenchymal stem cells

NGF : Nerve Growth Factor

OESCs : Oral epithelial stem cells

PBS : Phosphate Buffered Saline

PDLSCs : Periodontal Ligament Stem Cells

PSCs : Periost Stem Cells

SCAP : Stem Cells of Apical Papilla

SGSCs : Salivary Gland-Resident Stem Cells

SHEDs : Stem Cells From Human Exfoliated Deciduous Teeth

TGF: Tumor Growth Factor

TLR: Toll- like Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

VEGF : Vascular endothelial Growth Factor

INTRODUCTION

La biopulpectomie est un acte quotidien quasi-routinier pour le chirurgien-dentiste. Principal traitement entrepris lors des atteintes pulpaires, aiguës ou chroniques, elle permet la conservation des dents sur l'arcade. Toutefois, elle n'est pas l'unique solution à envisager pour soigner l'organe dentaire dans ces éventualités cliniques.

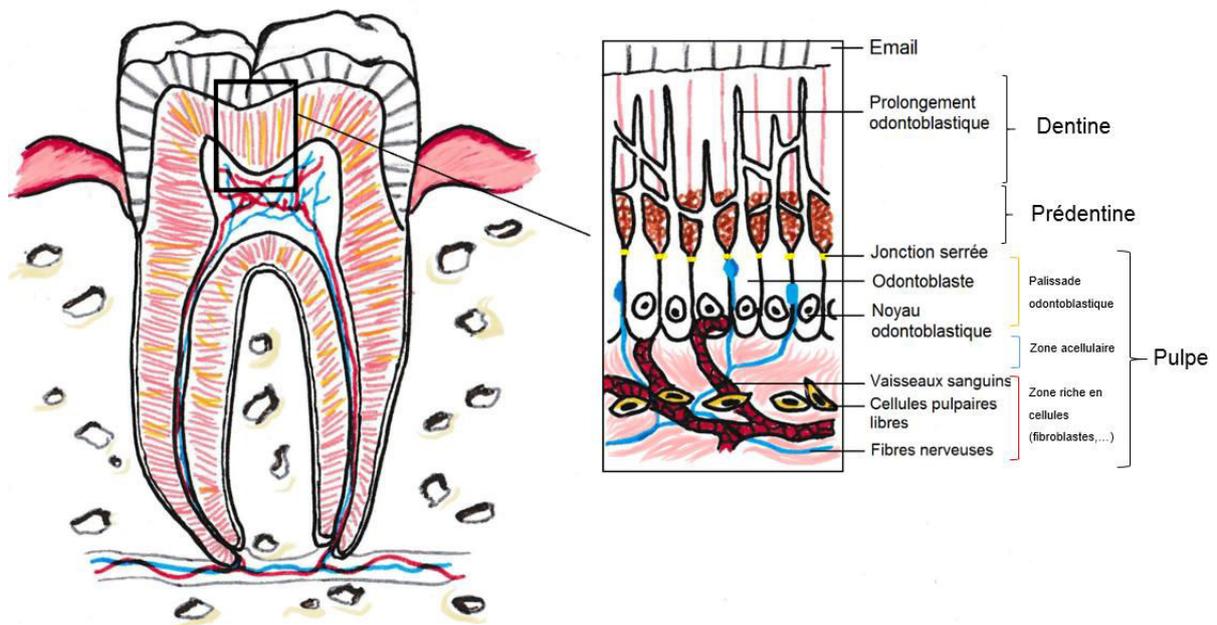
Avec l'essor de la médecine régénérative, la palette des traitements tend à s'élargir et à potentialiser les ressources biologiques que nous offre notre organisme. Le monde odontologique n'échappe pas à cette approche de soins moins intrusive et plus respectueuse de la dent. Plus spécifiquement, l'endodontie régénérative consiste à induire la formation et la cicatrisation du tissu pulpaire afin de remplacer la partie atteinte, détruite ou traumatisée de celui-ci. Du traitement le moins invasif au plus mutilant, les techniques développées regroupent le coiffage pulpaire, la pulpotomie ou encore les greffes de cellules souches par ingénierie tissulaire. Ces dernières présentent un réel intérêt dans la pratique de l'odontologie conservatrice moderne. Elles offrent la possibilité de maintenir les fonctions vitales de la pulpe et ainsi de préserver le capital protecteur de la dent.

Après une rapide présentation des différentes cellules pulpaires entrant en jeu dans les mécanismes de protection et de cicatrisation de la pulpe, notre travail se propose dans, un premier temps, d'exposer les différentes thérapeutiques pulpo-conservatrices actuellement utilisées pour le maintien de la vitalité pulpaire puis, dans un second temps, de détailler les nouvelles perspectives que nous offre l'ingénierie tissulaire dans la pratique de l'endodontie ultraconservatrice.

1. LE COMPLEXE DENTINO-PULPAIRE

1.1. La pulpe dentaire

Emprisonnée dans une cavité close aux parois non extensible, la pulpe est la partie non minérale de la dent. Elle est constituée d'un tissu conjonctif lâche, richement vascularisé et innervé. Elle est composée de 75% d'eau et de 25% de matière organique. En périphérie, l'émail (au niveau coronaire) et le cément (au niveau radiculaire) forment une couche protectrice minéralisée, donnant sa forme à la dent (Goldberd M., 2014). La dentine, d'origine mésenchymateuse, représente la strate de tissu minéralisé la plus proche de la pulpe. En connexion permanente, les deux structures forment un véritable complexe régi par un ensemble de relations fonctionnelles et structurelles. On parle de système dentino-pulpaire (Beer R. et coll., 2008)



LA DENT ET SON COMPLEXE DENTINO-PULPAIRE

Figure 1 : Schéma présentant la relation étroite entre la dentine et la pulpe. Réalisation d'après l'Atlas de poche d'Endodontie, Beer et coll., 2008 et Pashley et coll., 2002

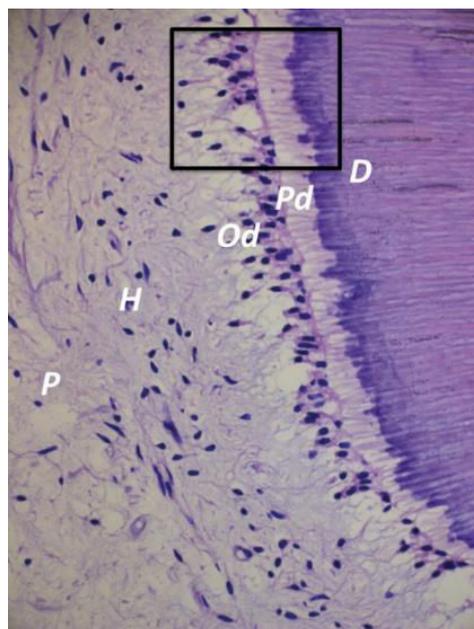
La répartition des cellules dans la pulpe n'est pas uniforme. On distingue un site « dentinogénétique » et une région centrale (Piette et Goldberg., 2001). Le complexe dentino-pulpaire regroupe différentes populations de cellules, représentées principalement par les odontoblastes, les fibroblastes, les cellules multipotentes et les cellules de défense.

Chaque cellule présente des caractéristiques et des fonctions spécifiques utiles au maintien de la santé pulpaire.

1.1.1. Les odontoblastes : cellules « dentinoformatrices »

1.1.1.1. Les couches odontoblastiques

La zone périphérique de la pulpe, appelée également région dentinogénétique, est constituée de cellules hautement différenciées : les odontoblastes. C'est l'élément le plus caractéristique de la pulpe par son caractère dentinoformateur (Tronstad, 1995). Ces odontoblastes sont responsables de la formation de la dentine, ainsi que du développement dentaire, de la protection et de la réparation de la dent suite à une agression. Les odontoblastes sont reliés entre eux par des jonctions communicantes (*gap junctions*) et des jonctions serrées, créant ainsi une véritable palissade.



P : parenchyme pulpaire,
H : couche de Höhl,
Od : odontoblastes,
Pd : pré-dentine,
D : dentine

Figure 2 : Coupe histologique d'une pulpe saine montrant la palissade odontoblastique et son organisation (Source : Simon et coll., 2016)

Il existe une zone sous-odontoblastique, dépourvue de cellules, principalement retrouvée au niveau des cornes pulpaire, appelée couche acellulaire de Weil.

La couche sous odontoblastique de Höhl, quant à elle, contient principalement des cellules fibroblastiques, des cellules mésenchymateuses indifférenciées et des cellules dendritiques assurant la surveillance immunitaire du tissu (Tronstad, 1995).

Chez les dents matures, les odontoblastes et les cellules de la couche de Höhl forment la couche superficielle de la pulpe ainsi que la bordure interne à la dentine. Lors d'une effraction pulpaire, l'intégrité de cette couche est rompue.

1.1.1.2. La structure odontoblastique

L'odontoblaste provient de cellules mésenchymateuses de la crête neurale. C'est une cellule post-mitotique ; par définition elle n'a plus la capacité de se diviser.

Elle possède un corps cellulaire (20 à 40 μm de longueur et 3 μm d'épaisseur). C'est une cellule très active, présentant un noyau important, de nombreux organistes (mitochondrie, réticulum endoplasmique granulaire, appareil de Golgi) et des vésicules de sécrétion (Piette et Goldberg, 2001).

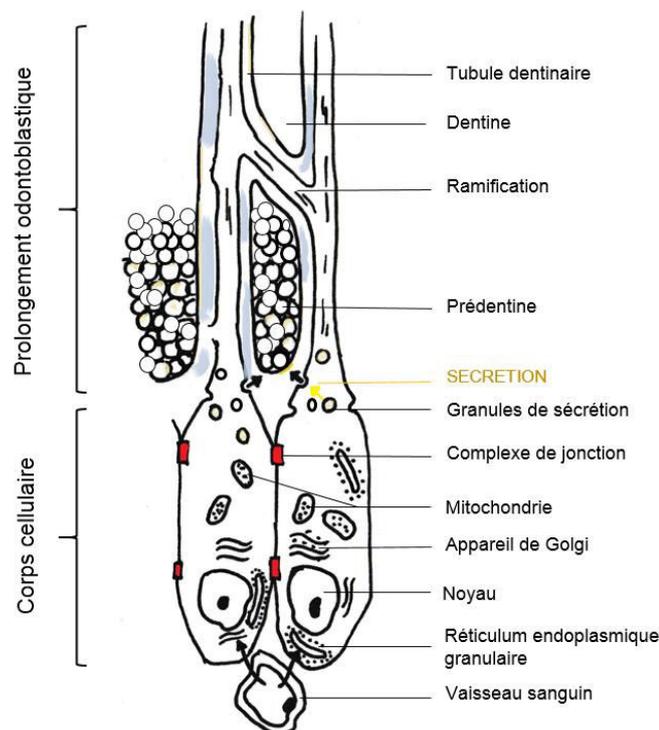


Figure 3 : Schéma de l'odontoblaste (Réalisation personnelle)

Elle est caractérisée par un prolongement cytoplasmique – fibre de Tomes – constitué d'un tronc principal et de branches latérales, qui s'étendent dans les canalicules de la prédentine et de la dentine, parcourant ainsi la totalité de la couche dentinaire, atteignant parfois la jonction amélo-dentinaire (Goldberg et Voisin, 2012).

1.1.1.3. Les rôles des odontoblastes

Les cellules odontoblastiques possèdent, en plus de leur rôle dentinogénétique, un rôle d'immunocompétence et de transmission sensoriel. Par la présence de récepteurs Toll-Like (TLR) sur sa membrane, l'odontoblaste est capable de fixer les toxines bactériennes et d'en induire une signalisation cellulaire qui sera transmise au tissu conjonctif sous-jacent. L'odontoblaste joue alors un rôle de barrière et de protection de la pulpe, en maintenant les agresseurs à l'extérieur de la structure et en transformant le signal pour le rendre approprié et compréhensible par les cellules de l'immunité résidentes de la pulpe (Simon et coll., 2016).

Les odontoblastes ont une durée de vie limitée. Avec l'âge, leur nombre est progressivement réduit par les lysosomes. Les cellules deviennent plus rares, plus petites et se regroupent parfois en une seule et même couche d'odontoblastes. Ce sont alors les cellules d'Höhl qui sont chargées de les remplacer, se comportant ainsi comme des odontoblastes de deuxième génération.

1.1.2. Les cellules de la pulpe centrale

1.1.1.4. Les fibroblastes

Les fibroblastes, aussi appelés pulpoblastes, sont les composants majoritaires de la pulpe lâche. Ils ont un aspect fusiforme ou épineux, non polarisés. Ils contiennent tous les organites cellulaires classiques impliqués dans la synthèse prothétique (réticulum endoplasmique granulaire, appareil de Golgi, mitochondrie...). Les cellules sont reliées entre elles par des jonctions communicantes appelées « *gap junctions* » et des desmosomes.

Le principal rôle des fibroblastes est l'élaboration et le remaniement de la matrice extracellulaire de la pulpe. Ils participent à la synthèse de la substance fondamentale intercellulaire et du collagène, qui confère à la pulpe sa viscoélasticité.

Cette propriété est fondamentale dans la régulation de la pression intra pulpaire, notamment au cours de réactions inflammatoires, rendant les inflammations pulpaires mineures asymptomatiques (Simon et Berdal, 2011).

Ces fibroblastes peuvent avoir une activité de synthèse importante, surtout dans les pulpes jeunes. Dans la pulpe plus âgée, les fibrocytes ont, quant à eux, une activité réduite. Ils jouent un rôle dans la protection des fibres de collagène (Tronstad, 1995).

1.1.1.5. Les cellules de défense

La pulpe, protégée des agressions extérieures par une paroi minérale épaisse constituée par l'émail et la dentine, contient malgré tout, des cellules immunocompétentes pour répondre aux éventuelles attaques bactériennes.

Dans une pulpe saine, il existe différents types de cellules de défense. Les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B et les cellules endothéliales sont des cellules présentatrices de l'antigène (Piette et Goldberg, 2001).

Les cellules dendritiques, en grand nombre dans la pulpe, jouent un rôle clé dans la défense pulpaire ; elles capturent les antigènes protéiques étrangers à la surface des cellules (molécule de classe II du système d'histocompatibilité HLA-DR). La capacité d'endocytose de ces cellules leur permet d'ingérer les antigènes et de les dégrader. Les fragments obtenus vont migrer dans le système lymphatique permettant ainsi l'activation des lymphocytes T et des macrophages.

Les macrophages sont présents dans la pulpe saine afin d'éliminer les cellules mortes. Dans la pulpe enflammée, ils détruisent les bactéries.

Les macrophages et les cellules dendritiques contribuent à l'immunosurveillance de la pulpe (Pashley et coll., 2002).

Des mastocytes ont également été retrouvés dans la pulpe dentaire saine et surtout dans la pulpe inflammatoire. Ils sont impliqués dans le contrôle de l'inflammation jouant, entre autre, un rôle sur l'activité des lymphocytes T. L'histamine et l'héparine, contenues dans les granules des mastocytes, sont libérées à proximité des vaisseaux sanguins lors de l'inflammation et conduisent à leur

vasodilatation. Ceci augmente la perméabilité vasculaire et le passage des fluides et des cellules de l'immunité (Pashley et coll., 2002).

Des polynucléaires neutrophiles ont pu être détectés au sein de la pulpe mais uniquement au cours d'une inflammation et ne sont généralement pas présents dans la pulpe saine non inflammée (Pashley et coll., 2002). Ils ont un rôle dans le chimiotactisme des cellules de défense (Goldberg, 2014).

En outre, d'après de nombreux auteurs, les odontoblastes constituent la première ligne de défense de la dent du fait de leur situation et de leur configuration. Ils combattent les bactéries pathogènes en activant les ressources immunitaires innée et spécifique de la pulpe (Simon et coll., 2016 ; Farges et coll., 2015 ; Lee et coll., 2005 ; Pashley et coll., 2002).

1.1.1.6. Les cellules souches pulpaires

Dans le domaine de l'odontologie, les recherches récentes en ingénierie tissulaire ont permis d'isoler au sein de la pulpe dentaire des cellules mésenchymateuses indifférenciées (Gronthos et coll., 2000). Elles se trouvent principalement au niveau de la zone sous-odontoblastique riche en cellules et au cœur de la pulpe à proximité des vaisseaux sanguins (Piette et coll., 2001).

Autrement appelées cellules souches pulpaires ou *dental pulp stem cells (DPSC)*, elles forment un réservoir de cellules multipotentes capables de se différencier en cellules spécifiques, comme des odontoblastes ou des fibroblastes, en fonction du stimulus appliqué. Cette importante source de cellules humaines offre des possibilités sans précédent pour la réparation et la régénération des cellules lésées lors de dommages pulpaires. En plus de leur capacité de différenciation, ces cellules ont une haute capacité de prolifération (Lihua Luo et coll., 2018).

Avec le vieillissement, suite à la réduction du nombre de vaisseaux sanguins, de fibres nerveuses et de cellules progénitrices, les capacités de régénération et de réparation sont réduites.

1.1.3. Le réseau vasculo-nerveux pulpaire

1.1.1.7. Les vaisseaux sanguins

La pulpe est un tissu richement vascularisé. Les foramens apicaux et secondaires sont les portes d'entrée des vaisseaux sanguins dans la dent. Les artérioles traversent le centre du canal radiculaire pour atteindre la chambre pulpaire et se ramifient progressivement pour former en périphérie un fin réseau de capillaires sous-odontoblastiques (Kökten, 2014). Les capillaires à proximité des odontoblastes présentent des fenestrations afin d'optimiser la diffusion des nutriments (Delabre, 2016).

Le réseau veineux est intimement lié au réseau artériel et ressort de la dent par le foramen apical. On a identifié des anastomoses artério-veineuses, communications directes entre les artérioles et les veinules, dont le rôle est la régulation du débit sanguin et de la pression intra pulpaire, principalement lors de l'inflammation pulpaire (Pashley et coll., 2002).

La vascularisation est indispensable à l'apport en nutriment et en oxygène nécessaire au fonctionnement des cellules pulpaire. Elle contribue également à la réponse inflammatoire et à la régénération de la pulpe (Rombouts et coll., 2017).



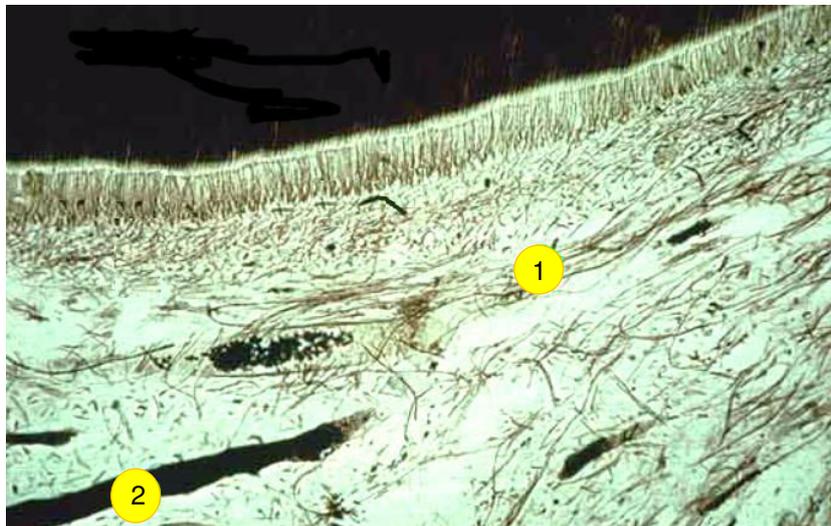
Figure 4 : Vascularisation de la pulpe camérale, x20 (Source : Alliot-Licht et Parson, 2005)

1.1.1.8. L'innervation

Les faisceaux nerveux, composés de fibres nerveuses myélinisées et amyélinisées, entrent dans chaque racine de la dent par leur foramen apical.

La majorité des fibres nerveuses pulpaire sont des fibres sensibles amyéliniques (85%) ou faiblement myélinisées (15%) provenant du système nerveux trigéminal. Ces dernières s'étendent jusqu'à la couche sous odontoblastique riche en cellules, formant le plexus de Raschkow. Certaines d'entre elles perdent alors leur myéline et passent à travers la zone acellulaire pour rejoindre les odontoblastes et parfois même, pénétrer, sur une courte distance, les tubules dentinaires (Figure 1 ; Pashley et coll., 2002). Ces fibres sensibles répondent aux stimuli nociceptifs thermiques et chimiques, autant au niveau dentaire que pulpaire, grâce à des récepteurs spécifiques.

Les autres fibres nerveuses pulpaire proviennent du système nerveux autonome sympathique et parasympathique ; elles ont un rôle dans la modulation du flux sanguin. Elles peuvent entourer les vaisseaux sanguins et régulent ainsi le diamètre vasculaire et le débit sanguin (Kökten, 2016).

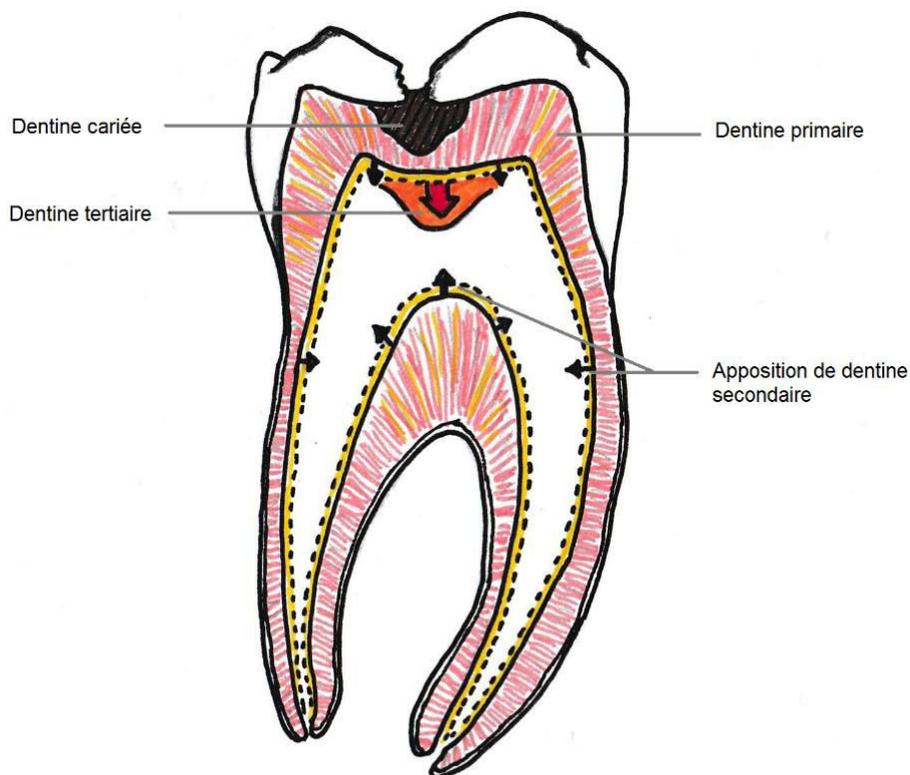


*Figure 5 : Coupe histologique de la pulpe dentaire (1) Fibres nerveuses, (2) Vaisseaux sanguins (vue au microscope photonique, coloration noir soudan, x100)
(Source : Alliot-Licht et Parson, 2005)*

1.2. La dentine

La majorité des pathologies pulpaires commence par une rupture de l'une des couches protectrices de la dent, l'émail ou le cément. Cette brèche expose les tissus vivants de la dent aux agressions de la cavité orale. C'est la dentine qui, une fois atteinte, conduit potentiellement les agents bactériens à la pulpe.

