



**HAL**  
open science

# Ingénierie tissulaire et régénération pulpaire : intérêts des hydrogels dans les thérapeutiques régénératives en endodontie

Cynthia Baroukh

► **To cite this version:**

Cynthia Baroukh. Ingénierie tissulaire et régénération pulpaire : intérêts des hydrogels dans les thérapeutiques régénératives en endodontie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03462814

**HAL Id: dumas-03462814**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03462814v1>**

Submitted on 2 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**FACULTÉ DE SANTÉ**

**UFR D'ODONTOLOGIE**  
5, Rue Garancière 75006 PARIS

**Année 2021**

**N°**

**THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR**  
**en CHIRURGIE DENTAIRE**

présentée et soutenue publiquement le 6 juillet 2021

par **Cynthia BAROUKH**

**INGENIERIE TISSULAIRE ET REGENERATION PULPAIRE :  
INTERETS DES HYDROGELS DANS LES THERAPEUTIQUES  
REGENERATIVES EN ENDODONTIE**

Dirigée par Mme la Doyenne Ariane BERDAL

**JURY**

Mme la Professeure Ariane BERDAL	Président
M. le Docteur Christophe AZEVEDO	Assesseur
M. le Docteur Armand BIRGY	Assesseur
Mme la Docteure Claire Adeline DANTAGNAN	Assesseur
Mme la Professeure Muriel de la DURE MOLLA	Assesseur
M. le Docteur Pascal GARREC	Assesseur
Mme la Docteure Sophia HOUARI	Assesseur
Mme la Docteur Nelly PRADELLE	Assesseur

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

Présidente de l'Université : Mme la Professeure Christine CLERICI  
Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie Garancière : Mme la Professeure Ariane BERDAL  
Directrice Générale des Services : Madame Pascale SAINT-CYR

---

**JURY**

Mme la Professeure Ariane BERDAL	Président
M. le Docteur Christophe AZEVEDO	Assesseur
M. le Docteur Armand BIRGY	Assesseur
Mme la Docteure Claire Adeline DANTAGNAN	Assesseur
Mme la Professeure Muriel de la DURE MOLLA	Assesseur
M. le Docteur Pascal GARREC	Assesseur
Mme la Docteure Sophia HOUARI	Assesseur
Mme la Docteur Nelly PRADELLE	Assesseur



**Mme la Professeure Ariane BERDAL**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Professeur des Universités - Praticien  
Hospitalier

*Pour l'honneur que vous m'avez fait d'avoir accepté la direction de cette thèse et d'en présider le jury.*

*Pour votre bienveillance, votre gentillesse, votre disponibilité et vos précieux conseils. Veuillez recevoir mes profonds et sincères remerciements ainsi que l'expression de ma sincère gratitude et de mes sentiments les plus respectueux.*

**M. le Docteur Christophe AZEVEDO**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites de prendre part au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.*

**M. le Docteur Armand BIRGY**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant Hospitalo-Universitaire

*Pour l'honneur que vous me faites de prendre part au jury de cette thèse, veuillez trouver l'expression de mes plus sincères remerciements.*

**Mme la Docteure Claire Adeline  
DANTAGNAN**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistante Hospitalo-Universitaire

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans le jury de cette thèse, veuillez trouver le témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude.*

**Mme la Professeure Muriel de la DURE  
MOLLA**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Habilitation à Diriger des Recherches  
Professeur des Universités - Praticien  
Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites de prendre part au jury de cette thèse, pour la transmission de vos connaissances en pédodontie, veuillez recevoir l'expression de mes plus sincères remerciements.*

**M. le Docteur Pascal GARREC**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury, veuillez trouver l'expression de mes plus sincères remerciements.*

**Mme la Docteure Sophia HOUARI**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans le jury de cette thèse, veuillez trouver l'expression de mes plus sincères remerciements.*

**Mme la Docteure Nelly PRADELLE**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites de prendre part au jury de cette thèse, pour la qualité de vos enseignements en travaux pratiques et vos précieux conseils qui m'ont accompagné dans la prise en charge de mes premiers patients. Veuillez recevoir l'assurance de mon plus profond respect et l'expression de mes sentiments les plus respectueux.*





Table des matières :

1	Introduction :	2
2	Rappels.....	3
2.1	Le complexe dentino-pulpaire .....	4
2.1.1	La dentine .....	4
2.1.2	La pulpe .....	10
2.2	Inflammation pulpaire.....	16
2.2.1	Histo-physiopathologie.....	16
2.2.2	Diagnostic .....	18
3	Ingénierie tissulaire et Endodontie .....	21
3.1	Vecteurs impliqués.....	21
3.1.1	Les cellules souches dentaires .....	22
3.1.2	Les facteurs de croissance .....	25
3.1.3	Les matrices ou « <i>scaffolds</i> ».....	30
3.2	Procédures actuelles en Endodontie.....	43
3.2.1	Objectifs.....	44
3.2.2	Procédures validées dans les thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire	44
3.2.3	Biomatériaux actuels .....	49
3.2.4	Applications des principes de l'ingénierie tissulaire à l'endodontie : vers une Endodontie Régénérative .....	56
4	Conclusion .....	65
5	Table des schémas : .....	68
6	Table des tableaux : .....	68
7	Bibliographie.....	69

Supprimé



# 1 Introduction :

Au niveau mondial, la maladie carieuse est la principale pathologie dentaire.

Cette maladie infectieuse chronique, résulte d'une déminéralisation acide de la dent entraînée par des facteurs endogènes et exogènes. Elle touche d'abord la partie la plus externe de la dent : l'émail puis se propage en profondeur vers la dentine voire vers la pulpe formant une cavité. Ces déminéralisations entraînent plusieurs conséquences : la destruction des tissus minéralisés de l'organe dentaire entraînant un délabrement coronaire, une fragilité de la dent et une réaction inflammatoire pulpaire avec une libération de médiateurs de l'inflammation afin de la maîtriser. La dentisterie doit maîtriser l'inflammation pulpaire en proposant des thérapeutiques diverses en fonction du stade de l'inflammation allant de la simple réparation, à la régénération partielle ou totale.

En l'absence de traitement, la lésion progresse et l'atteinte pulpaire devient irréversible, avant d'atteindre la nécrose pulpaire. Le traitement jusqu'alors recommandé correspondait à un traitement endodontique avec une obturation à la gutta percha.

Depuis de nombreuses décennies, la pratique de l'odontologie consiste essentiellement à traiter les lésions carieuses en se basant sur des notions de mécanique avec les propriétés physico-chimiques des matériaux de restauration, en pouvant négliger les propriétés biologiques de ceux-ci.

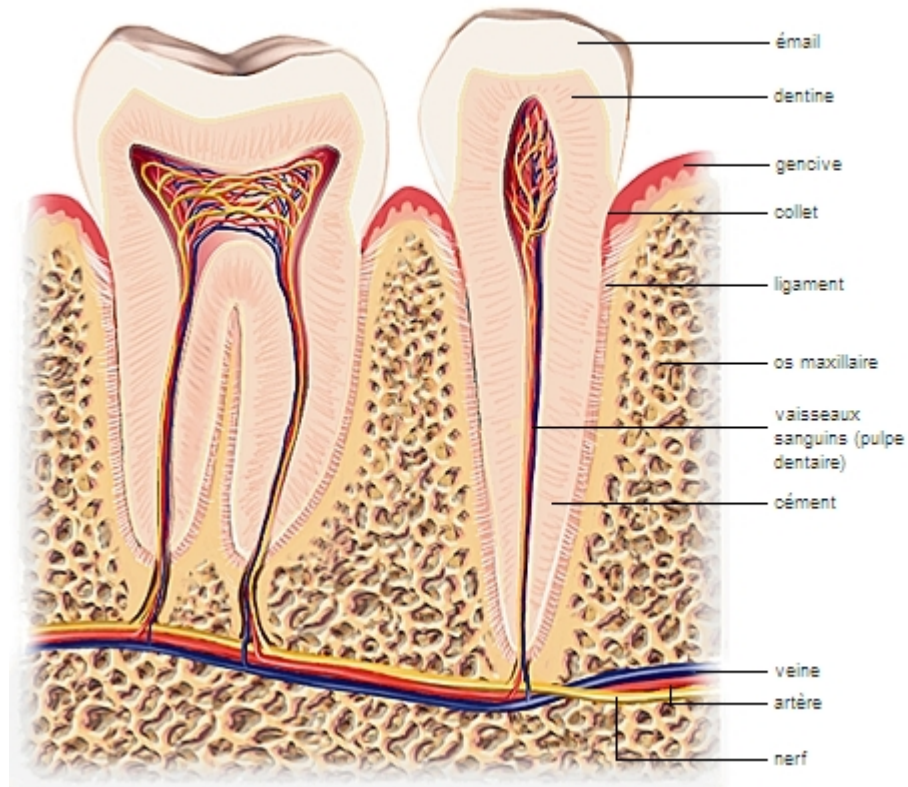
Actuellement, l'émergence de thérapeutiques biologiques mettant en œuvre l'ingénierie tissulaire devrait permettre une nouvelle pratique de l'odontologie. L'objectif principal désormais est la préservation maximale des tissus dentaires et pulpaires. L'essor de molécules impliquées dans la différenciation cellulaire et dans la formation de tissu minéralisé va permettre une transformation de notre pratique vers une approche biomédicale.