Il est nécessaire de connaître la physiologie et la structure de la dentine pour comprendre le mécanisme de défense face aux agresseurs.



LES DIFFERENTS TYPES DE DENTINES

*Figure 6 : Schéma des strates dentinaires.
Réalisation d'après Pashley D. Walton R. et Slavkin H. (2002)*

La dentine est la couche de tissu minéralisé protectrice de la pulpe. Elle est composée à 70% d'hydroxyapatite et à 20% de matrice organique. Les 10% de masse restant correspondent à l'eau (Lee et coll., 2006 ; Simon et coll., 2015). La matrice organique contient en très grande majorité du collagène (plus spécialement de type I), des protéines matricielles non collagéniques (phosphoprotéine dentinaire,

sialoprotéine dentinaire, ostéonectine, protéoglycanes,...), des protéines sériques et des facteurs de croissances (*Tumor Growth Factor* TGF- β 1, *Bone Morphogenetic Protein* BMP,...) qui sont des acteurs importants de la protection et de la réparation du complexe dentino-pulpaire (Simon et coll., 2008).

Il existe différentes catégories de dentines qui apparaissent à divers moments de la vie d'une dent.

1.2.1. La dentine primaire

La dentine primaire est la dentine sécrétée par les odontoblastes de première génération au cours du développement de la dent et avant la formation complète de la racine. Durant la dentinogenèse primaire, des strates de 4 à 20 micromètres d'épaisseur sont apposées quotidiennement (Mina, 2014 ; Bleicher, 2014), pour atteindre finalement près de 150 micromètres (Piette et Goldberg, 2001).

La partie la plus externe de cette couche est non tubulaire et présente une structure particulière, lui conférant le nom de « dentine du manteau » (Goldberg et Smith, 2004).

La dentine donne sa forme et son volume à la dent mais ne joue pas réellement un rôle fonctionnelle ; les dents n'étant pas encore en occlusion sur l'arcade.

Lors du passage des bactéries au travers de l'émail ou du cément, la dentine primaire est la première couche du complexe dentino-pulpaire exposée aux agents pathogènes (Delabre, 2016).

1.2.2. La dentine secondaire

La dentine secondaire est sécrétée progressivement et ce tout au long de la vie, impliquant une réduction de la taille de la lumière canalaire (Mina, 2004). Il existe deux hypothèses dans la littérature scientifique quant à la formation de la dentine secondaire : la première stipule que la dentine serait sécrétée par les odontoblastes lors de la mise en occlusion des dents avec leurs antagonistes (Goldberg et coll.,

2011) ; la deuxième suggère qu'elle est synthétisée dès lors que la dent a fait son éruption en bouche et que l'édification radiculaire est achevée (Bleicher, 2014).

Cette dentine est physiologique. Son apposition régulière permet d'expliquer les variations de volume canalaire entre une dent jeune et une dent adulte (Simon et coll., 2008). De plus, cette sécrétion n'est pas uniforme, elle se fait préférentiellement au niveau du plafond et du plancher pulpaire.

Les dentines primaire et secondaire, toutes deux secrétées par les odontoblastes primaires, sont caractérisées par la même structure et la même composition chimique. Elles présentent des tubules dentinaires compactées, continues d'une dentine à l'autre, qui traversent toute l'épaisseur de la couche (Mina Mina, 2004). Seule la vitesse de sécrétion diffère : la dentine secondaire est apposée par strate de $0,5\mu\text{m/j}$ contre plus de $4\mu\text{m/j}$ pour la dentine primaire (Kawashima et Okiji, 2016).

1.2.3. La dentine tertiaire

Le potentiel régénératif du complexe dentino-pulpaire se manifestent par la formation de dentine tertiaire. Elle est secrétée consécutivement à une agression dans le but de protéger la pulpe sous-jacente (Simon et coll., 2008). On parle alors de dentine pathologique ou cicatricielle.

On différencie deux types de dentine tertiaire en fonction du degré de stimulation appliqué à la dent :

- En réponse aux caries à progression lente ou à certaines irritations, la dentine réactionnelle est formée par les odontoblastes de la palissade saine (Stanley et coll., 1983 ; Simon et coll., 2008).
- En réponse aux caries rapides, aux préparations cavitaires ou à d'autres agressions lourdes, il y'a sécrétion de dentine réparatrice. Dans ces cas, l'intégrité de la palissade odontoblastique est atteinte.

1.2.4. La perméabilité dentinaire

La dentine présente une structure hétérogène perméable qui est le cœur des communications entre la cavité buccale et l'intérieur de la dent. Les tubules ou canalicules dentinaires, fins canaux microscopiques encerclés par de la dentine périlitubulaire hautement minéralisée et des fibres de collagènes, parcourent l'épaisseur totale de la dentine causant la pénétration des éléments exogènes, tels que les bactéries, au sein de l'organe dentaire.

Au niveau coronaire, leur trajectoire est sinueuse alors qu'au niveau radiculaire, celle-ci est relativement rectiligne (Jud et coll., 2016).

Les tubules ont un diamètre variant de 1 à 3 micromètres. La densité et le diamètre des tubules sont croissants en se rapprochant de la pulpe. En périphérie, au niveau de la jonction amélo-dentinaire, le nombre de canalicules est d'environ 8 000/mm². Dans le tiers interne de la dentine, au contact de la pulpe, le nombre peut atteindre près de 60 000/mm² (Lasfargues et Colon, 2010 ; Paladino et coll., 2014).

Ainsi, en présence d'une cavité carieuse profonde, la densité en canalicules est importante, facilitant de fait le passage des toxines et des autres agents pathogènes vers les odontoblastes et la pulpe. La pénétration est limitée lorsque la cavité est superficielle ou localisée au tiers externe de la dentine (Simon et coll., 2008).

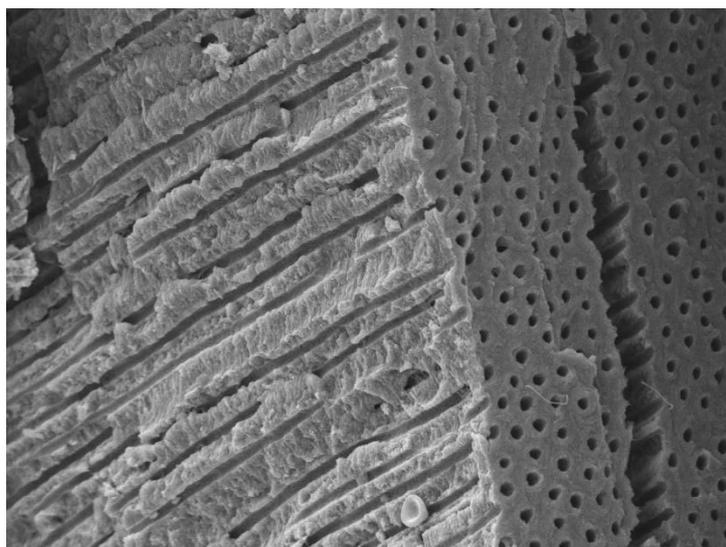


Figure 7 : Coupe histologique de la dentine et de sa structure tubulaire (Source : Mathias Nordvi, 2002)

On retrouve au sein de ces conduits dentinaires des prolongements odontoblastiques (Figure1) et un espace péri-odontoblastique non minéralisé contenant un fluide dentinaire. Ceux-ci entrent en jeu face aux stimulations externes physiques, chimiques, thermiques ou encore sensorielles.

Dans cette structure d'échange, deux phénomènes s'opposent, expliquant certains symptômes post-opératoires.

- Le phénomène de diffusion : au sein de la cavité orale, la concentration de bactéries est plus forte qu'au sein de la dent. Il y'a un gradient de concentration qui produit un phénomène de diffusion dentinaire, permettant d'équilibrer les concentrations bactériennes.

Ainsi, les bactéries ont tendance à diffuser au sein des tubules en direction de la pulpe. L'augmentation progressive du diamètre et du nombre des tubules au niveau de la pulpe favorisent l'acheminement des bactéries vers le parenchyme pulpaire. Le diamètre bactérien est un facteur qui limite la pénétration dans la partie superficielle de la dentine où le diamètre des tubules est nettement plus petit (environ 1µm contre près de 3 µm au niveau pulpaire) (Simon et coll., 2008).

- Le phénomène de convection ou de « pression intrapulpaire » : la pression intra pulpaire est supérieure à la pression extérieure à la dent. Cette différence de force pousse le fluide dentinaire vers l'extérieure de la dent, permettant par la même occasion de repousser ou freiner la pénétration bactérienne (Simon et coll., 2008).

Une baisse de cette pression peut être constatée au cours d'anesthésies locales suite à une chute de la circulation sanguin par vasoconstriction des vaisseaux sanguins (Vongsavan et coll., 2000).

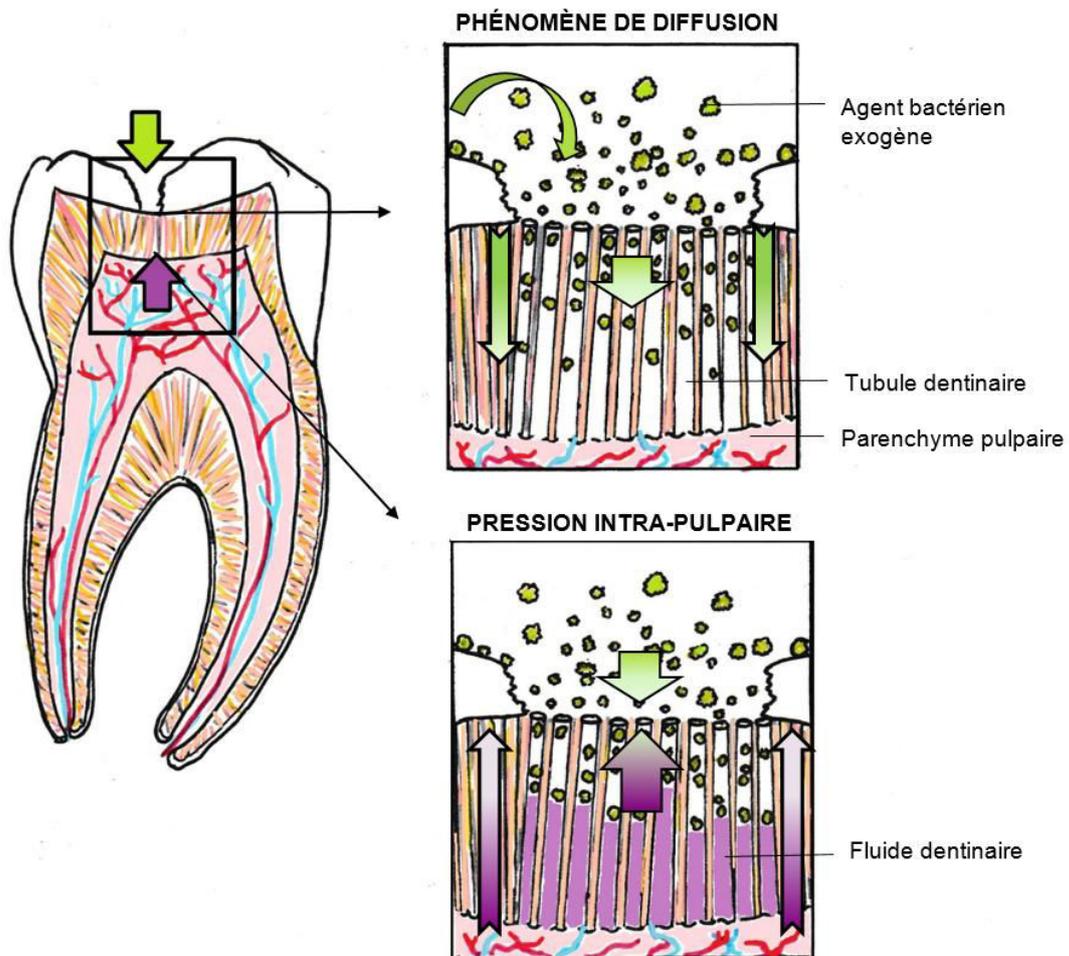


Figure 8 : Schéma des phénomènes de diffusion et de pression intra-pulpaire au sein de la dentine perméable (Réalisation personnelle)

2. LA REPONSE PULPO-DENTINAIRE FACE A UNE AGRESSION

Au sein de la cavité buccale, la dent est soumise à de nombreuses agressions tout au long de la vie : lors de la prise alimentaire, l'acidité et les bactéries attaquent l'émail provoquant ainsi sa déminéralisation et la formation de lésions carieuses ; les changements de température importants, l'abrasion, l'attrition ou l'érosion altèrent également l'organe dentaire.

Lors de situations plus spécifiques, comme au cours d'un soin dentaire ou suite à un impact violent, la pulpe peut être exposée accidentellement. Le complexe dentino-pulpaire va réagir en conséquence. En effet, comme vu précédemment, la pulpe est un tissu richement vascularisé et innervé qui possède naturellement les ressources nécessaires pour répondre à ces attaques, pour lutter contre les agresseurs afin de maintenir son intégrité.

Le devoir du clinicien est d'appréhender au mieux les altérations anatomiques et fonctionnelles du complexe dentino-pulpaire pour préserver la vitalité de la pulpe et ce, par la connaissance des structures et des mécanismes de réaction de la pulpe.

2.1. Les étiologies des traumatismes pulpo-dentaires

2.1.1. Les causes bactériennes

2.1.1.1. Le processus carieux

Les bactéries sont impliquées dans la majorité des pulpites avec pour principale voie de pénétration la cavitation carieuse (Vreven et Noël, 2009).

Avec plus de 700 espèces bactériennes, la cavité buccale est la zone la plus sceptique du corps (Cooper et coll., 2017). La présence de plaque à la surface des dents est une menace certaine pour l'organe dentaire. L'atteinte pulpaire va dépendre de la virulence de l'agression et de la durée de la contamination bactérienne. Au-delà des bactéries, l'effet de leur sous-produits (irritants exogènes bactériens représentés par les acides organiques, les lipopolysaccharides et les collagénases) contribue à l'importance de l'irritation conduisant de fait à une inflammation de la pulpe (Chazel et coll., 2008). Ces sous-produits peuvent induire des effets sur la pulpe dès l'atteinte amélaire, donc bien avant l'atteinte de la dentine

(Brännstrom et Lind, 1965). Une carie proche de la pulpe (distance de 0,5mm) conduit à des réactions pulpairees quasiment systématiques (Lafargues et Colon, 2010).



Figure 9 : Coupe sagittale d'une molaire cariée (Source : Instagram, Dentistry World 2018)

2.1.1.2. Les fêlures ou fractures dentaires

L'autre porte d'entrée directe des bactéries dans la dent est le traumatisme dentaire intrinsèque. Les fêlures ou fractures internes sont des lésions dentaires induites par une contrainte intra-buccale directe ou indirecte, comme une surcharge occlusale. Ces traits de fracture ou de fêlure peuvent toucher à la fois la couronne et les racines, être complets, avec séparation des deux fragments (*split tooth*) ou incomplets (*cracked tooth*) (Metzger et coll., 2016 ; Hasan et coll., 2015). La pulpe peut être directement touchée par le trait de fracture, ce qui génère alors une réaction vive (Lafargues et coll., 2010 ; Chazel et coll., 2008).

Les dents le plus fréquemment concernées sont les molaires mandibulaires et maxillaires puis les prémolaires (Yang et coll., 2017). Les fêlures surviennent souvent au cours de la mastication (aliments à risque). Une malocclusion, les para-fonctions (bruxisme, onychophagie) et une fragilisation structurelle de la dent (restauration corono-radiculaire, préparations cavitaires mutilantes) sont des facteurs de risque (Martin Dominique, 2008).

2.1.2. Les causes physiques et mécaniques

2.1.2.1. Les préparations coronaires

Primum non nocere : le principe hippocratique de ne pas nuire au patient est essentiel à notre pratique. Malheureusement, lors des préparations cavitaires, la main du praticien et ses instruments rotatifs engendrent des modifications biologiques et structurelles inévitables sur l'organe dentaire et ses structures environnantes. On parle d'effets iatrogènes. Des causes de nature différentes peuvent être mises en avant.

- L'échauffement pulpaire

Lors des préparations coronaires, le fraisage peut être traumatisant, s'il est continu, avec un refroidissement inefficace, sans irrigation suffisante ou si la fraise est usée (section de coupe altérée). Des variations importantes de température peuvent être relevées, provoquant parfois une réaction irréversible de la pulpe dentaire (Etienne et coll., 2011). Une élévation de la température pulpaire de 5,5°C aboutit à une nécrose pulpaire dans 15% des cas et dans 60% des cas, si on s'élève à 11°C (Zach et Cohen, 1965).

Différents facteurs influencent l'élévation de la température lors du fraisage :

- La vitesse de rotation

Entre 3000 et 30 000 tr/min, il existe une réaction inflammatoire pulpaire même avec refroidissement. En dessous de 3000 tr/min et au-dessus de 200 000 tr/min, les modifications pulpaires sont négligeables avec un refroidissement suffisant (Etienne et coll., 2011).

- La pression

L'énergie exprimée lors du fraisage provient à la fois de la force du praticien et de la pièce à main. Des différences de température peuvent être relevées en fonction de l'instrument rotatif utilisé (torque, efficacité de coupe), du sens kinésique du praticien (force exercée normale : 1 Newton) et de la dureté du tissu à fraiser (Stanley et Swerdlow, 1960 ; Correa-Afonso et coll., 2007 ; Etienne et coll., 2011).

- L'irrigation

Le refroidissement par irrigation abondante de la fraise en rotation conduit à des variations de températures comprises entre $-1,8^{\circ}\text{C}$ et 5°C , ne dépassant donc pas le seuil d'irréversibilité des lésions pulpaires fixé à $5,5^{\circ}\text{C}$. Un refroidissement par air génère une élévation de température intra pulpaire de plus de 7°C à près de 11°C .

Pour éviter toute élévation de température délétère à la pulpe et l'assèchement de la dentine, il est indispensable d'utiliser un refroidissement par spray d'eau abondant pluridirectionnel avec un débit avoisinant les 30ml/min (Etienne et coll., 2011).

- Le type de fraise, son grain, son usure

Le type de fraise utilisé influence les effets thermiques engendrés sur les tissus dentaires. Les fraises diamantées produisent une élévation thermique plus importante que les fraises en carbure de tungstène (Correa-Afonso et coll., 2007). L'échauffement est proportionnel à la taille des grains des fraises diamantées (Etienne et coll., 2011).

- La polymérisation

La photopolymérisation est un processus indispensable à la prise des résines composites dans les protocoles de collage. L'échauffement pulpaire dépend de la durée d'exposition à la lumière, de l'intensité et du type de lampe à polymériser (Choi et coll., 2014 ; Armellin et coll., 2016).

- La vibration

L'effet vibratoire est lié à la nature de la fraise, à son diamètre, à sa vitesse de rotation et à la densité du tissu fraisé (Chazel et coll., 2008 ; Etienne et coll., 2011).

- La profondeur de la cavité et l'épaisseur de dentine résiduelle

L'épaisseur de dentine résiduelle correspond à la zone dentinaire séparant la paroi pulpaire de la cavité de la pulpe. Les cavités pour lesquelles l'épaisseur de dentine résiduelle est inférieure à 0,5 mm sont considérées comme en exposition directe avec la pulpe (El Arrouf et coll., 2010).

- Le séchage de la cavité

L'application de la seringue à air sur la dentine fraisée recouverte de boue dentinaire provoque l'évaporation d'eau et un flux sortant à haute pression. On parle de dessiccation dentinaire. Ces mouvements rapides de flux peuvent aller jusqu'à la protrusion de matériel cytoplasmique à l'extérieur des canalicules sur des dents très jeunes et ont de profondes répercussions sur la pulpe. Les terminaisons nerveuses et les odontoblastes sont déplacés dans les canalicules. Ce qui aboutit à la discontinuité de la palissade odontoblastique (Lasfargues et coll., 2010).

2.1.2.2. L'exposition pulpaire accidentelle

L'exposition pulpaire peut être accidentelle dans deux cas de figures.

Lors d'une préparation coronaire ou cavitaire, une effraction pulpaire peut survenir accidentellement sur une dentine saine ou affectée. Si la dentine est saine, le pronostic est favorable puisqu'il n'y a pas eu d'invasion bactérienne antérieure. Au niveau de la dentine cariée, l'issue est moins évidente.

La pulpe peut être exposée également en cas de fractures coronaires compliquées correspondant à des fractures amélo-dentaires profondes. Elles sont moins fréquentes que les fractures sans exposition pulpaire. Leur prise en charge se fait, la plupart du temps, dans le cadre de l'urgence (Boukpepsi et coll., 2013).



Figure 10 : Exposition pulpaire de deux incisives maxillaires suite à un traumatisme (Source : Simon et coll., 2016)



Figure 11 : Exposition pulpaire suite au curetage d'une carie profonde au niveau d'une molaire (Source : Simon et coll., 2016)

2.1.2.3. Les traumatismes chroniques

- L'attrition

L'attrition est l'usure produite par le frottement des dents lors de la mastication. Les dents présentent des pertes tissulaires coronaires, qui exposent directement les canalicules dentinaires avec la cavité buccale. Les bactéries peuvent facilement pénétrer dans les canalicules induisant un phénomène de protection dentinaire et pulpaire par apposition de dentine tertiaire réactionnelle (Tronstad et Langeland, 1971 ; Shellos et Addy, 2014).

- Le bruxisme

Le bruxisme est une para-fonction de la musculature masticatrice diurne ou nocturne, se caractérisant par des grincements ou des serremments dentaires. Des fractures dentaires sont souvent constatées chez les bruxomanes (Piette et Goldberg, 2001).

- L'onychophagie

L'onychophagie est, par définition, l'habitude de se ronger les ongles. Les dents, le parodonte et l'articulation temporo-mandibulaire sont directement intéressés par cette manie. Les lésions rencontrées sont comparables à celles qui sont décrites lors du bruxisme, avec cependant une localisation plus marquée au secteur antérieur (Jacquot Céline, 2006).

2.1.3. Les causes chimiques

2.1.3.1. La toxicité des matériaux d'obturation

Les amalgames et les alliages métalliques sont reconnus pour leur faible cytotoxicité. Leur tolérance est relativement bonne si leur utilisation est optimisée. Quant aux résines composites, elles ne génèrent qu'une faible irritation pulpaire. Leur conversion n'étant jamais totale au cours de la polymérisation, un risque persiste. Il peut être réduit par l'apposition par stratification ou par la méthode indirecte (Chazel et coll., 2008).

2.2. Les mécanismes de défense du complexe dentino-pulpaire

2.2.1. La symptomatologie du complexe dentino-pulpaire face aux agressions

Toute agression, violente ou non, va induire une réaction inéluctable de la pulpe dentaire. La pulpe peut s'inflammer et réagir de façon réversible ou irréversible voire se nécroser suite aux nombreuses agressions, qui s'accumulent au cours de sa vie.

La carie dentaire reste la cause la plus fréquente de pulpite.

L'inflammation correspond à l'ensemble des réactions du corps en réponse à une agression extérieure. Généralement, le corps réagit en augmentant l'irrigation sanguine (hyperhémie) par dilatation des vaisseaux sanguins, se manifestant au niveau dentaire par une surpression intrapulpaire (Tilotta, 2009). Cette réaction varie en fonction de la virulence bactérienne de la carie et de la violence du traumatisme. Elle évolue de manière intermittente, avec des périodes d'activité et de repos (Piette et Goldberg, 2001).

2.2.1.1. La réaction inflammatoire aiguë

Au fur et à mesure de la progression bactérienne, des médiateurs de l'inflammation et des neuropeptides sont libérés, altérant les fonctions vasculaires et nerveuses.

Des poussées inflammatoires aiguës se manifestent. On observe une congestion des vaisseaux sanguins avec une vasodilatation et une augmentation de leur perméabilité. La réponse cellulaire est exacerbée : les polynucléaires exsudent en abondance (Piette et Goldberg, 2001).

- La pulpite réversible

La pulpite réversible est une inflammation pulpaire peu sévère (Piette et Goldberg, 2001). La dent est spontanément asymptomatique. Le patient peut ressentir une douleur aiguë mais transitoire aux tests de sensibilité pulpaire (chaud, froid, électrique). La pulpe peut également réagir à un changement osmotique (sucré, salé et acide). L'arrêt du stimulus supprime immédiatement la douleur (Tilotta, 2009).

La pulpe est en capacité de répondre aux sollicitations antigéniques (toxines bactériennes et peptides de dégradation matricielle) en réquisitionnant ses cellules immunocompétentes, essentiellement les cellules T (Lasfargues et Colon, 2010).

- La pulpite irréversible

A ce stade, l'inflammation est sévère et les changements tissulaires deviennent irréversibles. Cette forme est symptomatique et considéré souvent comme un cas d'urgence ; la douleur est vive, pulsatile, spontanée et insomniate. La sensibilité au changement de température est beaucoup plus intense et durable dans le temps (Cohen et coll., 2016).

2.2.1.2. La réaction inflammatoire chronique

La pulpite asymptomatique soumise à un facteur irritatif continue s'apparente à une forme de pulpite chronique. Elle n'entraîne pas ou peu de douleurs. Son évolution se fait à bas bruit. En fonction de la virulence bactérienne et de la modification structurelle de la pulpe. Cette dernière peut, soit passer en pulpite irréversible, soit en nécrose (Piette et Goldberg, 2001). En effet, ma nécrose fait souvent suite à une longue période d'inflammation chronique.

La dent peut présenter un état inflammatoire asymptomatique qui s'explique par l'abolition de l'excitabilité des fibres nerveuses par les acides organiques contenus dans la lésion carieuse, mais aussi par la filtration du fluide dentinaire (Paladino et coll., 2014)

L'inflammation progresse de façon compartimentée (Trowbridge, 2002). Lorsque la progression bactérienne est trop avancée, les acides et enzymes protéolytiques atteignent la dernière ligne de défense - la couche de dentine réactionnelle - les macrophages et les lymphocytes T et B s'accumulent en nombre. Les mécanismes de défense intradentaires sont submergés. La destruction des structures s'accélère. La zone d'exposition pulpaire s'agrandit, facilitant ainsi la pénétration des agents bactériens dans la pulpe. Les défenses pulpaires sont alors dépassées par l'activité des toxines ; la pulpe n'est plus apte à réparer les dommages et la nécrose s'installe jusqu'à la dégradation complète de la pulpe par les macrophages (Lasfargues et Colon, 2010).

2.2.2. La réparation pulpodentinaire

Le potentiel de guérison de la pulpe dentaire est connu. Comme dans d'autres tissus conjonctifs, la réparation des tissus lésés commence par le débridement des cellules par les macrophages, suivis par une prolifération des fibroblastes, des capillaires et la formation de collagène (Fristad et Berggreen, 2016).

La circulation sanguine locale a une importance capitale dans la conduite de la guérison et de la réparation. Un approvisionnement sanguin adéquat est essentiel au transport des cellules immunitaires dans la zone blessée et des nutriments nécessaires aux fibroblastes pour la synthèse du collagène (Fristad et Berggreen, 2016).

Au niveau dentinaire, une augmentation de l'apposition de dentine intratubulaire et l'apparition de dépôts de cristaux d'origine minérale au sein des canalicules modèrent l'irritation bactérienne provoquée par la carie. On parle alors de dentine sclérotique. Ce processus réduit considérablement l'inflammation pulpaire en regard de la carie (Smith et coll., 2016).

Dans un second temps, la dentine déminéralisée ainsi que les protéines non collagéniques de la dentine (impliquées dans la déminéralisation du processus carieux) induisent à la fois la dentinogenèse réactionnelle et la dentinogenèse réparatrice. Cette dentine tertiaire est concomitante à une augmentation de la synthèse en collagène de type I et de l'activité des phosphatases alcaline. Ce dépôt calcifié est délimité de la dentine physiologique par la ligne calcio-traumatique (Lasfargues et Colon, 2010).

La bioactivité des cellules et des molécules est stimulée par le processus carieux ; en première ligne, les odontoblastes, puis les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules souches. Cet ensemble détecte les composés bactériens grâce à leurs récepteurs spécifiques (PRRs), qui actionnent ainsi des mécanismes de défense impliquant les facteurs de croissance, les cytokines, les chemokines, et les peptides bioactifs (Smith et coll., 2016 ; Cooper et coll., 2017).

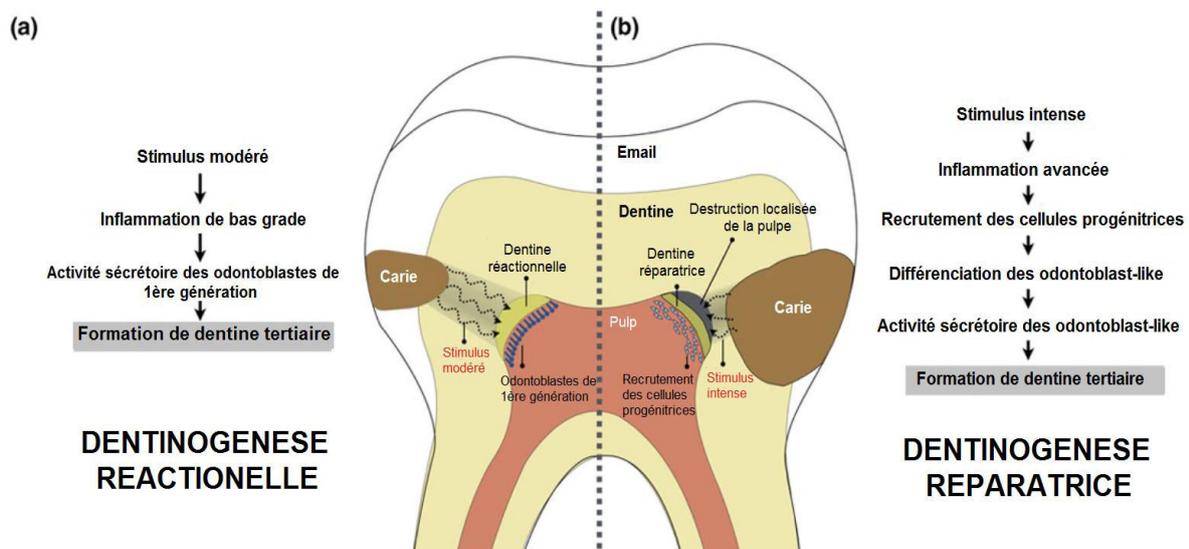


Figure 12 : Formation de la dentine réactionnelle (a) et réparatrice (b)
(Source : Da Rosa WLO et coll., 2018)

2.2.2.1. La stimulation modérée

Dans le cas de lésions carieuses dentinaires d'évolution lente, d'usure dentaire avec exposition dentinaire, de la dentine tertiaire réactionnelle est apposée au niveau de la pulpe en regard de la plage de dentine découverte. La pulpe est ainsi protégée par une barrière minéralisée.

La différenciation des odontoblastes de première génération, à l'origine de la dentine réactionnelle, implique le facteur TGF- β 1. D'autres, comme TGF- β 3, BMP-2 et BMP-4, stimulent cette différenciation. BMP-7, le facteur de croissance à l'insuline IGF-1 et la protéine CPNE7 provoquent la minéralisation du phénotype des cellules souches dentaires (Choung et coll., 2016 ; Smith et coll., 1995).

La dentine réactionnelle est moins dense en canalicules par comparaison avec la dentine primaire et secondaire. Ces tubules sont irréguliers et ont une lumière canalaire plus large. On parle d'orthodentine (Fristad et Berggreen, 2016). Plus l'inflammation est violente, plus l'irritation est importante et plus la dentine tertiaire est pauvre en canalicules. Durant la progression carieuse, les acides bactériens pourraient solubiliser ces facteurs de croissance présent dans la dentine minéralisée, les libérant ainsi en direction de la pulpe et stimulant son activité (Fristad et Berggreen, 2016).

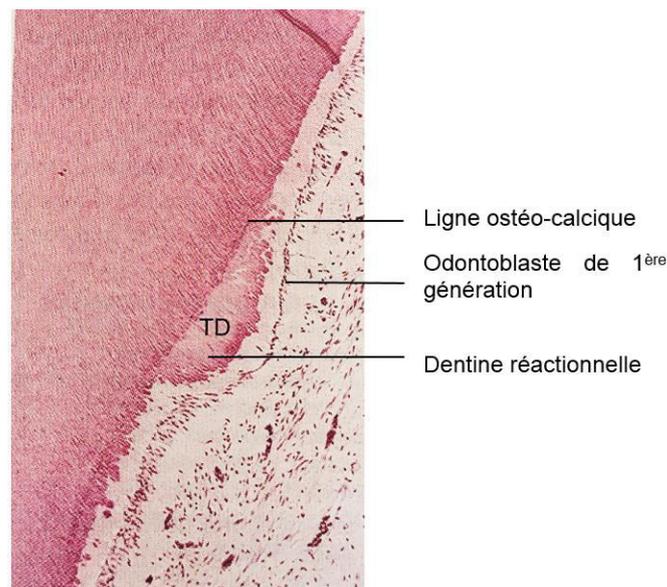


Figure 13 : Dentinogenèse réactionnelle (Source : Fristad et Berggreen, 2016)

2.2.2.2. La stimulation intense

Lors de la destruction des odontoblastes originels (carie profonde, effraction pulpaire accidentelle), une nouvelle dentine, plus irrégulière, est formée par les *odontoblast-like* nouvellement différenciés, appelée dentine réparatrice. Les rares canalicules présents sont désorganisés et ne sont habituellement pas en continuité avec les canalicules de la dentine secondaire. Ils peuvent contenir des inclusions cellulaires. Cette dentine est assimilée à de l'ostéodentine ou à de la fibrodentine (Lasfargues et Colon, 2010 ; Fristad et Berggreen, 2016).

Initialement, les cellules nouvellement formées, n'étant pas le fruit du processus odontoblastique, ont tendance à avoir une forme cuboïde (Fristad et Berggreen, 2016). Le phénotype des *odontoblast-like* est hétérogène (Smith et coll., 2016).

D'après les études menées par Yamamura (1985), les fibroblastes pulpaire semblent subir une dédifférenciation et redevenir des cellules souches mésenchymateuses indifférenciées. Les *fibroblast-like* localisés au niveau de la zone lésée se divisent et ces nouvelles cellules se redifférencient pour devenir de nouveaux odontoblastes. Le potentiel migratoire des cellules ectomésenchymateuses, dont les fibroblastes sont issues, expliquent la migration des odontoblastes (en différenciation) de la zone sous-odontoblastique de Höhl vers la zone blessée pour constituer une nouvelle palissade odontoblastique (Fristad et Berggreen, 2016).

La perte de continuité des couches odontoblastiques expose la prédentine non-minéralisée, qui contient les formes soluble et insoluble des TGF- β 1, les facteurs de croissance à l'insuline (IGF-1 et IGF-2), les protéines morphogéniques osseuse (BMPs), le facteur de croissance endothélial VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et d'autres facteurs de croissance (héparine) qui attirent et induisent la néoangiogénèse et la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en *odontoblast-like* pour former la dentine réparatrice.

Les cellules dendritiques, activées par la réaction inflammatoire, pourraient aussi promouvoir la différenciation des *odontoblast-like* et l'expression des molécules impliquées dans la minéralisation (Fouad et Levin, 2016 ; Fristad et Berggreen, 2016 ; Smith et coll., 2016).

Chez l'homme, il faut approximativement une vingtaine de jours pour que des cellules présentes dans la pulpe se différencient en odontoblastes et 100 jours de plus, en moyenne, pour que celles-ci sécrètent 0,15 mm de dentine réparatrice soit 1,5 $\mu\text{m}/\text{j}$ (Paladino et coll., 2014 ; Alliot-Licht et coll., 2016).

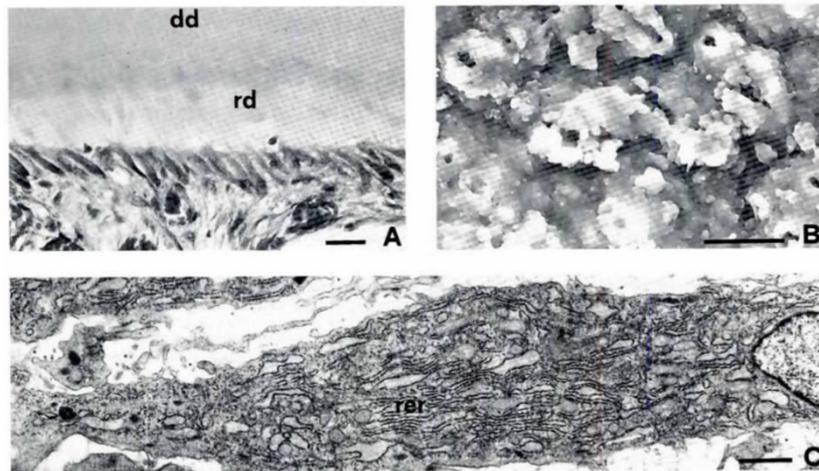


Figure 14 : Dentinogenèse réparatrice après implantation de dentine déminéralisée (dd). (A) Coupe histologique de la pulpe montrant la matrice tubulaire (dentine réparatrice: rd) déposée par les odontoblast-like. (B) Structure de la matrice nouvellement formée, 10 μm . (C) Corps cellulaire d'un odontoblast-like, 1 μm (Source : Tziafas Dimitrios, 1995)

3. LES ALTERNATIVES A LA BIOPULPECTOMIE : LE MAINTIEN DE LA VITALITE PULPAIRE

De nombreux chirurgiens-dentistes considèrent encore que les techniques fondées sur une approche conservatrice de la vitalité pulpaire, comme le coiffage pulpaire, sont des thérapeutiques à la réussite incertaine et optent systématiquement pour la biopulpectomie dont l'issue serait plus prédictible.

L'exérèse complète de la pulpe est souvent privilégiée par les dentistes lors des atteintes profondes de la pulpe dentaire pour éviter tout risque de complications douloureuses ou infectieuses (Simon et coll., 2008).

Pourtant, les progrès scientifiques en matière de biotechnologie nous confèrent une palette importante de techniques d'application pour maintenir la vitalité pulpaire.

3.1. Les thérapeutiques actuelles

Nous allons aborder les différentes possibilités de traitement selon un gradient thérapeutique, du plus conservateur au plus invasif. Le coiffage pulpaire et la pulpotomie étant considérés comme des approches régénératives du complexe dentino-pulpaire (Simon Stéphane, 2013).

3.1.1. Le coiffage pulpaire direct

3.1.1.1. Définition et objectifs

D'après l'Association Américaine d'Endodontie (AAE), le coiffage pulpaire est le traitement d'une pulpe vitale exposée par fermeture de la plaie pulpaire à l'aide d'un matériau bioactif et biocompatible comme l'hydroxyde de calcium ou un ciment tricalcique pour faciliter la formation de dentine réparatrice et maintenir la vitalité de la pulpe.

Lorsque le coiffage est direct, le matériau est placé directement au contact de la pulpe. Dans le cas où une fine couche de dentine affectée est laissée entre le matériau et la pulpe, on parle de coiffage indirect.

Le coiffage pulpaire a pour objectif de supprimer les bactéries et protéger la pulpe des agressions postérieures, de permettre la cicatrisation de la pulpe et la génération d'un pont dentinaire, ainsi que de maintenir la vitalité et les fonctions essentielles de la pulpe (Guyomard Morgane, 2012).

3.1.1.2. Indications

Afin de pouvoir entreprendre ce traitement, il est important de s'assurer de la recevabilité de la dent concernée.

Le coiffage pulpaire direct est indiqué (Bogen et coll., 2016 ; Espinoza et coll., 2017 ; Wohlgemuth P. 2014 ; Zunzarren R, 2014 ; Guyomard, 2012) :

- Uniquement si la dent est vitale, saine et asymptomatique ou diagnostiquée en pulpite réversible.
- Dans le cas d'exposition pulpaire accidentelle suite à l'excavation d'une carie profonde.
- Dans le cas d'exposition pulpaire traumatique, limitée à quelques heures dont l'étendue est limitée à 1-2 mm.
- Pour les dents avec un délabrement coronaire limité permettant de réaliser une restauration étanche coronaire sans ancrage, sous champ opératoire.

3.1.1.3. Protocole

Le coiffage pulpaire peut être réalisé avec de l'hydroxyde de calcium, du MTA (Mineral trioxide aggregate) ou encore du Biodentine (Brizuela et coll., 2017).

Dans un premier temps, une radiographie préopératoire est réalisée afin d'objectiver la situation. L'anesthésie locale est ensuite réalisée en regard de la dent.

Il est obligatoire d'isoler la dent causale de toutes contaminations bactériennes extérieures par la mise en place d'un champ opératoire. Une désinfection à l'hypochlorite de sodium (2,5 - 5%) ou à la Chlorhexidine (2%) est effectuée avant le début du fraisage.

Dans le cas d'une carie juxta pulpaire, le curetage est réalisé à l'aide d'une fraise boule diamantée à haute vitesse avec un refroidissement adéquate puis à l'aide d'une fraise boule en carbure de Tungstène à basse vitesse sous spray d'eau, jusqu'à ce qu'il ne reste qu'une faible épaisseur de dentine résiduelle.

Une boulette de coton humidifiée avec de l'hypochlorite de sodium (NaCl) ou de la Chlorhexidine est placée dans la cavité avant l'exposition pulpaire (Awawdeh et coll., 2018 ; Brizuela et coll., 2017).

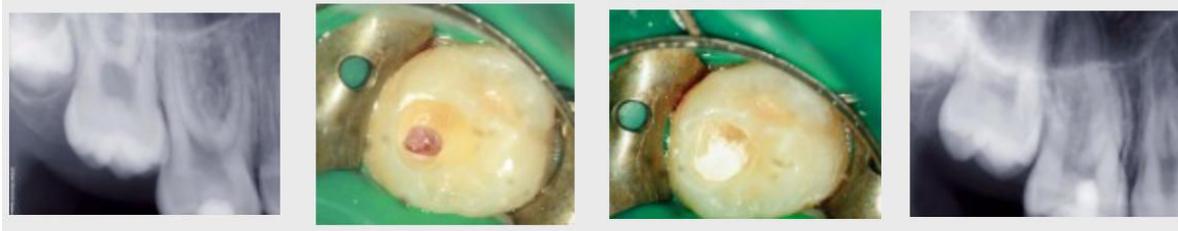
Dans le cas d'une exposition suite à un traumatisme, il est essentiel de chercher à élargir la zone lésée, toujours à l'aide d'une fraise stérile en carbure de Tungstène à basse vitesse, sous irrigation d'eau stérile.

Le tissu infecté superficiel est éliminé au moyen d'une nouvelle fraise diamantée stérile à basse vitesse avec irrigation abondante d'eau stérile (Awawdeh et coll., 2018). Puis la plaie est rincée à l'aide de sérum physiologique. La zone ne doit surtout pas être asséchée, pour éviter de compromettre le succès du traitement.

L'hémostase doit ensuite être obtenue par compression à l'aide d'une boulette de coton stérile humidifiée avec de l'hypochlorite de sodium (2-5%), de Chlorhexidine ou du sérum physiologique en moins de 5 minutes. La désinfection est une étape indispensable après l'obtention de l'hémostase (Awawdeh et coll., 2018 ; Brizuela et coll., 2017 ; Asgary et coll., 2018).

Une fois le saignement circonscrit, le matériau de coiffage est mis en place au contact de la zone exposée, rincée et tamponnée à l'aide d'une boulette de coton sèche et stérile (Awawdeh et coll., 2018).

Dans le cas des protocoles utilisant du Biodentine®, le matériau d'obturation définitif est mis en place directement sur le matériau de coiffage. En cas d'utilisation du MTA ou d'hydroxyde de calcium, le matériau de coiffage est protégé par une fine couche de ciment verre ionomère et recouvert du matériau d'obturation définitif le plus adapté à la situation clinique (amalgame, résine composite ou restauration corono-périphérique).



a - Radiographie pré-opératoire.

b - Exposition pulpaire et contrôle de l'hémostase.

c - Mise en place du matériau.

d - Contrôle radiographique à 12 mois post opératoire. Le pont dentinaire est visible sur le cliché, au contact du matériau

Figure 15 : Coiffage pulpaire d'une molaire maxillaire chez un enfant âgé de 9 ans. Coiffage au ProRootMTA® (Dentsply Maillefer) (Source : Simon et coll., 2016)

Une surveillance à long terme de la dent est nécessaire. Durant la première année, des contrôles de vitalité ainsi que des contrôles radiographiques sont à réaliser à 3 mois, 6 mois et 1 an et ensuite tous les ans.