Les objectifs sont désormais de régénérer les dents complètes à partir de cellules souches, de maintenir des organes dentaires naturels sur les arcades et de développer des dispositifs de substitution afin de se rapprocher au plus près de l'état naturel.

Comment l'ingénierie tissulaire et ses vecteurs sont-ils impliqués dans l'Endodontie Régénérative ?

## 2 Rappels

La dent permanente mature est composée de 3 tissus minéralisés : l'émail, la dentine et le cément qui assurent ensemble la protection de la pulpe dentaire (Figure 1). La dent est ainsi rattachée par le ligament parodontal à l'os alvéolaire et constitue l'organe dentaire.



*Figure 1 : Coupe d'une molaire et d'une incisive*

Encyclopédie Larousse

La dentine est le tissu calcifié le plus important de la dent en volume. Elle entoure en continu le parenchyme pulpaire sauf au niveau de l'orifice apical. La pulpe, qui assure les fonctions nutritives, sensibles et défensives, possède les cellules « dentinogéniques » nécessaires à l'élaboration des composants dentinaires. Elle occupe la position centrale du complexe dentino-pulpaire.

## 2.1 Le complexe dentino-pulpaire

### 2.1.1 La dentine

La dentine est un tissu conjonctif dur et minéralisé, innervé mais non vascularisé. Elle est recouverte par l'émail au niveau coronaire et par le cément au niveau radiculaire. Elle est sécrétée par les odontoblastes.

#### *2.1.1.1 Composition*

La dentine est composée de 70% de phosphate de calcium sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite et de différents ions, de 20% de matrice organique (correspondant à des protéines jouant un rôle dans le processus de cicatrisation pulpaire) et de 10% d'eau (Lasfargues et Colon 2009).

La matrice organique est composée à 90% de collagènes (essentiellement de type I) et de 10% de protéines non collagéniques. Ce collagène assure un rôle d'échafaudage, autrement appelé « *scaffold* ».

Les protéines non collagéniques sont divisées en deux groupes :

- Protéines non collagéniques spécifiques de la dentine :
  - La phosphoprotéine dentinaire (DPP)
  - La sialoprotéine dentinaire (DSP)

Ces deux protéines sont codées par un gène unique transcrivant initialement une sialophosphoprotéine (DSPP) qui est secondairement clivée (Goldberg et al. 2002) (Lee et al. 2006)

- Protéines non collagéniques non spécifiques de la dentine :
  - La protéine de la matrice dentinaire (DMP-1)
  - L'ostéopontine (OPN)
  - L'ostéocalcine
  - La sialoprotéine osseuse (BSP)
  - L'ostéonectine
  - Des protéoglycanes.

La matrice dentinaire contient également des protéines sériques comme l'albumine, des enzymes de clivage et de régulation, des amélogénines, des facteurs de croissance et des phospholipides.