3.1.2. La pulpotomie partielle

3.1.2.1. Définition et objectifs

Autrement appelée pulpotomie de Shallow ou de Cvek, la pulpotomie partielle correspond à la procédure qui conduit à retirer une petite portion (1-3mm) de la pulpe coronaire vivante d'une dent dans le but de préserver le tissu coronaire et radiculaire restant (American Association of Endodontists, 2016).

3.1.2.2. Indications

La pulpotomie partielle est indiquée dans les cas de (Bimstein et Rotstein, 2016):

- Dents matures et immatures vitales, avec une exposition pulpaire suite à une fracture traumatique complexe. La taille de l'exposition pulpaire peut varier de 0,5 à 4 mm.
- Dents non recevables pour le coiffage pulpaire direct du fait d'un saignement intarissable lié à la persistance de tissu pulpaire inflammatoire.

- Dents en pulpite réversible et irréversible dans certains cas (Taha et coll., 2017).
- Dents avec un délabrement coronaire limité permettant de réaliser une restauration étanche coronaire sans ancrage, sous champ opératoire.

3.1.2.3. Protocole

Les premières étapes du protocole de la pulpotomie partielle sont identiques à celles du coiffage pulpaire.

Suite au curetage de la carie à l'aide d'une fraise en carbure de Tungstène à basse vitesse sous irrigation, la plaie pulpaire est élargie et le tissu inflammatoire superficiel est amputé sur 2-3mm de profondeur, à l'aide d'une fraise boule diamantée et stérile sous irrigation, à haute vitesse (turbine).

La pulpe visible est irriguée abondamment à l'hypochlorite de sodium à 2,5% afin d'assurer le nettoyage des débris et la désinfection (Taha et Khazali, 2017).

L'hémostase est obtenue par compression avec une boulette de coton stérile humidifiée avec du sérum physiologique, de la Chlorhexidine ou de l'hypochlorite de sodium à 2,5% pendant environ 5 minutes. Cette procédure peut être répétée si besoin (Taha et Khazali, 2017 ; Janelle, 2016 ; Bimstein et Rotstein, 2016).

Le saignement contrôlé, le MTA, le Biodentine ou l'hydroxyde de calcium sont préparés selon les recommandations du fabricant. Le matériau prêt est placé directement sur la plaie pulpaire à l'aide d'un fouloir sur une épaisseur de 3 mm.

Dans un premier temps, une obturation temporaire (type IRM, Dentply) peut être mise en place pour une semaine afin de juger de la réussite du traitement et de pouvoir intervenir rapidement en cas d'échec (Taha et Khazali, 2017 ; Janelle, 2016). Dans le cas d'un protocole utilisant le Biodentine®, le matériau peut également servir pour obturer temporairement la partie coronaire (Endo Académie, 2017).

Dans un second temps, si la dent est asymptomatique, le matériau provisoire est déposé. La cavité est nettoyée puis la dent est obturée définitivement. Dans le cas du MTA et de l'hydroxyde de calcium, une couche de ciment verre ionomère est placée en contact du matériau de coiffage (Taha et Khazali, 2017). Dans le cas du Biodentine, une partie du matériau est éliminée (au moins 3 mm) afin de réaliser l'obturation de recouvrement (Endo Académie, 2017).

Un suivi doit s'opérer à 3 mois, 6 mois et à 1 an, et ensuite tous les ans, afin de contrôler la vitalité et l'absence de développement de lésion péri-apicale au niveau de la dent soignée.

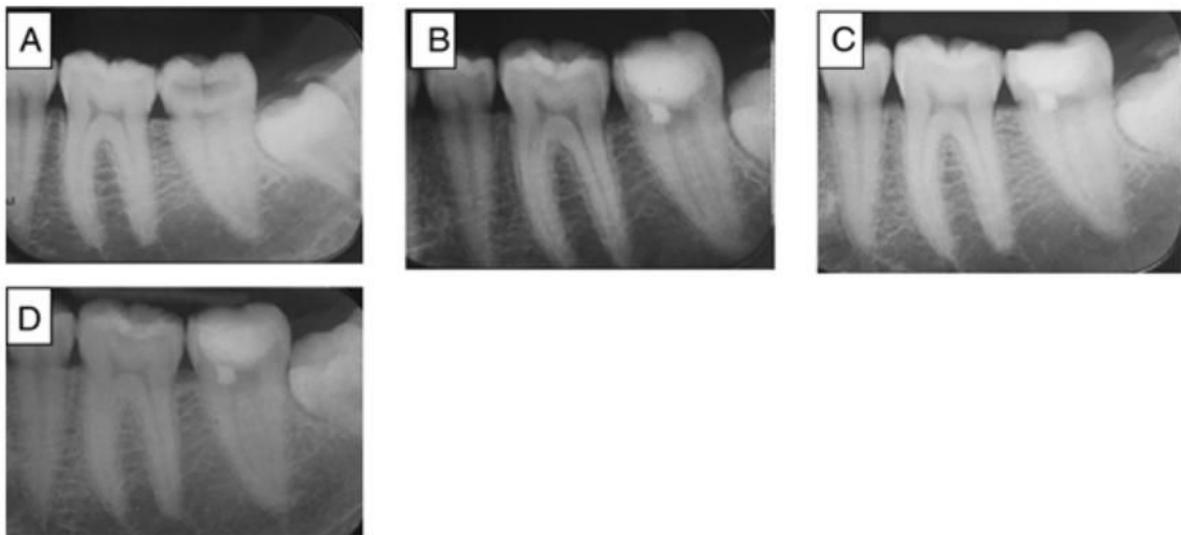


Figure 16 : Radiographies d'une deuxième molaire mandibulaire diagnostiquée en pulpite irréversible chez une patiente de 21 ans. (a) Radiographie préopératoire. (b) Radiographie postopératoire après pulpotomie partielle au MTA. (c) Suivi à 1 an. (d) Suivi à 2 ans et 4 mois (Source : Taha et Khazali, 2017)

3.1.3. La pulpotomie totale

3.1.3.1. Définition et objectifs

La pulpotomie totale ou coiffage radiculaire est un traitement de la pulpe vivante dans laquelle la partie coronaire de la pulpe est amputée et remplacée par un matériau inerte et biocompatible, permettant de maintenir la vitalité de la pulpe radiculaire (Solomon et coll., 2015).

3.1.3.2. Indications

Les dents soignées par une pulpotomie cervicale sont des dents :

- vitales sans signe d'infection.
- en pulpite réversible ou irréversible, suite à une atteinte carieuse ou suite à une exposition traumatique impliquant largement la pulpe dentaire.
- Dont l'hémostase n'a pas été obtenue au bout de 5 minutes et que l'inflammation est trop étendue, au cours d'une pulpotomie partielle.
- Restaurable de façon pérenne, sous digue, à l'aide de matériaux de restauration classique (résine composite, amalgame), sans nécessité d'ancrage canalaire (Taha et Abdelkader, 2018).

3.1.3.3. Protocole

Les premières étapes du protocole de la pulpotomie cervicale sont identiques à celles de la pulpotomie partielle et du coiffage pulpaire.

Suite au curetage carieux, la totalité de la pulpe camérale est amputée jusqu'aux orifices canaux à l'aide d'une fraise diamantée stérile à haute vitesse montée sur turbine, sous irrigation constante ; la vitalité pulpaire est confirmée par la présence d'un saignement du tissu pulpaire au niveau de toutes les entrées canaux.

L'hémostase est obtenue par l'application d'une boulette de coton humidifiée avec de l'Hypochlorite de Sodium à 2,5% pendant 2-3 minutes. L'opération est répétée pendant 6 minutes. La cavité est finalement séchée à l'aide d'une boulette de coton stérile (pas de spray d'air) (Taha et coll., 2017).

Ensuite, le matériau choisi (hydroxyde de calcium, Biodentine® ou MTA) est préparé selon le protocole du fabricant et placé en fond de cavité sur une épaisseur de 2-3 mm à l'aide d'un fouloir. La fin du protocole du coiffage radiculaire est similaire à celui de la pulpotomie partielle (Taha 2017 ; Janelle, 2016).

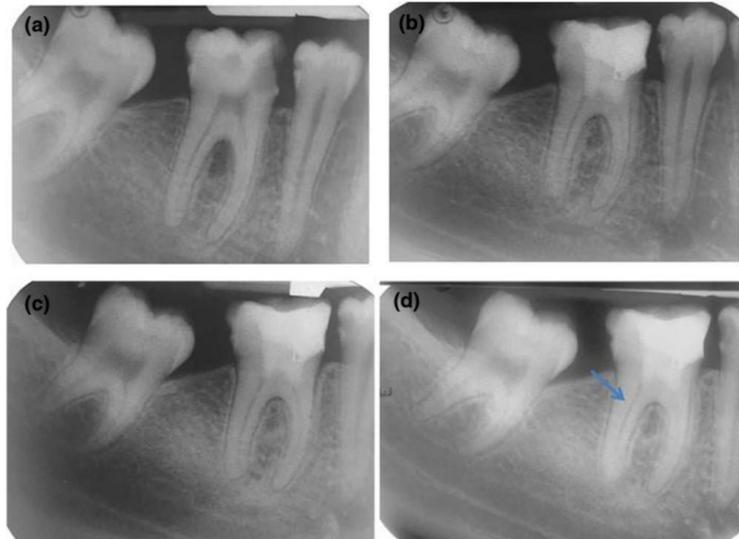


Figure 17 : Radiographies d'une première molaire mandibulaire présentant une carie profonde juxta-pulpaire chez un patient de 23 ans, diagnostiquée en pulpite irréversible avec une atteinte de furcation. (a) Rx préopératoire. (b) Rx post-opératoire après pulpotomie cervicale au Biodentine®. (c) Suivi à 6 mois. (d) A 12 mois, présence d'une barrière calcifiée au niveau du canal distal (Source : Taha et Abdelkader, 2018)

Le suivi clinique et radiologique se fait à 6 mois et à un an pour contrôler l'absence de signe clinique et de symptôme (douleurs, percussion, lésion péri-apicale).

Dans tous ces cas de figure, la biopulpectomie est inévitable si le saignement de la pulpe est abondant et non jugulable ; l'inflammation pulpaire est alors trop avancée. De même, dans le cas d'une pulpe coronaire et radiculaire qui montre peu ou aucun signe de vitalité (absence de saignement), la pulpectomie est l'ultime solution. L'échec des thérapeutiques présentées, pouvant se manifester par une hyperalgie dentaire due à une recrudescence de l'inflammation (pulpite irréversible) ou par le développement d'une lésion périradiculaire due à une nécrose consécutive au traitement, conduit également à la réalisation d'une pulpectomie.

L'exérèse de la totalité du parenchyme pulpaire et la désinfection minutieuse du système canalaire est nécessaire afin d'éviter tous les risques de surinfection, qui compromettraient la pérennité de la dent sur l'arcade (Taha et Abdelkader, 2018 ; Bugnard, 2013). La pulpectomie rend la dent plus vulnérable aux agressions ; cette dernière étant dès lors dépourvue de son système de défense naturelle (Decup et coll., 2011).

3.2. Les facteurs influençant la réussite des alternatives

Outre la compliance et l'hygiène du patient, qui sont des facteurs décisifs dans la réussite des soins, d'autres critères entrent en jeu dans le potentiel succès des traitements bioconservateurs.

3.2.1. Le matériau utilisé

Depuis les premières expérimentations de coiffage pulpaire direct décrit par Philippe Pfaff en 1756, utilisant des feuilles d'or, les matériaux n'ont cessé d'évoluer et de se multiplier.

Plusieurs propriétés fondamentales sont nécessaires pour conduire à la réussite de la procédure de réparation de la pulpe : la stimulation et la bioactivation de la formation de la dentine réparatrice, la biocompatibilité, le pouvoir antibactérien, la stérilité, l'adhésion à la dentine et aux matériaux de restauration, la résistance mécanique et la capacité à éviter les reprises carieuses (Qureshi et coll., 2014).

– Hydroxyde de Calcium [Ca(OH)₂]

Introduit par Hermann en 1921, l'hydroxyde de calcium est le matériau traditionnellement utilisé dans les traitements de la pulpe vivante, surtout dans le coiffage pulpaire direct. Il a été considéré pendant des décennies comme le « gold standard » (Qureshi et coll., 2014 ; Brizuela et coll., 2017).

Autrement appelé « chaux éteinte », le matériau peut se présenter sous forme magistrale (préparation extemporanée à base de poudre blanche d'hydroxyde de calcium et d'eau distillée stérile) (Goupy, 2008). Il est également commercialisé sous forme de pâte base/catalyseur sous le nom de Dycal® (Dentsply), sous forme de pâte autodurcissante prête à l'emploi tel que le Supracal® (R&S), le CALXYL® ou le Clacicur® (Voco).

Son pH est basique, compris entre 12,5 et 12,8 (Corgié, 2014). Ses propriétés antibactériennes ont été démontrées à plusieurs reprises. Par son pH alcalin, il a la capacité de détruire la membrane cellulaire bactérienne (O'Brien, 2008). Il possède aussi une action hémostatique et anti-inflammatoire. Lors

d'exposition pulpaire accidentelle, il est utilisé comme « pansement » au niveau du tissu pulpaire lésé afin d'induire la formation d'un pont dentinaire (O'Brien, 2008). Au contact du matériau, se produit une nécrose de coagulation permettant la réparation superficielle du tissu pulpaire (Corgié, 2014 ; Espinoza et coll., 2017).

Cependant, des études ont prouvé la fragilité structurelle du pont dentinaire formée suite à son application, mettant en doute son efficacité (Tabarsi et coll., 2010).

– MTA (Mineral trioxide aggregate)

Il est l'un des matériaux les plus prometteurs en Endodontie. Il se présente sous la forme d'une poudre grise (MTA gris) ou blanche (White MTA) constituée de particules fines hydrophiles et prend en milieu humide. L'humidification de la poudre, composée de silicate tricalcique, de phosphate tricalcique, de silicate dicalcique, d'aluminate tricalcique, d'oxyde de bismuth (radio-opacifiant) et de sulfate de calcium déshydraté, forme un gel colloïde qui se solidifie pour former une barrière résistante et imperméable (Torabinejad, 2014 ; Montero, 2018).

Le MTA est hygroscopique ; sa prise est facilitée en milieu aqueux, ce qui est l'un de ses avantages par rapport aux autres matériaux (Song et coll., 2017). Le matériau prend définitivement en 3-4 heures et a un temps de trituration de 5 minutes. Il est biocompatible et présente un joint dent/matériau de meilleure qualité que celui de l'amalgame. Les désavantages de ce produit sont sa difficulté de mise en œuvre, la présence de Bismuth qui serait à l'origine de dyschromie, ainsi que son prix onéreux (Bugnard, 2013 ; Brizuela et coll., 2017 ; Montero, 2018).

Depuis son introduction dans le domaine dentaire au début des années 1990 par Torabinejad, son utilisation est indiquée dans les cas de perforation radiculaire, de coiffage pulpaire direct, de pulpotomie ou encore d'apexification (O'Brien, 2008 ; Song et coll., 2017). Le MTA est également utilisé dans le traitement de résorption interne et externe et de fracture radiculaire horizontale (Utneja et coll., 2015).

Certaines études montrent un taux de succès de coiffage pulpaire direct au MTA avoisinant les 90%, avec un pont dentinaire de meilleure qualité qu'avec l'hydroxyde de calcium (Song et coll., 2017 ; Brizuela et coll., 2017).

– Biodentine®

Plus récente, le Biodentine® (commercialisé par Septodont depuis 2009) est un ciment à base de poudre de silicate tricalcique (Ca_3SiO_5), de silicate dicalcique, de carbonate de calcium, d'oxyde de fer et d'oxyde de zirconium (pour la radio opacité) mélangée à un liquide à base de chlorure de calcium (Mahmoud et coll., 2018)

C'est un matériau prometteur avec de bonnes propriétés mécaniques (résistance à la compression proche de la dentine). Ses propriétés chimiques et biologiques sont également remarquables et en font un matériau biocompatible avec une bioactivité induisant la synthèse de la dentine réparatrice. Son temps de prise est court, approximativement 12 minutes. Il est facile de manipulation, a des capacités de liaison avec la dentine et n'induit pas de dyschromie (Rajasekharan et coll., 2017 ; Brizuela et coll., 2017).

Le Biodentine® est utilisé aussi bien dans les cas de coiffage pulpaire que de pulpotomie (Solomon et coll., 2014).

Les études récentes de Mahmoud et coll., (2018) montrent que le Biodentine® agit sur la formation du pont dentinaire de façon similaire au MTA.

– CEM (Calcium enriched mixture)

Le ciment CEM est un matériau utilisé en endodontie réparatrice, qui se présente sous forme de pâte de base aqueuse de couleur dent. Introduite en odontologie en 2006, ce ciment est composé d'oxyde de calcium, de phosphate de calcium, de carbonate de calcium, de silicate de calcium, de sulfate de calcium, d'hydroxyde de calcium et de chlorure de calcium.

Ce matériau a montré d'excellentes propriétés de prise en milieu aqueux. Le temps de prise est inférieur à une heure. Dans le cas de coiffage pulpaire, il permet de limiter les dichromies dentaires (Shojaee et coll., 2018).

Récemment, d'autres matériaux ont été testés dans le cadre des traitements de préservation de la vitalité et de réparation de la pulpe dentaire, pour leur capacité à induire la formation d'un pont dentinaire. On peut citer en exemple les facteurs de

croissances (BMP, IGF, TGF- β , *fibroblast growth factor*, *platelet rich fibrin* PRF), les BSP (*bone sialoprotein*), l'Emdogain (matrice amélaire dérivée des cellules épithéliales d'Hertwig) ou encore la propolis et les ciments à bases d'huile de ricin (Qureshi et coll., 2014).

3.2.2. L'âge du patient

Tout au long de la vie, la dent et son complexe dentino-pulpaire subissent des transformations structurelles.

Au niveau dentinaire, les canalicules s'oblitérent, diminuant la perméabilité dentinaire. Ce phénomène correspond à la sclérose dentinaire. Au même moment, on assiste au phénomène d'atrophie pulpaire caractérisé par une réduction du volume pulpaire, une diminution du nombre et de l'activité des odontoblastes, une baisse de la vascularisation et des échanges, une altération des fibres nerveuses, une dégénérescence fibreuse et une augmentation de la minéralisation intrapulpaire. On parle de sénescence pulpaire (Lasfargues et Colon, 2010 ; Paladino et coll., 2014).



Figure 18 : Coupe d'une pulpe âgée présentant des calcifications (Source : Newton et coll., *Cohen's Pathways of the Pulp* ; 2016)

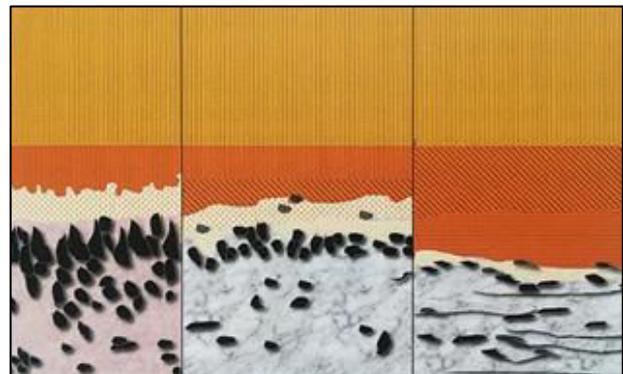


Figure 19 : Schéma de l'état pulpaire en fonction de l'âge. De gauche à droite : pulpe jeune, pulpe adulte, pulpe âgée (Source : Lasfargues et coll., 2010)

L'apport sanguin d'une dent est restreint. Il est aisément compréhensible que la pulpe d'une dent jeune hautement cellularisée, avec un foramen apicale plus ouvert et ainsi un apport sanguin plus important, possède un meilleur potentiel de guérison et de réparation qu'une dent mature (Fristad et Breggreen, 2016).

Les traitements de bio-conservation de la vitalité pulpaire montre un meilleur taux de réussite (vitalité conservée, absence de lésion infectieuse péri-apicale) chez les jeunes patients (Bjørndal et coll., 2010). Selon Stanley (1961), on peut attendre le même potentiel de réponses pulpaires chez des patients de 30 à 47 ans, dans des cas de dents saines.

3.2.3. La localisation, la taille et la durée de l'exposition

Une lésion au niveau la partie occlusale de la pulpe camérale a un potentiel de réparation supérieur à une lésion proximale (Simon et coll., 2016).

Dans le cas de dent cariée, plus la carie est profonde, plus la taille d'exposition pulpaire est importante et plus l'infection bactérienne est avancée ; le pronostic n'est pas favorable. Dans le cas de traumatisme ou d'exposition iatrogène, l'invasion bactérienne est ponctuelle, le pronostic est plus favorable ; il dépend alors de la durée d'exposition avec le milieu buccal. Une prise en charge rapide est toutefois impérative (Davido et Yasukawa, 2016).

La taille de l'exposition joue un rôle limité dans la décision du traitement. Une pulpotomie partielle peut être réalisée pour des tailles d'exposition allant jusqu'à 4mm. Les points décisifs sont la rapidité de prise en charge, les circonstances de l'exposition et la compliance du patient (Bimstein et Rotsein, 2016).

3.2.4. Le statut inflammatoire de la pulpe

L'analyse de l'état pulpaire est primordiale pour entreprendre une thérapeutique bio-conservatrice. Par l'anamnèse, l'examen clinique et radiographique, le diagnostic pulpaire peut être posé. Cependant, cette évaluation reste subjective. La symptomatologie clinique a une corrélation limitée avec le statut physiopathologique pulpaire (Boukpepsi et coll., 2013).

Le diagnostic clinique des pulpes saines et des pulpes présentant une inflammation réversible correspond au diagnostic histologique dans 96,6%, contre 84,4% dans le cas des pulpites irréversibles (Ferrand, 2016).

La réaction inflammatoire ne doit pas être sévère. Le taux d'échec du traitement est plus important en cas d'inflammation pulpaire avec des douleurs préopératoires (Bjørndal et coll., 2010). À l'inverse, l'étude d'Asgary et coll. (2017) montre que pour des dents matures vivantes, les signes cliniques de pulpites irréversibles ne jouent pas un rôle important dans le résultat des traitements de maintien de la vitalité pulpaire.