Les facteurs de croissance sont des polypeptides ou protéines regroupés en plusieurs familles. Les facteurs de croissance TGF- $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor), BMP sont impliqués dans la réparation du complexe dentino-pulpaire. Ces facteurs jouent un rôle dans la différenciation odontoblastique des cellules souches mésenchymateuses. TGF- $\beta$ 1 est un médiateur biologique multifonctionnel qui participe au contrôle des diverses activités cellulaires grâce à ses différentes fonctions : prolifération cellulaire avec stimulation des cellules, chimiotaxie, angiogenèse dans la phase de formation du vaisseau et dans la réponse immunitaire en étant considéré comme un immunosuppresseur (Kawashima et Okiji 2016).

### *2.1.1.2 Physiologie générale*

#### *2.1.1.2.1 La dentinogénèse*

La dentine est produite par des cellules hautement spécialisées, les odontoblastes. Ce sont des cellules mésenchymateuses, qui sont situées à l'interface de la dentine et de la pulpe. Les odontoblastes vont d'abord former une matrice organique non minéralisée nommée pré-dentine constituée majoritairement de collagène de type I, de protéines non collagéniques et de protéoglycanes.

- Après la formation de cette matrice pré-dentinaire, les protéines spécifiques de la dentine vont participer au processus de biominéralisation. La phosphoprotéine dentinaire (DPP) y joue un rôle-clef, étant présente sur le front de minéralisation de la dentine.
- La sialoprotéine dentinaire (DSP) y participe aussi (Gronthos et al. 2000) (Lee et al. 2006).

Cette matrice est apposée par les odontoblastes, puis un dépôt minéral permettra la formation de la dentine primaire puis de la dentine secondaire grâce à la formation de cristaux d'hydroxyapatite sur les fibres de collagène. La première couche de dentine est acellulaire puis tubulaire avec la présence de prolongements cytoplasmiques des odontoblastes inclus dans la dentine tubulaire, nommée aussi l'orthodentine (Lasfargues et Colon 2009) (Sire 2010).

L'apposition de dentine est un processus continu tout au long de la vie pulpaire. Il va se ralentir au fil du temps mais ne cesse jamais entièrement, pouvant être réactivé en cas d'agression.

#### 2.1.1.2.2 Histologie de la dentine :

Il existe trois types de dentines (Baume 1980) :

- La dentine primaire : synthétisée par les odontoblastes primaires lors du développement dentaire et jusqu'à l'édification complète de la racine. Cette couche va permettre la différenciation des odontoblastes et l'acquisition de leur fonction de sécrétion. Elle est constituée du manteau dentinaire et de la dentine circumpulpaire. Le manteau, atubulaire, est la couche la plus externe de la dentine. La dentine circumpulpaire est une orthodentine tubulaire régulière incluant la dentine inter-tubulaire et péri-tubulaire.
- La dentine secondaire : formée à partir de l'éruption de la dent sur l'arcade, stade fonctionnel de la dent et pendant toute la vie de celle-ci. Sa sécrétion est physiologique et se fait également par les odontoblastes de première génération. La sécrétion régulière de cette dentine va induire le rétrécissement de la lumière canalaire avec l'âge, préférentiellement à partir du plafond pulpaire.

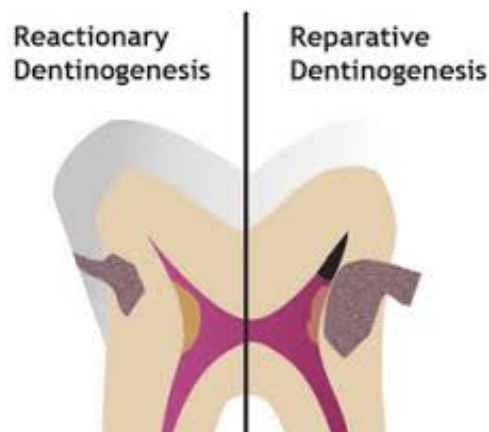


*Figure 2 : Schéma représentant les deux types de dentines physiologiques*  
(Simon et al. 2012)

La vitesse de sécrétion de la dentine primaire est quatre fois plus rapide que la sécrétion de dentine secondaire mais ces deux dentines physiologiques possèdent la même composition (Figure 2).

- La dentine tertiaire : lors d'une agression subie par la dent, il y a un arrêt de la sécrétion de dentine secondaire et sécrétion d'une dentine pathologique, dite dentine tertiaire. En fonction de l'intensité de l'agression, la dentine tertiaire pourra être de deux types : réactionnelle ou réparatrice (Figure 3). Il s'agit d'un processus de dentinogénèse cicatricielle (Simon et al 2009) (Lasfargues et Colon 2009).