L'examen de la plaie pulpaire est décisif. Il permet de nous indiquer le degré d'inflammation pulpaire ; la pulpe peut être saine, hémorragique ou ulcérée. L'obtention de l'hémostase est obligatoire pour réaliser les protocoles de conservation. Lors de l'exposition pulpaire, si le saignement est difficile à tarir (plus de 2-3 minutes), l'inflammation pulpaire est avancée. L'amputation du tissu pulpaire inflammée doit être effectuée, une pulpotomie doit être réalisée. A l'inverse, si l'hémostase est obtenue aisément, un coiffage pulpaire peut être envisagé (Boukpepsi et coll., 2013). La persistance d'un saignement peut laisser supposer qu'une épaisseur de tissu pulpaire est encore enflammée, et l'éviction partielle doit être poursuivie jusqu'à exposition de tissu sain (Simon et coll., 2016).

Toutes les conditions doivent être prises en compte afin de maximiser le taux de succès : inflammation pulpaire non sévère, hémostase contrôlée, matériau utilisé biocompatible et restauration coronaire étanche (Guyomard, 2012). L'échec de ces thérapeutiques conduit directement à la biopulpectomie, rendant la dent inapte à se défendre face aux agressions bactériennes ou mécaniques (DeRosa, 2016 ; Orsini et coll., 2018).

4. L'INGENIERIE TISSULAIRE AU SERVICE DE LA PRESERVATION PULPAIRE

L'histoire de la dentisterie est marquée par l'évolution des matériaux dentaires et des techniques conduites pour remplacer la perte du tissu dentaire carié ou de la pulpe infectée. Une multitude de matériaux employés en dentisterie conservatrice peut être répertoriée. *A contrario*, la dentisterie régénératrice tente d'induire un remplacement biologique des tissus lésés à l'aide du potentiel régénératif des structures et des tissus sains attenants à la dent.

L'endodontie régénératrice est une composante récente de l'ingénierie tissulaire et de la médecine régénératrice (Bakhtiar et coll., 2018).

Le professeur Nygaard Ostby est considéré comme le pionnier de l'endodontie régénératrice ; au début des années 1960, il a montré qu'un caillot sanguin apical, dans un canal radiculaire désinfecté, pouvait agir telle une matrice, afin de former un nouveau tissu colonisé par les cellules du péri-apex de la dent (Adnan et Ullah, 2018). Depuis, les recherches n'ont cessé de progresser dans ce domaine.

4.1. L'ingénierie tissulaire

4.1.1. Définition

L'ingénierie tissulaire est la science de la conception et de la fabrication de nouveaux tissus pour remplacer les facultés affaiblies ou endommagées (Guerroudj et coll., 2016 ; INSERM). Son application en endodontie combine l'utilisation de cellules souches, de facteurs de croissances et d'une matrice biologique qui joue le rôle « d'échafaudage » (Diogenes et coll., 2017 ; Langer et Vacanti, 2016).

Le but de l'endodontie régénérative est de former de nouveaux tissus pulpaire et dentinaire avec la même structure et la même fonction que les tissus originels au sein même du système canalaire (Bakhtiar et coll., 2018 ; Altai et coll., 2017).

La pulpe dentaire est directement impliquée dans la nutrition et la détection des éléments pathogènes. Malheureusement, la biopulpectomie induit une perte totale de ces rôles vitaux rendant la dent plus vulnérable (Yang et coll., 2016). De plus, certaines études ont évalué le taux de réussite de la biopulpectomie à 95%, mais le risque d'échec augmente en présence d'une pulpe nécrosé (85% de

réussite). Pour les retraitements, le taux de réussite s'élève à 85%. Le pourcentage de succès varie, entre autre, en fonction de l'état pulpaire et infectieux initiale de la dent (Machtou et Martin, 2009 ; Georgelin, 2012).

L'intérêt de l'endodontie régénératrice est de pouvoir redonner à la dent sa vitalité et ses capacités de défense, de réparation et de nutrition (Souron, 2013 ; Niang et coll., 2015).

4.1.2. Les cellules souches d'origine dentaire

4.1.2.1. Les différents types de cellules souches

Une cellule souche désigne une cellule indifférenciée, capable de s'auto-renouveler et de se différencier en cellules spécialisées. Il existe principalement deux catégories de cellules souches : les cellules souches embryonnaires et les cellules souches adultes (Guerroudj et coll., 2016).

Les cellules embryonnaires sont dites pluripotentes, car elles ont la capacité de devenir des cellules spécialisées pour donner naissance à tous les tissus de l'organisme. Contrairement à elles, les cellules souches adultes, multipotentes, ne peuvent se différencier qu'en un nombre limité de type cellulaire. Elles servent généralement au maintien du tissu sain et à la réparation du tissu endommagé (Diogenes et coll., 2016 ; Guerroudj et coll., 2016).

Les cellules souches embryonnaires sont le cœur de nombreuses recherches, mais des freins d'ordre éthiques, légaux et médicaux mettent à mal leur éventuelle application clinique. C'est pour cela, que les cellules souches adultes, principalement d'origine mésenchymateuse, sont privilégiées (Diogenes et coll., 2016). Ces cellules sont retrouvées compartimentées au sein même des tissus mésenchymateux dans des « niches de cellules souches » (Smith, et coll., 2016). Par exemple, la pulpe dentaire, le desmodonte, l'os alvéolaire sont des tissus riches en cellules souches mésenchymateuses (MSCs). Ces niches correspondent à un micro-environnement spécifique qui renferme ces cellules pour maintenir l'homéostasie tissulaire. Elles assurent la régulation de la balance entre quiescence, auto-renouvellement, mobilisation et différenciation (Diogenes et coll., 2016 ; Cuisinier, 2016).

C'est dans les années 2000, que les premières cellules souches pulpaires (DPSCs) ont été découvertes par Gronthos et coll. Les cellules souches pulpaires de la pulpe résiduelle des dents déciduales exfoliées (en anglais : *Stem Cells From Human Exfoliated Deciduous Teeth* SHEDs) ont été prélevées plus tardivement par Miura et coll., en 2002 (Diogenes et coll., 2016 ; Guerroudj et coll., 2016).

Hormis les cellules souches pulpaires (DPSCs et SHEDs), d'autres populations de cellules souches ont été identifiées dans la cavité orale : les cellules souches de la papille apicale (*Stem Cells of Apical Papilla* - SCAP), les cellules progénitrices inflammatoires péri-apicales (*inflamed Periapical Progenitor Cells* - iPAPCs), les cellules souches du follicule dentaire (*Dental Follicle Stem Cells* - DFSCs), les cellules souches desmodontales (*Periodontal Ligament Stem Cells* - PDLSCs), les cellules souches de la moelle osseuse (*Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* - BMSCs), les cellules progénitrices du germe dentaire, les cellules souches des glandes salivaires (*Salivary Gland-Resident Stem Cells* - SGSCs), les cellules souches épithéliales orales (*Oral Epithelial Stem Cells* - OESCs), les cellules souches mésenchymateuses gingivales (*Gingival Mesenchymal Stem Cells* - GMSCs) et du périoste (*Periost Stem Cells* - PPSCs) (Lipiec, 2013 ; Amrollahi et coll., 2016 ; Diogenes et coll., 2016).

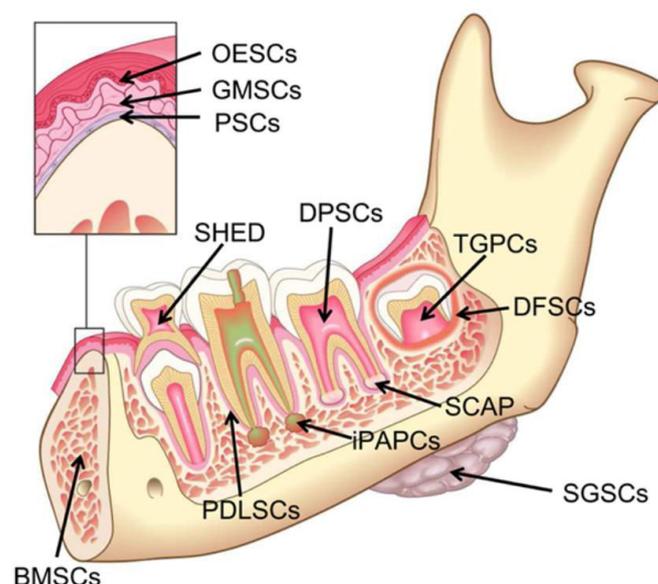


Figure 20 : Les sources des cellules souches orales et dentaires

(Source : Hargreaves et coll., 2013)

À l'image de toutes les cellules souches mésenchymateuses, les DPSCs sont une population de cellules très hétérogènes. Elles présentent à leur surface des marqueurs membranaires spécifiques et variés, incluant aussi bien des marqueurs de cellules mésenchymateuses (STRO-1) que des marqueurs de cellules souches embryonnaires (OCT4). Les marqueurs les plus communément identifiés incluent STRO-1, CD9, CD10, CD13, CD24, CD29, CD34, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, CD166 et CD271. Ces marqueurs permettent de reconnaître les DPSCs. Cependant, leur grand nombre complique l'identification de toutes les cellules (Har et Park, 2015 ; Collart-Dutilleul et coll., 2015 ; Chalisserry et coll., 2017).

4.1.2.2. Les caractéristiques des cellules souches d'origine dentaire

Les cellules souches ont de nombreux avantages par rapport aux cellules différenciées, ce qui les rend très attractives dans le domaine médical.

Les cellules souches mésenchymateuses présentent un potentiel thérapeutique par leur potentiel de différenciation. Les MSCs s'engagent dans un phénotype cellulaire grâce à leur activité paracrine, par l'intermédiaire de leurs secretomes extracellulaires (Stanko et coll., 2018). Ces secretomes promeuvent également les autres capacités des cellules souches : la migration cellulaire endogène, l'anti-apoptose, la néovascularisation, leur potentiel anti-inflammatoire et immunomodulateur (Nakashima et coll., 2017).

En fonction de leur micro-environnement et de la stimulation appliquée, elles prolifèrent et se différencient *in vivo* et *in vitro*. Il semblerait que les cellules souches soient également capables de survivre dans des conditions d'hypoxie, au niveau de parodontites apicales ou d'abcès apicaux (Diogenes et coll., 2016 ; Gorin, 2015). Les cellules souches gardent leur capacité à s'auto-renouveler après leur transplantation et peuvent être différenciées en diverses lignées de cellules conduisant, par exemple, à la régénération du complexe dentino-pulpaire (Amrollahi et coll., 2016 ; Bakhtiar, 2018).

Leur culture est possible ; elles possèdent des capacités d'adhérence *in vitro*, permettant la formation de colonies cellulaires appelées CFU-F « *colony-forming unit fibroblast* » (Gronthos et coll., 2011 ; Collart-Dutilleul et coll., 2015 ; Cuisinier, 2016).

L'exploitation des cellules DPSCs et SHEDs est avantageuse pour le domaine scientifique. D'une part, ces cellules sont faciles d'accès : elles peuvent être prélevées aisément au sein de la pulpe de 3^e molaire permanente, de la pulpe résiduelle des dents déciduales ou des dents surnuméraires. D'autre part, leur conservation en laboratoire reste relativement simple (Collart-Dutilleul et coll., 2015 ; Souron, 2013). Ces cellules possèdent aussi des capacités cryobiologiques intéressantes : elles gardent leur viabilité après décongélation et leur capacité de différenciation après une cryopréservation de deux ans dans de l'azote liquide. Elles ont une résistance importante à la sénescence cellulaire (Collart-Dutilleul et coll. 2012).

4.1.3. Les facteurs de croissance

Les DPSCs sont généralement à l'état de quiescence au sein de la pulpe dentaire, mais se mobilisent rapidement suite à une agression (Chalisserry et coll., 2017).

Les facteurs de croissance guident la migration, régulent la prolifération et la différenciation des cellules souches dans leur environnement. Ils jouent un rôle crucial dans la régénération des tissus dentaires.

De puissants régulateurs de la formation osseuse comme TGF- β , BMP-2 et BMP-4 sont des promoteurs du développement odontoblastique. D'autres facteurs de croissance régulent la prolifération et la différenciation des précurseurs des odontoblastes comme les FGF, les IGF, les TNF- α et les IL- β 1 (*Interleukin β 1*) ; tous peuvent également influencer l'activité ostéoblastique (Gronthos et coll., 2000 ; Smith et coll., 2015 ; Diogenes et coll., 2016). Les facteurs de croissance VEGF, FGF-2, NGF (*Nerve Growth Factor*) et HGF (*Hepatocyte Growth Factor*) entrent en jeu dans l'angiogenèse et la ré-innervation (Gorin et coll., 2016 ; Huang et Garcia-Godoy, 2014). Les protéines de la matrice dentinaire (phosphoprotéine, sialoprotéine) participent également au phénomène de régénération pulpaire.

Ainsi, différents phénotype cellulaires peuvent découler des DPSCs comme des odontoblastes, des fibroblastes, des myocytes, des cellules endothéliales, des cellules vasculaires, des cellules neuronales, des cellules immunitaires. Ces

structures sont essentielles à la formation d'un nouveau tissu pulpaire (Gronthos et coll., 2000 ; Potdar et Jethmalani, 2015 ; Diogenes et coll., 2016).

4.1.4. La matrice biologique

La mise en place d'une matrice est indispensable à la mise en œuvre des techniques de régénération. Elle est la réplique tridimensionnelle de la matrice extracellulaire pulpaire, qui assure un support mécanique et biologique aux cellules souches (Altaï et coll., 2017).

Les matériaux utilisés en ingénierie tissulaire sont classés en 2 catégories : les matériaux dérivés de composés naturels (tels que le chitosane, l'élastine ou le collagène) et les matériaux synthétiques (biocéramique, hydrogel) (Amrollahi et coll., 2016 ; Diogenes et coll., 2016). L'application des matériaux naturels étant limitée, les polymères synthétiques biodégradables, comme l'acide polylactique, l'acide polyglycolique et l'acide poly(lactide-co-glycolide), sont largement employés dans les recherches d'ingénierie médicale (Amrollahi et coll., 2016 ; Smith et coll., 2015). En effet, une grande variété de structure biodégradable nanométrique, avec des tailles, des formes et des compositions chimiques spécifiques, peut être utilisée pour créer des micro-environnements adaptés au besoin régénératif. Les nanomatériaux peuvent être utilisés seuls ou agrémentés de facteurs de croissance et de cellules souches afin de stimuler la capacité régénératrice du tissu pulpaire (Orsini et coll., 2018).

Les matrices biodégradables, une fois transplantées, peuvent agir comme des niches temporaires qui contrôlent la survie, la migration et la différenciation des cellules souches (Orsini et coll., 2018). Elles doivent être le support de l'angiogenèse et de la vascularisation, élément essentiel au succès de la régénération (Huang et coll., 2018 ; Diogenes, 2016).

Ces matériaux sont modifiables, biocompatibles et peuvent prendre la forme de la matrice extracellulaire naturelle de la pulpe. Les matrices biomimétiques, telles que l'hydrogel, sont intéressantes pour l'endodontie. Elles sont facilement injectables dans l'espace canalaire et peuvent être modifiées pour délivrer des agents chimiotactiques et angiogéniques, permettant de conduire la migration cellulaire et l'angiogenèse (Diogenes et coll., 2016 ; Khayat et coll., 2017). Dans le cas de

l'endodontie régénérative, les nanomatériaux employés doivent délivrer des molécules antibactériennes et anti-inflammatoires. Ils sont ainsi combinés à des composés anti-inflammatoires afin de permettre la régénération de la pulpe, tout en la préservant de l'inflammation (Orsini et coll., 2018).

Les outils modernes de la nanotechnologie permettent d'évaluer l'efficacité et la réussite de nombreuses thérapies à base de cellules souches. Ils évaluent la migration, l'évolution et la régénération des cellules souches *in vivo*, à l'aide par exemple de nanoparticules magnétiques ou fluorescentes. Cette connaissance permet de configurer des matrices adaptées aux cellules souches, en fonction de leur micro-environnement (Orsini et coll., 2018 ; Nakashima et coll., 2017 ; Souron, 2014 ; Jimenez-Rojo et coll., 2013).

Les scientifiques explorent des techniques toujours plus innovantes. Ainsi, de nouveaux biomatériaux renforcés en éléments bio-actifs (agents antibactériens ou angiogéniques) ont fait récemment leur apparition (Diogenes et coll., 2016 ; Albuquerque et coll., 2014). Par exemple, une matrice type hydrogel est en cours de développement par une équipe française, associant la fibrine et le chitosane ; ce dernier étant connu pour ses propriétés biologiques et antibactériennes (Farges, Congrès de l'ADF, 2018).

4.2. L'isolement et la conservation des cellules souches pulpaires

4.2.1. La collection des dents candidates aux prélèvements

Des cellules souches différentes peuvent être utilisées afin de conduire à la régénération à la fois de la dentine et de la pulpe (Bakhtiar et coll., 2018).

Généralement, les cellules sont prélevées dans la pulpe de dents saines dont l'indication d'avulsion a été posée selon des critères médicaux ; il peut s'agir de dents lactéales, des dents de sagesse sous muqueuse, des dents surnuméraires ou des dents avec une atteinte parodontale (Collart-Dutilleul et coll., 2012 ; Nakashima, 2017 ; Cuisinier, 2016 ; Perry et coll., 2018). L'âge préférentiel de prélèvement est à l'adolescence ; le volume pulpaire est satisfaisant et le potentiel régénératif est optimal. Au sein de la pulpe dentaire, les cellules DPSCs s'accumulent

principalement dans la région péri-vasculaire et la couche cellulaire de Höhl adjacente à la palissade odontoblastique (Diogenes et coll., 2016).

Avant l'intervention, la phase pré-opératoire coordonne la programmation de l'avulsion, la signature du consentement éclairé et du contrat de cryopréservation cellulaire ainsi que la réalisation de tests sérologiques de détection de maladies infectieuses transmissibles (Collart-Dutilleul et coll., 2012).

Tout en respectant les mesures d'asepsie et de désinfection préopératoire (application de Chlorhexidine 0,3-0,5%), les dents sélectionnées sont extraites de façon atraumatique sous anesthésie locale ou générale. Le temps de pouvoir les exploiter, les dents extraites sont placées dans un compartiment aux normes GMP (*Good Manufacturing Practices*) dont la température est contrôlée (de 0 à 10°C, préférentiellement 4°C). Les dites dents sont alors conservées au sein d'une solution de transport spécifique type MesenCult™ MSC basal medium ou une solution tampon de phosphate salin PBS (*Phosphate Buffered Saline*) (Perry et coll., 2008 ; Nakashima, 2017), empêchant la nécrose et la déshydratation tissulaire (Pilbauerová et Suchánek, 2018). Gronthos et coll. (2011) préconisent l'ajout d'antibiotiques (Pénicilline/Streptomycine) dans la solution de transport.

Les dents extraites sont transportées jusqu'aux laboratoires de biobanques spécialisées dans les cellules souches dentaires (comme l'Institut Clinident Biopharma Swiss GmbH en Suisse). Ces laboratoires vont préparer, isoler et conserver les cellules souches de la pulpe dentaire. Malheureusement, ils n'en existent pas en France, du fait des réglementations en vigueur.

4.2.2. L'isolement et la conservation des cellules pulpaire

Les dents collectées suivent un protocole de stérilisation strict afin d'éviter toutes contaminations bactériennes lors du prélèvement des cellules.

Les dents sont immergées dans plusieurs bains consécutifs. Elles subissent d'abord plusieurs rinçages dans une solution tampon PBS. Ceux-ci sont suivis par une immersion de 2 minutes dans une solution de povidone iodée à 1% type IsoBetadine® et une immersion d'1 minute dans une solution de thiosulfate de sodium à 0,1%. Le protocole se termine par un rinçage dans une solution PBS stérile (Hendijani, 2017 ; Perry et coll., 2008).

Nakashima et coll. (2017) préconisent l'utilisation d'un isolateur à vapeur de peroxyde d'oxygène (H₂O₂) permettant une décontamination (Isolator, Panasonic Healthcar Co. Ltd, Tokyo, Japan), tout au long de l'isolation et de la culture cellulaire.

La dent est ensuite sectionnée le long de la jonction amélo-cémentaire, sans endommager la pulpe à l'aide d'une fraise diamantée fissure stérile (Hendijani, 2017 ; Lax-Comerro, 2014 ; Gronthos et coll., 2011). La pulpe est récupérée en utilisant des curettes parodontales et des limes endodontiques.

Les cellules souches dentaires sont ensuite isolées. Le laps de temps maximum pour isoler les cellules souches est de 120 heures (5 jours) après l'extraction de la dent (Collart-Dutilleul et coll., 2012 ; Pilbauerová et Suchánek, 2018). Deux techniques d'isolations sont principalement employées : la méthode mécanique (dite « de l'explant ») et la méthode enzymatique ; les deux techniques sont parfois associées pour intensifier la dissociation cellulaire (Karamzadeh et coll., 2012 ; Ferrúa et coll., 2017).

4.2.2.1. La méthode enzymatique

Initiée par Gronthos (2000), cette technique consiste à extraire les cellules DPSCs de la pulpe dentaire par l'utilisation d'enzymes, telles que les collagénases, les dispases, les trypsines les thermolysines et les ADNases, afin de dissocier les cellules les unes des autres ainsi que de les désolidariser de la matrice extracellulaire (Ferrúa et coll., 2017).

Plus précisément, la pulpe, coupée en fragments, est premièrement lavée dans 5ml d'une solution gelée HFF (*Human Foreskin Fibroblast*) et centrifugée à 400g (g étant la force centrifuge) pendant 10 minutes. Elle est ensuite immergée dans une solution enzymatique (composée généralement de collagénase de type I à 3.0 mg/ml et de dispase à 4.0 mg/ml) pendant 1 heure à 37°C (Gronthos et coll., 2011 ; lezzi et coll., 2018). La solution est mélangée toutes les 15 minutes pour faciliter la désagrégation du tissu (Gronthos et coll., 2011).

La collagénase de type I est l'enzyme la plus utilisée, seule ou en association avec la dispase ; ces enzymes protéolytiques sont le plus communément connues pour leur capacité à dégrader le collagène de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs tels que la pulpe (Ferrúa et coll., 2017).

La solution est rincée 2 fois au HFF et passée en centrifugeuse pendant 10 minutes. Ainsi, est obtenue une suspension de cellules hétérogènes singularisées. Suite à la désagrégation enzymatique, la solution est filtrée à l'aide d'un filtre cellulaire type Falcon®, ce qui permet de supprimer les congglomérats cellulaires. Le diamètre des pores du filtre cellulaire est choisi en fonction du type cellulaire à identifier. Généralement, il est de 70 µm (Ferrúa et coll., 2017 ; lezzi et coll., 2018 ; Gronthos et coll., 2011 ; Nait Lechguer 2010). La suspension de cellules individualisées est ensuite mise en culture.

On notera que ce protocole peut engendrer des dommages et induire la mort des cellules s'il n'est pas parfaitement respecté (Ferrúa et coll., 2017).

4.2.2.2. La méthode de l'explant

Comme la méthode enzymatique, la technique de l'explant est capable d'isoler les cellules destinées à être différenciées en de multiples lignées cellulaires. Elle repose sur l'excroissance des cellules provenant de petits fragments tissulaires.

La pulpe est découpée en explants de taille variant de 0,5 à 2 mm³ puis incubée dans une solution de trypsine à 37°C pendant 5 minutes, afin de séparer les cellules les unes des autres et de les dissocier de leur support. Le tissu pulpaire « trypsinisé » est mis en culture dans des boites de Pétri (Hamayounfar et coll., 2016 ; Lax-Comerro, 2014).

Cette technique est plus rentable que la technique enzymatique. Pourtant, elle n'est utilisée que dans 1 cas sur 10 du fait du temps nécessaire pour mener à bien le protocole. En effet, les cellules ont besoin d'une à deux semaines pour migrer (Ferrúa et coll., 2017).

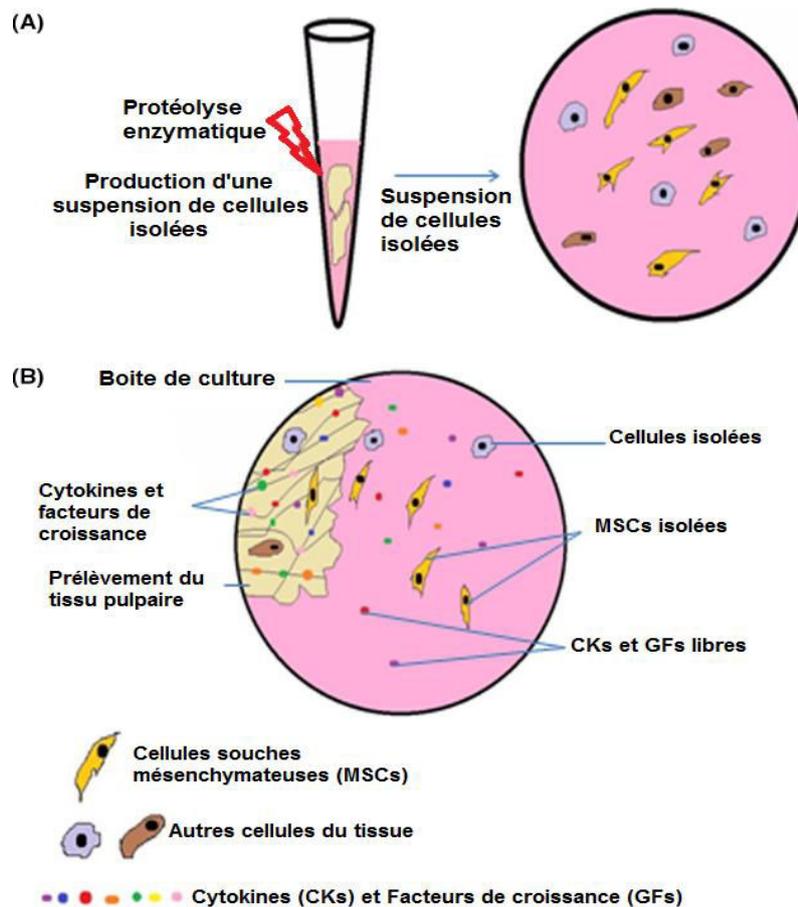


Figure 21 : Schéma de l'isolation des cellules souches par la méthode enzymatique (A) et mécanique (B) (Source : Hendijani, 2017)

De nombreuses études ont été menées pour comparer les deux méthodes. Il semblerait que la méthode de l'explant soit plus avantageuse, même si les cellules souches isolées ont la même capacité de différenciation, d'immunosuppression et d'adhésion pour les 2 techniques. La méthode mécanique exclut toute utilisation d'enzyme protéolytique pouvant induire un stress cellulaire et des dommages sur les cellules ; elle permet d'identifier des populations de cellules plus homogènes. Elle est moins coûteuse mais plus chronophage (Hendijani, 2017).

4.2.3. La potentialisation des cellules souches pulpaire

Suite à l'isolement des cellules pulpaire, on retrouve approximativement $1-2 \times 10^5$ cellules dans la pulpe d'une 3^e molaire permanente (Gronthos et coll., 2011).

4.2.3.1. La purification des cellules souches pulpaire

L'utilisation d'un champ magnétique et de l'immunomarquage permet de trier les cellules souches pulpaire des autres types cellulaires.

Avant l'immunomarquage, les cellules de la pulpe sont remises en suspension dans une solution tampon et incubées à froid pendant 30 minutes afin de réduire la possibilité de liaison entre les récepteurs membranaires (Fc) et les anticorps (Gronthos et coll., 2011).

Les cellules sont ensuite incubées à nouveau pendant 1h au froid avec des anticorps primaires réactifs aux cellules souches pulpaire, comme les anticorps spécifiques à STRO-1, STRO-4 ou CD146. Les cellules marquées sont rincées à deux reprises avec une solution tampon de phosphate salin PBS et du BSA 1% (*Bovin Serum Albumin*). Elles sont ensuite mises en contact avec des anticorps IgG ou IgM associés à des particules magnétiques pendant 40 minutes dans un agitateur rotatif à 4°C. Les cellules associées aux particules sont extraites à l'aide d'un concentrateur à particule magnétique (type MPC-1), selon le protocole du fabricant.

Enfin, les cellules positives aux marqueurs STRO-1, STRO-4 ou CD146 sont mises en culture dans un milieu de croissance pour générer des cultures primaires (Gronthos et coll., 2011).

4.2.3.2. La culture des cellules souches

Après la dissociation du tissu pulpaire, les cellules souches pulpaire primaires sont mises en sous culture. Rincée une fois à l'HBSS (*Hank's Balanced Salt Fibroblast*) et libérée par digestion enzymatique (trypsine/EDTA), la suspension de cellules souches individualisées est remise en culture dans des boîtes de Pétri ou des puits de culture contenant un milieu DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, Gibco) enrichi en antibiotique, en antifongique (souvent une association de pénicilline, de streptomycine et d'amphotéricine) et en sérum foetal bovin (il réduit la niveau d'anticorps).

La boîte ou les puits de culture sont placés au sein d'un incubateur à 5% de CO₂ sous 37°C avec une humidité supérieure à 90%. Le DMEM est changé tous les

3 jours (soit 2 fois par semaine). Les cellules sont gardées en culture une dizaine de jours (Hamayounfar et coll., 2016 ; Lax-Comerro, 2014 ; Gronthos et coll., 2000).

4.2.3.3. La cryopréservation des cellules souches

Les cellules en culture sont détachées par digestion enzymatique et par centrifugation. Les cellules souches individualisées sont ensuite placées dans des tubes de conservation contenant un medium de cryopréservation (sérum fœtal bovin) couplé à un agent cryoprotecteur (glycérol, dimethylsulfoxyde ou dextran). Chaque tube est identifié par un numéro propre (Malekfar et coll., 2016 ; Pilbauerová et Suchánek, 2018).

Ils sont amenés progressivement à une température finale inférieure à -130°C : la température décroît à 4°C au bout d'1h, à -20°C au bout de 2h, à -80°C durant la nuit et -130°C au bout de 2 semaines (Pilbauerová et Suchánek, 2018 ; Davies et coll., 2014).

Cette méthode montre une meilleure viabilité des cellules après leur décongélation par rapport à une congélation rapide. Le but est de minimiser les dommages sur les cellules souches, en évitant leur déshydratation et la formation intracellulaire de cristaux de glace. Les cellules souches peuvent être stockées ainsi pendant des dizaines d'années (Pilbauerová et Suchánek, 2018).

4.3. Applications cliniques des cellules souches pulpaires

Les cellules souches transplantées pourraient se différencier et donner des cellules de lignées très variées ; des fibroblastes, des cellules nerveuses, des cellules endothéliales et des odontoblastes qui forment ensemble un tissu conjonctif nouvellement formé (Bakhtiar et coll., 2018). La pulpe peut en être un exemple. La possibilité de régénérer le complexe dentino-pulpaire en endodontie est devenue une réalité pour certains patients (Nakashima, 2017).

Pourtant, la greffe de cellules souches présente des risques non négligeables : le rejet du greffon par le système immunitaire de l'hôte, le développement de cellules cancéreuses et la transmission d'agents infectieux. Afin

d'éviter une attaque du système de défense immunitaire du patient, l'autogreffe est privilégiée (Huang et Garcia-Godoy, 2014).

Dans le cadre des expériences de régénération dentino-pulpaire, la greffe de cellules est autogène; la dent extraite et la dent candidate à la régénération appartiennent au même patient. De plus, le processus d'isolement des cellules prévoit le contrôle de la différenciation et de la multiplication cellulaire. Cela permet d'éviter tout risque de formation maligne (Fleurantin, 2015).

Nous traiterons les deux techniques de régénération endodontique décrites à ce jour dans la littérature : la synthèse *a novo* de la pulpe et la régénération partielle de la pulpe, dans le cas de dents dont l'édification radiculaire est achevée (Huang, 2009).

4.3.1. Prérequis

4.3.1.1. Le consentement libre et éclairé du patient (donneur/receveur)

Dans un premier temps, le patient doit signer un consentement éclairé, présentant les différents traitements proposés, leur utilité, les risques potentiels, les traitements alternatifs et les conséquences en cas de refus de soins (Art L.1110-2, Loi Kouchner du 4 mars 2002, Code de la Santé Publique).

Le patient doit disposer de toutes les informations nécessaires à la compréhension de sa situation médicale et des thérapeutiques proposées, pour donner son consentement.

Pour les mineurs ou les personnes majeures sous tutelle, l'information doit être donnée aux titulaires de l'autorité parentale ou aux tuteurs légaux, sauf si les personnes concernées sont en mesure de comprendre eux-mêmes l'information et donc de participer à la prise de décision (Association AACAC).

Concernant les expériences animales, les réglementations sont strictes ; tout projet doit faire l'objet d'une évaluation éthique favorable délivrée par un comité d'éthique agréé et doit obtenir une autorisation du ministère de la recherche (Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche GIRCOR).

4.3.1.2. La désinfection du site de la greffe

La désinfection est un prérequis indispensable dans les traitements régénératifs en endodontie. Le protocole doit être biocompatible avec les cellules de l'hôte. Malheureusement, les agents de désinfection altèrent les cellules souches et leur potentiel de différenciation et modifient la biodisponibilité des facteurs de croissance endogènes.

Le protocole de désinfection combinant l'hypochlorite de sodium et l'hydroxyde de calcium se montre incomplet (Yang et coll., 2016). Récemment, la médication intracanalair par antibiotiques, l'irrigation par pression apicale négative, l'irrigation ultrasonique et le laser ont été introduits pour désinfecter efficacement les canaux radiculaires (Yang et coll., 2016).

Des efforts considérables ont été réalisés dans le but de réduire l'impact des produits désinfectants sur les cellules tout en garantissant une désinfection irréprochable, illustrés par l'utilisation de pâtes antibiotiques métronidazole/ciprofloxacine (Diogenes et Hargreaves, 2017 ; Montero-Miralles, 2018).

4.3.2. Transplantation d'une pulpe équivalente (*pulp-like tissue*)

4.3.2.1. Le principe

Lorsque la totalité du tissu pulpaire est perdue, la synthèse d'une pulpe *a novo* est nécessaire (Huang, 2009). La novo-synthèse consiste en la régénération de la totalité du tissu pulpaire dans l'espace canalaire préalablement désinfecté (Mangione et coll., 2017).

4.3.2.2. Le choix du patient

Suite à un examen clinique et radiographique approfondi, la dent est validée pour tenter une régénération dentino-pulpaire. La dent doit être en pulpite chronique, irréversible ou nécrosée et la racine complètement développée avec un apex fermé. Des dents monoradiculées et pluriradiculées peuvent être choisies. La configuration radiculaire doit correspondre à une type I ou V de Vertucci ; les types II à IV de Vertucci (plus complexes), les canaux calcifiées ou les dents préalablement traitées

sont exclues (Khayat et coll., 2017). Le traitement est privilégié chez les patients jeunes, de 15 à 30 ans (Huang, 2009 ; Qingan et Zhou, 2018).

Les personnes présentant des infections virales, bactériennes, fongiques ou des maladies cardio-vasculaire, du diabète, de l'ostéoporose, des allergies ou encore des maladies mentales sont exclues pour des questions de risques infectieux et d'observance (Khayat et coll., 2017).

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

Ce protocole est décrit par Nakashima et coll. (2017). Lors d'une expérience pilote, ils ont étudié 5 patients présentant une régénération complète de la pulpe après transplantation de cellules souches pulpaire.

- Le débridement canalaire

Après avoir veillé à remplir les conditions pré-requises, une biopulpectomie est réalisée sur la dent affectée sous anesthésie locale. La carie est retirée, une reconstruction pré-endodontique peut être réalisée si nécessaire. Un champ opératoire est mis en place. Le parage canalaire est effectué jusqu'à la jonction cémento-dentinaire ou 0,5 mm sous la jonction. Le diamètre apical est élargi entre 0,45mm et 0,55mm. La longueur de travail est déterminée à l'aide d'une lime K 25.

Le système canalaire est irrigué alternativement avec 3 ml d'hypochlorite de sodium (NaCl) à 6% et de l'eau oxygénée à 3%, et ensuite avec 5ml de solution saline. Les ultrasons et le laser peuvent également être utilisés pour la décontamination intracanaire (Yang et coll., 2016). Enfin, le système est séché à l'aide de pointes de papier stérile.

Une pointe de papier imbibée avec de la minocycline (10mg/ml, type Minomycin IVD® Pfizer) ou de la levofloxacine à 0,5% (Cravit) est placée au sein du système canalaire afin d'en assurer la décontamination. La dent est temporairement obturée de manière étanche pour une durée d'au moins 1 semaine (Nakashima et coll., 2017 ; Yang et coll., 2016).

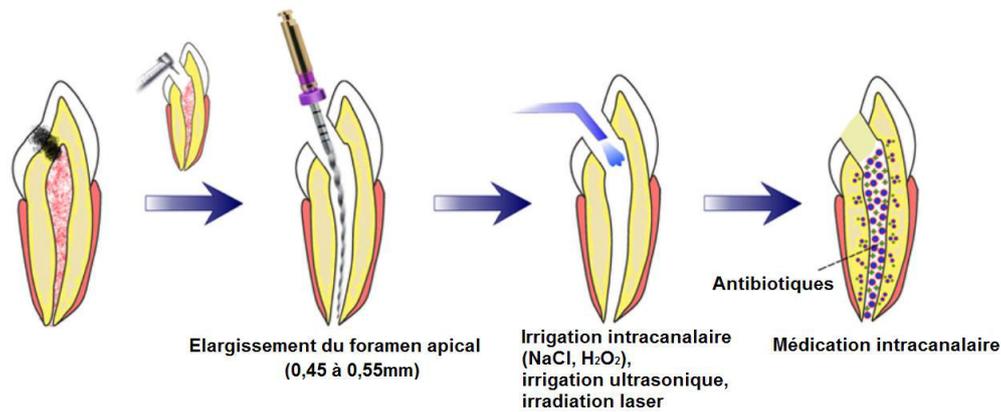


Figure 22 : La mise en condition intracanaulaire en vue d'un traitement par régénération pulpaire (élargissement apical, désinfection intracanaulaire, médication antibiotique intracanaulaire) (Source : Yang et coll., 2016)

- La transplantation intracanaulaire des cellules souches

Durant la visite finale de transplantation, le silence clinique de la dent est obligatoire. Un examen clinique est réalisé pour confirmer l'absence de sensibilité à la percussion. Si des douleurs persistent, la procédure précédente de désinfection canalaire est répétée (Nakashima et coll., 2017).

Après la mise en place du champ opératoire autour de la dent, le système canalaire est irrigué avec 3ml d'hypochlorite de sodium (6%), 3ml d'eau oxygéné (3%) et 5 ml de solution saline. Puis 2 ml de solution EDTA (15-17%) sont injectés et laissés 2 minutes au sein du système canalaire, avant d'être rincés avec 5 ml de solution saline. Le système canalaire est ensuite séché précautionneusement à l'aide de pointes de papier stériles, en veillant à ne pas induire de saignement.

Le produit de cellules souches autogènes cryoconservées (5×10^5) est décongelé et mis en suspension avec 150 mg de G-CSF (*Granulocyte – Colony Stimulating Factor*, Neutrogin) dans une matrice atelocollagénique, approuvée pour l'usage humain *in vitro* (Atelocollagen Implant 1%) (Iohara et coll., 2013). Le mélange est injecté dans le canal radiculaire à l'aide d'une micro-canule à injection contrôlée (Ø26G) en faisant attention de ne pas injecter de bulles d'air. Une éponge de gélatine stérile (ex : Spongel®) est ensuite placée sans pression au niveau de l'entrée canalaire.

Une couche de ciment verre ionomère (par exemple du GC Fuji IX EXTRA®) ou de MTA recouvert d'une couche de résine composite (type Clearfil DC core automix®) viennent protéger l'éponge et restaurer la dent afin d'obtenir une étanchéité coronaire (Nakashima et coll., 2017).



*Figure 23 : Régénération endodontique par transplantation et migration cellulaire
(Source : Yang et coll., 2016)*

4.3.2.4. L'évaluation du succès de la transplantation

Le patient est suivi à 1, 2, 4, 12, 24/28/32 semaines après la transplantation. L'examen clinique vérifie l'absence de douleurs postopératoires (sensibilité ou douleurs à la percussion). L'examen radiographique doit démontrer l'absence de réaction péri-apicale ou la réduction de LIPOE initialement présente.

En cas de résultat positif, on constate la néovascularisation et la néoneurogenèse du tissu implanté. Des cellules de type odontoblastique nouvellement différenciées sont présentes le long de la paroi dentinaire de l'espace

pulpaire. On remarque également la formation de dentine de réparation (Chaussain, 2014). L'efficacité de l'essai est démontrée par un test de sensibilité pulpaire électrique. L'absence de réponse dans les jours suivant la transplantation se transforme en réponse positive au bout de quelques semaines, synonyme d'une ré-innervation intracanalaires et ce, même lorsqu'il s'agit d'une dent présentant une LIPOE au moment de la transplantation (Nakashima et coll., 2017).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est également utilisée pour contrôler la présence d'un tissu pulpaire nouvellement formé (Chaussain, 2014). L'intensité du signal du canal radiculaire est comparée pour une dent saine et une dent affectée. Six mois après la transplantation, l'intensité du signal de la dent transplantée est similaire à celle d'une dent normale, saine, suggérant la présence d'un tissu pulpaire régénéré (Nakashima et coll., 2017).

La radiographie conventionnelle (rétro-alvéolaire et cone-beam) contrôle l'oblitération de la portion apicale élargie et la formation d'un tissu minéralisé le long du canal dentaire, correspondant à de la dentine nouvellement formée (Nakashima et coll., 2017 ; Huang et Garcia-Godoy, 2014).

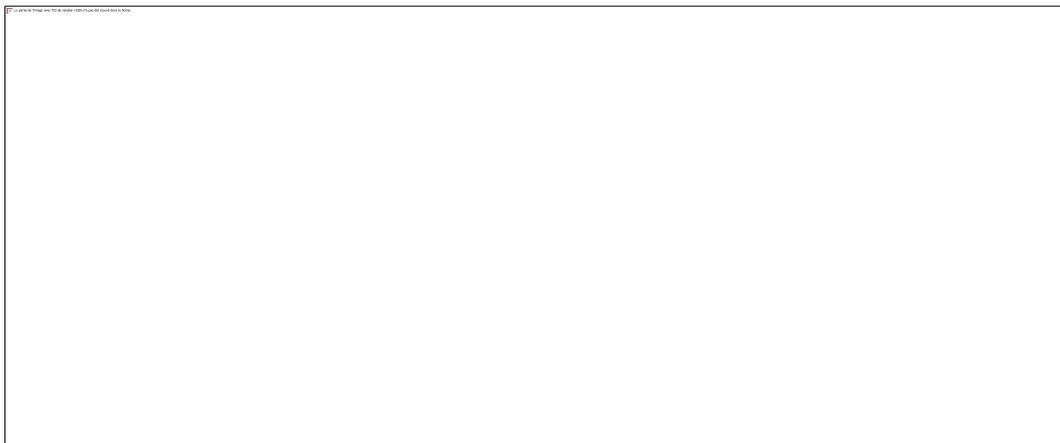


Figure 24 : Radiographie d'une prémolaire ayant subie une transplantation pulpaire (les flèches indiquant la néoformation dentinaire) (Source : Nakashima et coll., 2017)

L'ensemble de ces signes démontre l'utilité et la réussite des produits à base de cellules souches dentaires dans les traitements de régénération pulpaire *a novo*. Des résultats similaires ont été démontrés par Xuan et coll. (2018) concernant des dents nécrosées, avec l'utilisation des cellules SHED (Sui et coll., 2018).

Cette technique récente montre les avancées considérables de la régénération appliquée à l'endodontie chez l'Homme. Le succès des 5 cas de cette expérience prouve que l'espoir des scientifiques à recréer une pulpe vivante et fonctionnelle dans une dent humaine dépulpée n'est pas vain. De nombreuses expérimentations fructueuses ont été conduites auparavant chez les murins (Souron, 2014 ; Khayat et coll., 2017), les chiens (Iohara et coll., 2013) ou plus récemment chez le porcelet (Zhu et coll., 2018) confirmant la recevabilité du traitement. La biopulpectomie, comme nous la connaissons aujourd'hui, pourrait laisser sa place, dans un avenir relativement proche, à cette nouvelle approche plus bénéfique pour le patient.

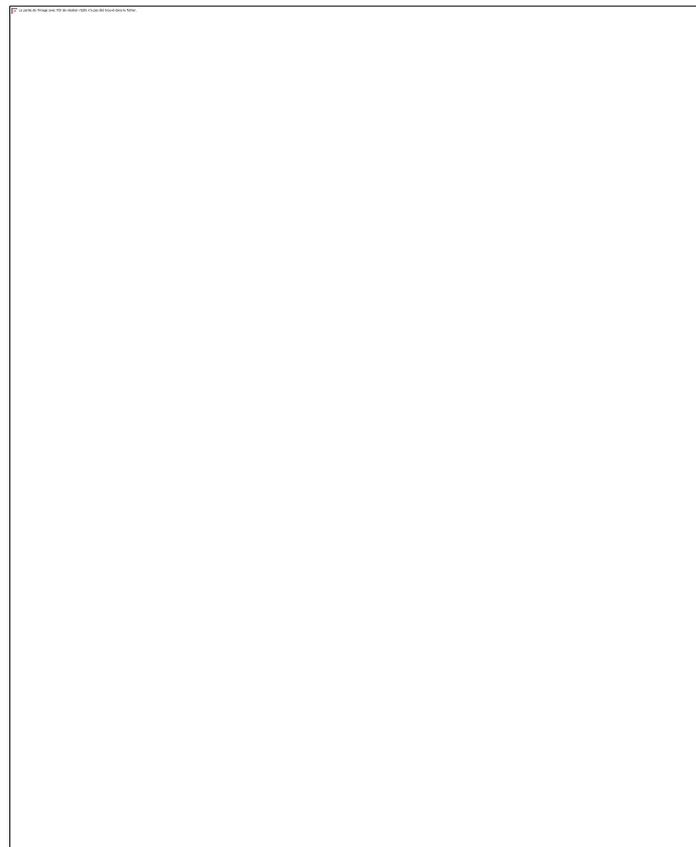


Figure 25 : Analyse histologique de la pulpe équivalente nouvellement formée dans la canine d'un chien. Coloration à l'hématoxyline-éosine (Source : Iohara et coll., 2016)

A) Dent à J+1 après la transplantation avec matrice collagénique uniquement.

(B) Dent à J+90 après transplantation avec matrice collagénique uniquement. Les flèches indiquent l'absence de tissu.

(C et D) Dent à J+90 après transplantation avec DPSCs, G-CSF et matrice collagénique.

(E et F) J+18 après transplantation avec DPSCs, G-CSF et matrice collagénique.

(G et H) Tissu pulpaire normal.

4.3.3. La régénération pulpaire partielle par cellules souches

Aucune application sur dents humaines n'a pour l'instant été répertoriée dans la littérature scientifique pour ce 2^e type de régénération (Sui et coll., 2018). La régénération partielle pulpaire a été menée à bien chez les rats (Souron, 2014 ; Ito et coll., 2017) ou chez le chien (Iohara et coll., 2009). Avant son application aux humains, de nombreuses études doivent être conduites sur différentes espèces animales, dans des conditions cliniques semblables à une application clinique humaine *in vivo* (Nakashima et coll., 2018).

Le chien et le porcelet, carnivores comme l'homme, possèdent de nombreuses similitudes. Ils sont donc souvent choisis pour réaliser les expériences de régénération dentino-pulpaire (Mangione et coll., 2017). Nous allons étudier le protocole de régénération appliqué chez l'animal.

4.3.3.1. Le principe de la régénération partielle

Cette technique de régénération dentino-pulpaire repose sur le fait que l'infection et l'inflammation pulpaire sont compartimentées jusqu'à la nécrose complète du tissu pulpaire. Avant que la pulpe se nécrose totalement, la dent se trouve en état de pulpite irréversible ou chronique. Le tissu pulpaire sain résiduel est préservé et désinfecté afin d'aider à la régénération de la portion tissulaire perdue (Huang, 2009).

Dans une dent mature, l'apex est fermé et la vascularisation est restreinte. Le tissu vivant vascularisé conservé est essentiel au succès de la revascularisation, de l'intégration du tissu pulpaire inséré au sein de l'espace caméral vacant et de la génération d'une nouvelle dentine (Huang, 2009).

4.3.3.2. Le protocole appliqué aux murins

Avant de commencer les expériences, le protocole doit être approuvé par le comité d'éthique et réalisé selon les règles de bienséances et d'éthique envers les animaux.

Après anesthésie, un détartrage est réalisé et les muqueuses sont désinfectées à l'eau oxygénée (3%). La face occlusale des molaires concernées par

l'expérience est désinfectée avec du NaCl 2,5%. Le champ opératoire est mis en place autour de la dent expérimentale.

Une pulpotomie est réalisée à l'aide d'une fraise diamantée stérile à haute vitesse. Le parenchyme pulpaire exposé est irrigué avec du NaCl à 1,5% suivi d'EDTA à 15% afin de nettoyer la cavité de ses débris dentinaires et amélaire. Après la désinfection du tissu pulpaire, ce dernier est amputé dans sa partie camérale. L'hémostase est obtenue par compression avec une boulette de coton stérile (Souron et coll., 2014).

Simultanément, la solution collagène/DPSC est préparée puis aspirée dans une seringue d'1ml. Un volume de 100 µl de la solution est déposé au contact du tissu pulpaire vital, afin de combler le volume pulpaire caméral supprimé.

La cavité occlusale est ensuite refermée avec un ciment à base de silicate, type Biodentine® ou MTA et recouvert de résine composite fluide photopolymérisable (Souron et coll., 2014 ; Mangione et coll., 2017 ; Sueyama et coll., 2017).

4.3.3.3. Le devenir des cellules implantées

Le devenir des cellules souches implantées est un point crucial dans les thérapeutiques de régénération cellulaire.

L'immunohistochimie révèle la présence de nouveaux fibroblastes au sein de la matriceensemencée de cellules souches, indiquant une activité proliférative des cellules. Elle permet de mettre en évidence une néoangiogenèse et une neurogenèse au niveau du tissu pulpaire équivalent implanté (Souron, 2014)

L'imagerie nucléaire et l'IRM sont des méthodes non invasives, qui ont un intérêt dans l'analyse du greffon pulpaire implanté. Le marquage des cellules par imagerie nucléaire est souvent privilégié (Indium-Oxine) ; le processus n'a pas d'impact sur la viabilité et la capacité de prolifération des cellules de la pulpe *in vitro*. Malheureusement, la radioactivité décroît avec le temps et le suivi ne peut se faire que sur une courte période. L'IRM semble être une issue, moins invasive et plus durable (Souron et coll., 2013).

L'expérience de Mangione et coll. (2017) sur des porcelets s'est montré être un échec en ce qui concerne l'induction de la régénération pulpaire partielle. L'analyse tomographique a révélé la formation d'un pont dentinaire dans la pulpe résiduelle vivante, indépendamment de la présence de cellules dans le greffon. Le pont dentinaire est formé par les *odontoblast-like* présents dans la pulpe résiduelle. On se trouve face à une dentinogenèse de réparation plutôt que face à une régénération pulpaire.

Un projet collaboratif est en cours d'étude en France sur la régénération et la revitalisation complète d'une pulpe dentaire humaine ayant subi une pulpotomie. Ce qui donne un espoir aux thérapies pulpaires régénératives partielles appliquées à l'Homme (Renard et Farges, 2018).

4.1. Les obstacles aux traitements régénératifs

Malgré tous les tests *in vitro* concluants (tests de prolifération des cellules souches, contrôle de la matrice), les expériences ne sont pas probantes.

Mangione et coll. (2017) mettent cet échec sur le compte de la maturité de la dent (apex fermé, volume pulpaire radiculaire réduit, apport sanguin limité) et de l'anatomie de la dent (pluriradiculée). Il estime que la régénération partielle pulpaire ne peut aboutir pour des dents matures pluriradiculées. Les approches de régénération pulpaire par néoangiogenèse ne seraient possibles qu'à partir d'un diamètre apical supérieur à 0,6 mm (Huang et Garcia-Godoy, 2014).

Le coût du protocole de régénération à l'aide de cellules souches est très coûteux. Les structures d'exploitation adaptées aux bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing practice* GMP) sont rares et réservées principalement aux laboratoires pharmaceutiques ou à des organismes nationaux. Le coût peut s'élever à plus de 20 000\$. L'accessibilité aux patients reste restreinte.

De plus, les cellules souches nécessitent une cryopréservation avant la transplantation chez le patient. Leur stockage est pris en charge par des banques de cellules, qui sont encore très rares.

La source des cellules privilégiée est la source autogène, mais les cellules délivrées dans l'organisme sont toutes considérées comme des « médicaments » et donc contrôlées par la « *Food and Drug Administration* » (l'équivalent de l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament aux Etats-Unis). Des contrôles très stricts sont opérés à chaque étape des protocoles de prélèvement et de conservation. La sûreté clinique et la fiabilité des protocoles d'application de régénération pulpaires sont obligatoires (Huang et Garcia-Godoy, 2014). Toutes ces procédures rendent l'application clinique compliquée voire impossible en cabinet dentaire.

CONCLUSION

Les thérapies pulpaire actuelles permettent théoriquement d'aboutir à la réparation du complexe dentino-pulpaire.

Malheureusement, réparation tissulaire n'est pas synonyme de régénération tissulaire, autrement dit, les thérapeutiques pulpo-conservatrices actuelles ne permettent pas de reformer les tissus lésés ou perdus, ni de reconstituer l'intégralité d'un tissu pulpaire nécrosé.

Seule l'ingénierie tissulaire semble nous offrir ces possibilités grâce aux techniques de transplantation autogène de cellules souches. De nombreux essais sur l'homme laissent entrevoir des perspectives particulièrement intéressantes en termes de réparation et régénération structurelles de la dent dépulpée afin de lui rendre toutes ses fonctions. Malheureusement, l'utilisation des cellules souches dans le domaine de l'odontologie reste relativement inaccessible à la population et difficilement applicable en pratique de cabinet dentaire.

Les recherches actuelles nous invitent aussi à nous interroger sur l'avenir : la science sera-t-elle capable, un jour, de doter l'homme diphodont par nature d'une 3^e rangée de dent ?

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adnan S, Ullah R. Top-cited articles in Regenerative Endodontics: a bibliometric analysis. *J Endod.* 2018; 44(11): 1650-1664.
2. Albuquerque MT, Valera MC, Nakashima M, Nör JE, Bottino MC. Tissue-engineering-based strategies for regenerative endodontics. *J Dent Res.* 2014; 93(12): 1222-31.
3. Alliot-Licht B, Bluteau G, Lopez-Cazaux S, Vinatier C, Guicheux J. Cellules progénitrices pulpaire et réparation dentinaire. *Les cahiers de l'ADF.* 2006 ; (20-21) : 43-49.
4. Altaii M, Richards L, Rossi-Fedele G. Histological assessment of regenerative endodontic treatment in animal studies with different scaffolds: A systematic review. *Dent Traumatol.* 2017; 33(4): 235–244.
5. Amrollahi P, Shah B, Seifi A, Tayebi L. Recent advancements in regenerative dentistry: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016; 69: 1383-90.
6. Armellin E, Bovesecchi G, Coppa P, Pasquantonio G, Cerroni L. LED Curing Lights and Temperature Changes in Different Tooth Sites. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 1894672. doi: 10.1155/2016/1894672.
7. Asgary S, Hassanizadeh R, Torabzadeh H, Eghbal MJ. Treatment Outcomes of 4 Vital Pulp Therapies in Mature Molars. *J Endod.* 2018; 44(4): 529-535.
8. Awawdeh L, Al-Qudah A, Hamouri H, Chakra RJ. Outcomes of Vital Pulp Therapy Using Mineral Trioxide Aggregate or Biodentine: A Prospective Randomized Clinical Trial. *J Endod.* 2018; 44(11): 1603-1609.
9. Bakhtiar H, Mazidi SA, Mohammadi Asl S, Ellini MR, Moshiri A, Nekoofar MH et coll. The role of stem cell therapy in regeneration of dentine-pulp complex: a systematic review. *Prog Biomater.* 2018; 7(4): 249-268.
10. Beer R, Baumann MA, Kielbassa AM. Atlas de poche d'endodontie. Paris : Flammarion, Médecine-Sciences ; 2008. 229 p.

11. Bimstein E, Rotstein I. Cvek pulpotomy - revisited. *Dent Traumatol.* 2016; 32(6): 438–42.
12. Bjørndal L, Reit C, Bruun G, Markvart M, Kjaeldgaard M, Näsman P et coll. Treatment of deep caries lesions in adults: randomized clinical trials comparing stepwise vs. direct complete excavation, and direct pulp capping vs. partial pulpotomy. *Eur J Oral Sci.* 2010; 118(3): 290–297.
13. Bleicher F. Odontoblast physiology. *Exp Cell Res.* 2014; 325(2): 65-71.
14. Bogen G, Kuttler S, Chandler N. Vital Pulp Therapy. Dans: Hargreaves KM, Berman LH. *Cohen's Pathways of the Pulp.* 11^e édition. St Louis, Missouri: Elsevier; 2016. p. 849-871.
15. Brännstrom M, Lind PO. Pulpal Response to Early Dental Caries. *J Dent Res.* 1965; 44(5): 1045-1050.
16. Brizuela C, Ormeño A, Cabrera C, Cabezas R, Silva CI, Ramírez V, et coll. Direct Pulp Capping with Calcium Hydroxide, Mineral Trioxide Aggregate, and Biodentine in Permanent Young Teeth with Caries: A Randomized Clinical Trial. *J Endod.* 2017; 43(11): 1776-1780.
17. Bugnard C. Alternatives à l'endodontie [Thèse d'exercice]. Toulouse : Université Toulouse III - Paul Sabatier. Faculté de Chirurgie Dentaire ; 2013. 72 p.
18. Chalisserry EP, Nam SY, Park SH, Anil S. Therapeutic potential of dental stem cells. *J Tissue Eng.* 2017; 8: 2041731417702531.
doi: 10.1177/2041731417702531.
19. Choi SH, Roulet JF, Heintze SD, Park SH. Influence of Cavity Preparation, Light-curing Units, and Composite Filling on Intrapulpal Temperature Increase in an *In Vitro* Tooth Model. *Operative Dentistry.* 2014; 39(5): 195-205.
20. Choung HW, Lee DS, Lee JH, Shon WJ, Lee JH, Ku Y, et coll. Tertiary Dentin Formation after Indirect Pulp Capping Using Protein CPNE7. *J Dent Res.* 2016; 95(8): 906-12.
21. Collart-Dutilleul PY, Chaubron F, De Vos J, Cuisinier FJ. Allogenic banking of dental pulp stem cells for innovative therapeutics. *World J Stem Cells.* 2015; 7(7): 1010-1021.

22. Collart-Dutilleul PY, Thonat C, Jacquemart P, Cuisinier FJ, Levallois B, Chaubron F. Les cellules souches de la pulpe dentaire : caractéristiques, cryopréservation et potentialités thérapeutiques. *Orthod Fr.* 2012 ; 83 : 209–216
23. Cooper PR, Chicca IJ, Holder MJ, Milward MR. Inflammation and Regeneration in the Dentin-pulp Complex: Net Gain or Net Loss?. *J Endod.* 2017; 43(9S): S87-S94.
24. Corgié J. Préservation de la vitalité pulpaire dans le cadre d'une atteinte carieuse profonde : concepts actuels [Thèse d'exercice]. Lyon : Université Claude Bernard-Lyon I. Faculté d'Odontologie ; 2014. 55 p.
25. Correa-Afonso AM, Palma-Dibb RG. Thermal Effects Caused by Different Methods of Cavity Preparation. *J Oral Laser Appl.* 2007; 7(2): 115–121.
26. Cuisinier R. L'utilisation des cellules souches dentaires : une avancée médicale à fort potentiel ? [Thèse d'exercice]. Strasbourg : Université de Strasbourg. Faculté de Chirurgie Dentaire ; 2016. 87 p.
27. DaRosa WLO, Piva E, DaSilva AF. Disclosing the physiology of pulp tissue for vital pulphtherapy. *Int Endod J.* 2018; 51(8): 829-846.
28. Davido N, Yasukawa K. Odontologie conservatrice et endodontie, Odontologie Prothétique. Paris : Maloine ; 2016. Préservation de la vitalité pulpaire : objectifs, critères décisionnels et thérapeutiques ; p. 75-78.
29. Davies OG, Smith AJ, Cooper PR, Shelton RM, Scheven BA. The effects of cryopreservation on cells isolated from adipose, bone marrow and dental pulp tissues. *Cryobiology.* 2014; 69(2): 342-7.
30. Decup F, Marczak E, Soenen A, Guerrieri A. L'état "dent dépulpée" Données essentielles. *Real Clin.* 2011 ; 22(1) : 5-13.
31. Delabre J. Incidences dentino-pulpaire en prothèse fixée sur dent vivante. [Thèse d'exercice]. Lille : Université de Lille 2. Faculté de Chirurgie Dentaire ; 2016. 92 p.
32. Diogenes A, Hargreaves KM. Microbial Modulation of Stem Cells and Future Directions in Regenerative Endodontics. *J Endod.* 2017; 43(9S): S95-S101.

33. Diogenes A, Simon S, Law AS. Regenerative Endodontics. Dans: Hargreaves KM, Berman LH. Cohen's Pathways of the Pulp. 11^e édition. St Louis, Missouri: Elsevier; 2016. p. 447-473.
34. El Arrouf N, Sakout M, Abdallaoui F. Protection pulpo-dentinaire et adhésion : évolution des concepts biologiques et implications cliniques en pratique quotidienne. Rev Odont Stomat. 2010 ; (39) : 112-133.
35. Emir F, Ayyildiz S, Sahin C. What is the changing frequency of diamond burs?. J Adv Prosthodont. 2018; 10(2): 93-100.
36. Espinoza CAV, Aguilera JFO, Rizzante FAP, Maenosono RM, Franco EB, Ishikiriyama SK. Preservation in Young Patients of Pulp Vitality and Anatomical-Functional Restoration of the Lost Structure. Compend Contin Educ Dent. 2017; 38(3): 144-170.
37. Etienne O, Toledano C, Paladino F, Serfaty R. Restaurations tout-céramique sur dents vitales : prévenir et traiter les sensibilités postopératoires. Malakoff : Editions CdP ; 2011. 115 p.
38. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et coll. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. Mediators Inflamm. 2015; 2015: 1-16. doi: 10.1155/2015/230251.
39. Ferrand L. Le diagnostic pulpaire: limites et perspectives [Thèse d'exercice]. Nantes : Université de Nantes. Faculté d'Odontologie ; 2016. 87 p.
40. Ferrúa CP, Centeno EGZ, Da Rosa LC, Amaral CCD, Severo RF, Sarkis-Onofre R, et coll. How has dental pulp stem cells isolation been conducted? A scoping review. Braz Oral Res. 2017; 31: e87.
41. Fleurantin J. Ingénierie tissulaire et cellules souches pulpaire [Thèse d'exercice]. Nancy : Université de Lorraine. Faculté d'Odontologie ; 2015. 117 p.
42. Fouad A, Levin LG. Pulpal Reaction to Caries and Dental Procedures. Dans: Hargreaves KM, Berman LH. Cohen's Pathways of the Pulp. 11^e édition. St Louis: Elsevier; 2016. p. 573-594.

43. Fristad I, Berggreen E. Structure and Functions of the Dentin-Pulp Complex. II. Dans: Hargreaves KM, Berman LH. Cohen's Pathways of the Pulp. 11^e édition. St Louis: Elsevier; 2016. p. 532-562.
44. Georgelin M. Limiter les risques d'échecs du traitement endodontique au CHU de Toulouse [Thèse d'exercice]. Clermont-Ferrand : Université Auvergne-Clermont I. Faculté de Chirurgie Dentaire ; 2012. 100 p.
45. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011; 3(1): 711-35.
46. Goldberg M. Histologie du complexe dentinopulpaire. Dans : *EMC Chirurgie orale et maxillo-faciale*. 2008 ; p. 1-34.
47. Gorin C, Rochefort GY, Bascetin R, Ying H, Lesieur J, Sadoine J, et coll. Priming Dental Pulp Stem Cells With Fibroblast Growth Factor-2 Increases Angiogenesis of Implanted Tissue-Engineered Constructs Through Hepatocyte Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Secretion. *Stem Cells Transl Med*. 2016; 5(3): 392-404.
48. Gorin C. Effet de l'hypoxie sur les cellules souches mésenchymateuses de la pulpe dentaire dans un objectif d'ingénierie tissulaire [Thèse de doctorat]. Paris : Université Paris Descartes. Faculté de Chirurgie Dentaire ; 2015. 118 p.
49. Gronthos S, Arthur A, Bartold PM, Shi S. A Method to Isolate and Culture Expand Human Dental Pulp Stem Cells. *Methods Mol Biol*. 2011; 698: 107-21. doi: 10.1007/978-1-60761-999-4_9.
50. 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*. 2000; 97(25): 13625-30.
51. Guyomard M. Le coiffage pulpaire direct : aspects histophysiologiques, facteurs de succès et biomatériaux actuels [Thèse d'exercice]. Brest : Université de Bretagne Occidentale. *Faculté d'Odontologie* ; 2012. 174 p.
52. Har A, Park JC. Dental Stem Cells and their Applications. *Chin J Dent Res*. 2015; 18(4): 207-212.

53. Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod.* 2013; 39(3S): S30-43.
54. Hasan S, Singh K, Salati N. Cracked tooth syndrome: Overview of literature. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015; 5(3): 164-168.
55. Hendijani F. Explant culture: An advantageous method for isolation of mesenchymal stem cells from human tissues. *Cell Prolif.* 2017; 50(2). doi: 10.1111/cpr.12334.
56. Huang CC, Narayanan R, Warshawsky N, Ravindran S. Dual ECM Biomimetic Scaffolds for Dental Pulp Regenerative Application. *Front Physiol.* 2018; 9(1): 495. doi: 10.3389/fphys.2018.00495.
57. Huang G. Pulp and dentin tissue engineering and regeneration: current progress. *Regen Med.* 2009; 4(5): 697-707.
58. Huang GT, Al-Habib M, Gauthier P. Challenges of stem cell-based pulp and dentin regeneration: a clinical perspective. *Endod Topics.* 2013; 28(1): 51-60.
59. Huang GT, Garcia-Godoy F. Missing Concepts in De Novo Pulp Regeneration. *J Dent Res.* 2014; 93(8): 717-24.
60. Iezzi I, Cerqueni G, Licini C, Lucarini G, Mattioli Belmonte M. Dental pulp stem cells senescence and regenerative potential relationship. *J Cell Physiol.* 2018. doi: 10.1002/jcp.27472.
61. Iohara K, Murakami M, Takeuchi N, Osako Y, Ito M, Ishizaka R, et coll. A Novel Combinatorial Therapy With Pulp Stem Cells and Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Total Pulp Regeneration. *Stem Cells Translational Medicine.* 2013; 2(10): 818.
62. Ito T, Kaneko T, Sueyama Y, Kaneko R, Okiji T. Dental pulp tissue engineering of pulpotomized rat molars with bone marrow mesenchymal stem cells. *Odontology.* 2017; 105(4): 392-397.
63. Chazel JC, Esber S, Kouassi M, Pélissier B. Pulpopathies iatrogènes. Étiologies, prévention et traitements. *EMC - Médecine buccale.* 2008 ; 3(1) : 1-12.

64. Jacquot C. Les lésions de la cavité buccale dans les comportements d'automutilisation chez l'adulte [Thèse d'exercice]. Nancy : Université Henri Poincaré. Faculté d'Odontologie ; 2006. 237 p.
65. Janelle A. Description des pratiques professionnelles de la prise en charge de l'effraction pulpaire suite au curetage carieux en Gironde [Thèse d'exercice]. Bordeaux : Université de Bordeaux. Faculté d'Odontologie ; 2016. 126 p.
66. Jimenez-Rojo L, Granchi Z, Woloszyk A, Filatova A, Pagella P, Mitsiadis TA. Regenerative Dentistry: Stem Cells Meet Nanotechnology. Dans: Horizons in Clinical Nanomedicine. Boca Raton, USA: Pan Stanford Publishing; 2013. p. 1-34.
67. Jud C, Schaff F, Zanette I, Wolf J, Fehringer A, Pfeiffer F. Dentinal tubules revealed with X-Ray tensor tomography. *Dental Materials*. 2016; 32(9): 1189-1195.
68. Karamzadeh R, Eslaminejad MB, Aflatoonian R. Isolation, characterization and comparative differentiation of human dental pulp stem cells derived from permanent teeth by using two different methods. *J Vis Exp*. 2012; (69): e4372.
69. Kawashima N, Okiji T. Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016; 56(4): 144-53.
70. Khayat A, Monteiro N, Smith EE, Pagni S, Zhang W, Khademhosseini A, et coll. GelMA-Encapsulated hDPSCs and HUVECs for Dental Pulp Regeneration. *J Dent Res*. 2016; 96(2): 192-199.
71. Kökten T. L'innervation en ingénierie dentaire (partie II) [Thèse de Doctorat]. Strasbourg : Université de Strasbourg. Faculté des Sciences de la Vie et de la Santé ; 2014. 199 p.
72. Langer R, Vacanti J. Advances in tissue engineering. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(1): 8-12.
73. Lasfargues JJ, Colon P, Vanherle G, Lambrechts P. Odontologie conservatrice et restauratrice. Tome 1 : Une approche médicale globale. Paris : Editions CdP ; 2010. 480 p.

74. Lax-Comerro L. Les « cellules souches dentaire » : exemple des cellules souches pulpaire et applications possibles en odontologie [Thèse d'exercice]. Lyon : Université Claude Bernard Lyon I. Faculté d'Odontologie ; 2014. 65 p.
75. Lee Y.-L, Liu J, Clarkson BH, Lin CP, Godovikova Y, Ritchie HH. Dentin-Pulp Complex Responses to Carious Lesions. *Caries Res.* 2006; 40(3): 256-264.
76. Lihua Luo, Yan He, Xiaoyan Wang, Brian Key, Bae Hoon Lee, Huaqiong Li, et coll. Potential Roles of Dental Pulp Stem Cells in Neural Regeneration and Repair. *Stem Cells International.* 2018; 2018: 12-15.
77. Lipiec A. *Cellule stromale mesenchymateuse et thérapie cellulaire en odontologie* [Thèse d'exercice]. Toulouse : Université Toulouse III - Paul Sabatier. Faculté de Chirurgie Dentaire ; 2013. 101 p.
78. Machtou P, Martin D. Evaluation préopératoire de la difficulté en endodontie. *I.D. inf. dent.* 2009 ; 5(1) : 221-227.
79. Malekfar A, Valli KS, Kanafi MM, Bhonde RR. Isolation and characterization of Human Dental Pulp Stem Cells from Cryopreserved Pulp Tissues Obtained from Teeth with Irreversible Pulpitis. *J Endod.* 2016; 42(1): 76-81.
80. Mangione F, EzEldeen M, Bardet C, Lesieur J, Bonneau M, Decup F, et coll. Implanted Dental Pulp Cells Fail to Induce Regeneration in Partial Pulpotomies. *J Dent Res.* 2017; 96(12): 1406-1413.
81. Metzger Z, Berman LH, Tamse A. Cracks and Fracture. Dans: Hargreaves KM, Berman LH. *Cohen's Pathways of the Pulp.* 11^e édition. St Louis: Elsevier; 2016. p. 793-795.
82. Mina M. Strategies for Tracking the Origin and Fate of Odontoblasts and Pulp Cell Progenitors. Dans: Goldberg M. *The Dental Pulp: Biology, Pathology, and Regenerative Therapies.* Heidelberg: Springer; 2014. p. 47-59.
83. Montero-Miralles P, Martin-Gonzalez J, Alonso-Ezpeleta O, Jiménez-Sánchez MC, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *Inter Endo J.* 2018; 51(9): 981-988.

84. Nait Lechguer A. Ingénierie de l'organe dentaire à partir de cellules dissociées : morphogenèse coronaire, vascularisation et innervation [Thèse de doctorat]. Strasbourg : Université de Strasbourg. Faculté de Chirurgie Dentaire ; 2010. 153 p.
85. Nakashima M, Iohara K, Bottino M, Fouad AF, Nör JE, Huang GT. Animal models for stem cell-based pulp regeneration: Foundation for human clinical applications. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018. doi: 10.1089/ten.TEB.2018.0194.
86. Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Ariji Y, et coll. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8(1): 61.
87. Nakashima M, Iohara K. Recent progress in translation from bench to a pilot clinical study on total pulp regeneration. *J Endod.* 2017; 43(9S): S82-S86.
88. Newton CW, Coil JM. Effects of Age and Systemic Health on Endodontics. Dans: Hargreaves KM, Berman LH. *Cohen's Pathways of the Pulp*. 11^e édition. St Louis, Missouri: Elsevier; 2016. p. 918-923.
89. Niang SO, Bane K, Kaboré AD, N'Diaye D, Léye-Benoist F, Faye B. Critères de succès et facteurs d'échec du traitement endodontique initial : revue de la littérature. *Rev. Odontostomatol.* 2015 ; 17(2) : 6-14.
90. Orsini G, Pagella P, Putigano A, Mitsiadis TA. Novel Biological and Technological Platforms for Dental Clinical Use. *Front Physiol.* 2013; 9: 1102. doi: 10.3389/fphys.2018.01102.
91. Paladino F, Toledano C, Serfaty R. Estimer l'état pulpaire. *Real Clin.* 2014 ; 24(4) : 253-264.
92. Pashley D, Walton R, Slavkin H. Histology and physiology of the dental pulp. Dans: Ingle JI, Bakland LK. *Endodontics*. 5e édition. Hamilton: BC Decker; 2002. p. 1020.
93. Perry BC, Zhou D, Wu X, Yang FC, Byers MA, Chu TM, et coll. Collection, cryopreservation, and characterization of human dental pulp-derived mesenchymal stem cells for banking and clinical use. *Tissue Eng Part C Methods.* 2008; 14(2): 149-56.

94. Piette E, Goldberg M. Le dent normale et pathologique. Bruxelles : DeBoeck Université Bruxelles ; 2001. 392 p.
95. Potdar PD, Jethmalani YD. Human dental pulp stem cells: applications in future regenerative medicine. *World J Stem Cells*. 2015; 7(5): 839-51.
96. Qureshi A, Soujanya E, Nandakumar, PratapKumar, Sambashivarao. Recent Advances in Pulp Capping Materials: An Overview. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(1): 316-21
97. Rajasekharan S, Martens LC, Vandenbulcke J, Jacquet W, Bottenberg P, Cauwels RG. Efficacy of three different pulpotomy agents in primary molars: a randomized control trial. *Inter End J*. 2017; 50(3): 215-228.
98. Rombouts C, Giraud T, Jeanneau C, About I. Pulp vascularization during tooth development, regeneration and therapy. *J Dent Res*. 2017; 96(2): 137-144.
99. Shellos RP, Addy M. The interactions between attrition, abrasion and erosion in tooth wear. *Monogr Oral Sci*. 2014; 25: 32-45. doi: 10.1159/000359936.
100. Shojaee N, Adl A, Jafarpur D, Sobhnamayan F. Effect of Different Water-to-Powder Ratios on the Compressive Strength of Calcium-enriched Mixture Cement. *Iran Endod J*. 2018; 13(3): 395-397.
101. Simon S, Machtou P, Pertot W. Réponse pulpaire à l'agression. Dans : *Endodontie*. Paris : Editions CdP ; 2012. p. 70-95.
102. Simon S, Cooper P, Berdal A, Machtou P, Smith AJ. Biologie pulpaire : comprendre pour appliquer au quotidien. *Rev Odont Stomat*. 2008 ; 37(3) : 209-235.
103. Simon S. Régénération en endodontie : régénération ou réparation ?. *I.D. inf. dent*. 2013 ; (43) : 16-19.
104. Simon SR, Berdal A, Cooper P, Lumley P, Tomson P, Smith AJ. Dentin-Pulp Complex Regeneration: from Lab to Clinic. *Adv Dent Res*. 2011; 23(3): 340-5.
105. Smith AJ, Duncan HF, Diogenes A, Simon S, Cooper PR. Exploiting the Bioactive Properties of the Dentin-Pulp Complex in Regenerative Endodontics. *J Endod*. 2016; 42(1): 47-56.

106. Smith AJ, Perry HB. Reactionary dentinogenesis. *Int J Dev Biol.* 1995; 39(1): 273-280.
107. Smith JG, Smith AJ, Shelton RM, Cooper PR. Dental Pulp Cell Behavior in Biomimetic Environments. *J Dent Res.* 2015; 94(11): 1552-9.
108. Solomon R, Faizuddin U, Karunakar P, Deepthi Sarvani G, Sree Soumya S. Coronal Pulpotomy Technique Analysis as an Alternative to Pulpectomy for Preserving the Tooth Vitality, in the Context of Tissue Regeneration: A Correlated Clinical Study across 4 Adult Permanent Molars. *Case Rep Dent.* 2015; 2015: 916060. doi: 10.1155/2015/916060.
109. Song M, Yu B, Kim S, Hayashi M, Smith C, Sohn S, et coll. Clinical and molecular perspectives of reparative dentin formation: Lessons learned from pulp-capping materials and the emerging roles of calcium. *Dent Clin North Am.* 2017; 61(1): 93-110.
110. Souron JB, Petiet A, Decup F, Tran XV, Lesieur J, Poliard A, et coll. Pulp cell tracking by radionuclide imaging for dental tissue engineering. *Tissue Eng Part C Methods.* 2013; 20(3): 188-97.
111. Souron JB. Régénération de la pulpe dentaire par ingénierie tissulaire : mise au point d'une « pulpe équivalente » [Thèse de doctorat]. Paris : Université Paris Descartes. Faculté de Biologie Cellulaire ; 2013. 98 p.
112. Stanko P, Altanerova U, Jakubechova J, Repiska V, Altaner C. Dental Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Exosomes. *Stem Cells Int.* 2018; 2018: 8973613. doi: 10.1155/2018/8973613.
113. Stanley H, Pereira J, Spiegel E, Broom C, Schultz M. The detection and prevalence of reactive and physiologic sclerotic dentin, reparative dentin and dead tracts beneath various types of dental lesions according to tooth surface and age. *J Oral Pathol.* 1983; 12(4): 257-289.
114. Sueyama Y, Kaneko T, Ito T, Kaneko R, Okiji T. Implantation of Endothelial Cells with Mesenchymal Stem Cells Accelerates Dental Pulp Tissue Regeneration/Healing in Pulpotomized Rat Molars. *J Endod.* 2017; 43(6): 943-948.

115. Sui B, Chen C, Kou X, Li B, Xuan K, Shi S, et coll. Pulp Stem Cell–Mediated Functional Pulp Regeneration. *J Dent Res*. 2018; 22034518808754. doi: 10.1177/0022034518808754.
116. Tabarsi B, Parirokh M, Eghbal MJ, Haghdoost AA, Torabzadeh H, Asgary S. A comparative study of dental pulp response to several pulpotomy agents. *Inter End J*. 2010; 43(7): 565–571.
117. Taha N, Abdelkhalder S. Outcome of full pulpotomy using Biodentine in adult patients with symptoms indicative of irreversible pulpitis. *Inter End J*. 2018; 51(8): 819-828.
118. Taha NA, Khazali MA. Partial pulpotomy in mature permanent teeth with clinical signs indicative of irreversible pulpitis: a randomized clinical trial. *J Endod*. 2017; 43(9): 1417-1421.
119. Tilotta F. L'analgésie en endodontie. *Rev Odonto Stomat*. 2009 ; 38(1) : 111-125.
120. Toabinejad M. *Mineral Trioxide Aggregate Properties and Clinical Applications*. USA: Wiley Blackwell; 2014. 360 p.
121. Tronstad L, Langeland K. Effect of Attrition on Subjacent Dentin and Pulp. *J Dent Res*. 1971; 50(1): 1-30.
122. Tronstad L. *Endodontie clinique*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 1995. 235 p.
123. Trowbridge H. Histology of pulpal Inflammation. Dans: Hargreaves KM, Goodis HE (ed.). *Seltzer and Bender's Dental Pulp*. Chicago: Quintessence Publishing; 2002. p. 227–245.
124. Tziafas D. Basic mechanisms of cytodifferentiation and dentinogenesis during dental pulp repair. *Int J Dev Biol*. 1995; 39(1): 281-290
125. Utneja S, Nawal RR, Talwar S, Verma M. Current perspectives of bio-ceramic technology in endodontics: calcium enriched mixture cement - review of its composition, properties and applications. *Restor Dent Endod*. 2015; 40(1): 1-13.

126. Vongsavan N, Matthews RW, Matthews B. The permeability of human dentine in vitro and in vivo. Arch Oral Biol. 2000; 45(11): 931-935.
127. Wohlgemuth P. Le coiffage pulpaire : techniques actuelles [Thèse d'exercice]. Nancy : Université de Lorraine. Faculté d'Odontologie ; 2014. 168 p.
128. Yamamura T. Differentiation of pulpal wound healing. J Dent Res. 1985; 64 Spec No: 530-40.
129. Yang J, Yuan G, Chen Z. Pulp Regeneration: Current Approaches and Future Challenges. Front Physiol. 2016; 7: 58. doi: 10.3389/fphys.2016.00058.
130. Yang SE, Jo AR, Lee HJ, Kim SY. Analysis of the characteristics of cracked teeth and evaluation of pulp status according to periodontal probing depth. BMC Oral Health. 2017; 17: 135. doi: 10.1186/s12903-017-0434-x.
131. Zach L, Cohen G. Pulpal response to externally applied heat. Oral Surg Oral Med Oral Path. 1965; 19: 515-530.
132. Zhu X, Liu J, Yu Z, Chen CA, Aksel H, Azim AA, et coll. A Miniature Swine Model for Stem Cell-Based De Novo Regeneration of Dental Pulp and Dentin-Like Tissue. 2018; 24(2): 108-120.
133. Zunzarren R. Guide Clinique d'odontologie. 2e édition. Paris : Elsevier Masson ; 2014. 336 p.

Références bibliographiques électroniques

134. AAVAC France (Association d'Aide aux Victimes d'Accidents Corporels). Analyse de la loi Kouchner [Internet]. [consulté le 20 octobre 2018]. Disponible sur :
http://www.aavac.asso.fr/loi_kouchner/loi_4_mars_2002_analyse_loi_kouchner.php
135. ACTEON SAS. UNI Turbine [Internet]. [consulté le 2 octobre 2018]. Disponible sur :
<https://www.acteongroup.com/es/productos/equipment/instrumentos-rotatorios/turbinas-u-n-i>

136. Alliot-Licht B, Parson JP. Histologie de l'organe dentaire. Faculté d'Odontologie de Nantes [Internet]. [consulté le 10 octobre 2018]. Disponible sur : <http://histo.dento.free.fr/main/big/pulpe/pul12.htm>
137. American Association of Endodontists. Glossary of Endodontic Terms [Internet]. 9^e édition. Chicago: AAE; 2016 [consulté le 12 octobre 2018]. Disponible sur : <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/aae/endodonticglossary2016/index.php#/1>
138. Boukpepsi T, Clot D, Lasfargues JJ. Thérapeutiques de la dent pulpée : gérer l'exposition pulpaire sur une dent permanente [Internet]. 2013 [consulté le 9 octobre 2018]. Disponible sur : http://_65430983298_1_1364270400.id.elteg.net/011025-22709-Gerer-l-exposition-pulpaire-sur-une-dent-permanente.html
139. Cambridge Dictionary. Traducteur anglais-français [Internet]. [consulté le 21 octobre 2018]. Disponible sur : <https://dictionary.cambridge.org/fr/dictionnaire/anglais/>
140. Institut Clinident BioPharma Swiss. Notre prestation : conservation des cellules souches [Internet]. [consulté le 21 octobre 2018]. Disponible sur : <https://www.clinidentstemcell.fr/nos-services/>
141. Instagram. Dentistry World [Internet]. [consulté le 25 septembre 2018]. Disponible sur : <https://www.instagram.com/dentistry.world/>
142. Endo Académie. MTA ou Biodentine ? Comment choisir ? [Internet]. [consulté le 25 novembre 2018]. Disponible sur : <https://www.endo-academie.fr/mta-ou-biodentine-comment-choisir/>
143. GIRCOR (Groupe interprofessionnel de réflexion et de communication sur la recherche). Recherche animale [Internet]. [consulté le 1 novembre 2018]. Disponible sur : <https://www.recherche-animale.org/decouvrir-la-recherche-animale/la-reglementation/>
144. Guerroudj Y, Theologiti M, Zigovic J, Nicaise C, Shayegan A. Mise en culture et utilisation des cellules souches pulpaire [Internet]. 2016 [consulté le 7 septembre 2017]. Disponible sur : <https://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/mise-en-culture-et-utilisation-des-cellules-souches-pulpaire.html>

145. Hayes Garrett P. The Histology of Dentin. [Internet]. [consulté le 16 Août 2018]. Disponible sur : https://healthdocbox.com/Dental_Care/73508115-The-histology-of-dentin.html
146. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Dossier d'information : médecine régénérative [Internet]. 2015 [consulté le 12 septembre 2017]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossiers-d-information/medecine-regenerative>
147. Martin D. Savoir détecter les fêlures et les fractures verticales [Internet]. 2008 [consulté le 2 octobre 2018]. Disponible sur : https://www.sop.asso.fr/admin/documents/supportfic/FDC0000009/SOP_Guide_pratique_Endodontie_Savoir_Detecter_les_Felures_et_les_Fractures_Verticales.pdf
148. MEDECO. Diagnostic et classification des pulpites [Internet]. [consulté le 15 juillet 2018]. Disponible sur : <https://www.medeco.de/fr/stomatologie/endodontie/diagnostic-et-classification-des-pulpites/>
149. Montero G. Les biocéramiques et leur utilisation en endodontie [Internet]. 2018 [consulté le 29 novembre 2018]. Disponible sur : <https://www.lefildentaire.com/articles/clinique/endodontie/les-bioceramiques-et-leur-utilisation-en-endodontie/>
150. Qingan Xu, Zhou Li. Regenerative Endodontic Treatment of a Maxillary Mature Premolar. Case Rep Dent [Internet]. 2018 [consulté le 25 octobre 2018]; 2018(5234136): 5. Disponible sur : <https://www.hindawi.com/journals/crid/2018/5234136/>
151. Renard E, Farges JC. Deux approches innovantes pour la régénération pulpaire : la thérapie par matériau bio-actif [Internet]. 2018 [consulté le 10 décembre 2018]. Disponible sur : <http://videos.adfcongres.com/catalogue-de-formations/product/232-deux-approches-innovantes-pour-la-regeneration-pulpaire-la-therapie-par-materiau-bio-actif-renard-emmanuelle-farges-jean-christophe>

152. Simon S, Beres F, Zanini M. La cicatrisation pulpo-dentinaire : de la biologie à la clinique [Internet]. 2016 [consulté le 24/05/2018]. Disponible sur : http://_65430983298_1_1364270400.id.elteg.net/011025-23340-La-cicatrisation-pulpo-dentinaire-de-la-biologie-a-la-clinique.html_2

WILK Sabine – La régénération pulpaire : une alternative à la bio-pulpectomie.

Nancy 2019 : 99 pages. 25 figures.

Th. : Chir.-Dent. : Nancy 2019

Mots-clefs :

Endodontie – régénération pulpaire – coiffage – ingénierie tissulaire – cellules souches

Résumé :

Avec l'essor de la médecine régénérative, des nouvelles perspectives thérapeutiques, plus conservatrices et biologiquement plus respectueuses sont aujourd'hui envisageables. La discipline de l'endodontie n'échappe pas à cette révolution fondée sur le potentiel régénératif des cellules pulpaire.

Si le coiffage pulpaire semble être une alternative intéressante pour le maintien de la vitalité de la pulpe, il n'autorise qu'une simple « cicatrisation » du tissu pulpaire alors que l'ingénierie tissulaire promet, quant à elle, une régénération complète des tissus lésés ou détruits et ainsi de rendre à la dent toute son intégrité et ses fonctions.

Notre travail se propose de revenir synthétiquement sur les différentes cellules pulpaire entrant en jeu dans les mécanismes de protection et de cicatrisation de la pulpe avant d'exposer les différentes thérapeutiques pulpo-conservatrices actuelles et de détailler les nouvelles perspectives pulpaire offertes par l'ingénierie tissulaire.

Membres du jury :

Pr. J.M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Pr. É. MORTIER</u>	<u>Professeur des Universités</u>	<u>Co-directeur</u>
<u>Dr. R. BALTHAZARD</u>	<u>Maître de Conférences</u>	<u>Co-directeur</u>
Dr. C. HAMIOT GEBHARD	Assistante hospitalo-universitaire	Juge

Adresse de l'auteur :

Sabine WILK
44 rue Jean Jaurès
57-970 YUTZ

Jury : Président : J.M. MARTRETTE – Professeur des universités
 Juges : É. MORTIER – Professeur des universités
 R. BALTHAZARD – Maître de conférences des universités
 C. HAMIOT-GEBHARD – Assistante hospitalier universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire

Présentée par : **Madame Sabine WILK**

Né(e) à : Thionville (Moselle)

le **21 décembre 1994**

et ayant pour titre : «**La régénération pulpaire : une alternative à la bio-pulpectomie**».

Le président du jury



J.M. MARTRETTE

Le doyen,
de la faculté d'odontologie de Lorraine



J.M. MARTRETTE

FACULTÉ
D'ODONTOLOGIE
DE LORRAINE

autorise à soutenir et imprimer la thèse 10628

NANCY, le - 4 MARS 2019

Le président de l'université de Lorraine



P. MUTZENHARDT