Cette dentine a pour but de protéger la pulpe sous-jacente en créant une barrière de dentine dans la zone pulpaire proche de la dentine lésée.



*Figure 3 : Les deux types de dentinogénèses tertiaires. Extrait de Understanding pulp biology for routine clinical practice, (Simon 2009)*

– La dentine réactionnelle :

D'origine odontoblastique, cette dentine se forme lors d'une agression faible à modérée, comme les lésions carieuses avec progressions lentes. Cette dentine intervient aussi lorsque l'agression est limitée dans le temps, grâce à l'éviction carieuse par le praticien, les réactions inflammatoires et immunitaires seront diminuées.

Dans ces cas, il y a la survie des odontoblastes. A l'aide des cellules de la couche de Höhl, les odontoblastes de première génération vont synthétiser une barrière minéralisée en contact avec le tissu pulpaire sous-jacent, nommée dentine réactionnelle (Murray et al. 2002).

Les cellules de la couche de Höhl dérivent des cellules de la papille mésenchymateuses situées à distance de la membrane basale et constituent la couche sous-odontoblastique, pouvant se différencier en odontoblastes fonctionnels.

La dentine réactionnelle est en continuité avec la dentine secondaire, une ligne calcio-traumatique est observable qui sépare les deux types de dentine (Neves et Sharpe 2018) (Boukpepsi et al 2019).

Le processus carieux ou l'utilisation d'agents chélatants du calcium entraîne une déminéralisation de la dentine, solubilisant des facteurs de croissance comme le TGF- $\beta$ 1 ou la BMP-7. Ce sont ces derniers qui vont stimuler les odontoblastes et permettre la sécrétion de la dentine tertiaire.

La voie MAP kinase est une voie de transduction du signal qui couple les récepteurs de surface cellulaire qui lient spécifiquement des facteurs de croissance. Cette voie, régulée par le facteur de croissance TGF- $\beta$ 1, est impliquée dans la différenciation des odontoblastes de réparation (Simon et al. 2010).

– La dentine réparatrice :

Cette dentine se forme lors d'une agression sévère, telle une carie dentinaire profonde, avec une stase sanguine périphérique et une hypoxie tissulaire entraînant la mort des odontoblastes de première génération. La destruction de ces derniers est irréversible car ces cellules-ci ont déjà subi une différenciation post-mitotique et sont incapables de proliférer à nouveau.

Cette dentine tertiaire fait intervenir des cellules souches mésenchymateuses qui vont pouvoir se multiplier dans la zone sous-odontoblastique et venir au contact du site de l'agression. Ces cellules souches pourront se différencier en pseudo-odontoblastes ou « odontoblast-like » grâce à des molécules bioactives, particulièrement les facteurs de croissance, qui sont contenus dans la matrice dentinaire et libérés lors de la déminéralisation d'origine dentinaire. Les principales familles de facteurs de croissance libérées sont la famille des protéines de la morphogénèse osseuse (Bone Morphogenetic Protein : BMP) et celle du facteur de croissance : TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ). La différenciation des cellules mésenchymateuses en pseudo-odontoblastes s'effectue en 20 jours. Ces nouvelles cellules pourront synthétiser la dentine réparatrice, qui favorisera le retour à l'homéostasie (Simon et al. 2009) (Torabinejad et al. 2016).

### 2.1.1.2.3 Rôle de la dentine

La dentine a un rôle dans la protection de la pulpe, en agissant telle une barrière afin d'inhiber la diffusion des éléments nuisibles pour celle-ci. Elle permet d'assurer la préservation de la vitalité de l'organe dentaire.

La dentine possède une grande perméabilité grâce aux tubuli dentinaires, qui vont permettre d'assurer le lien entre la dentine et la pulpe. La quantité de ces tubuli devient plus importante en se rapprochant de la pulpe. Ils sont situés perpendiculairement à la surface de l'émail et au cément (Simon et al. 2012).

### 2.1.1.3 *Physiopathologie*

Lors d'une agression, la première modification morphologique se situe au niveau des cellules odontoblastiques en regard de la lésion.

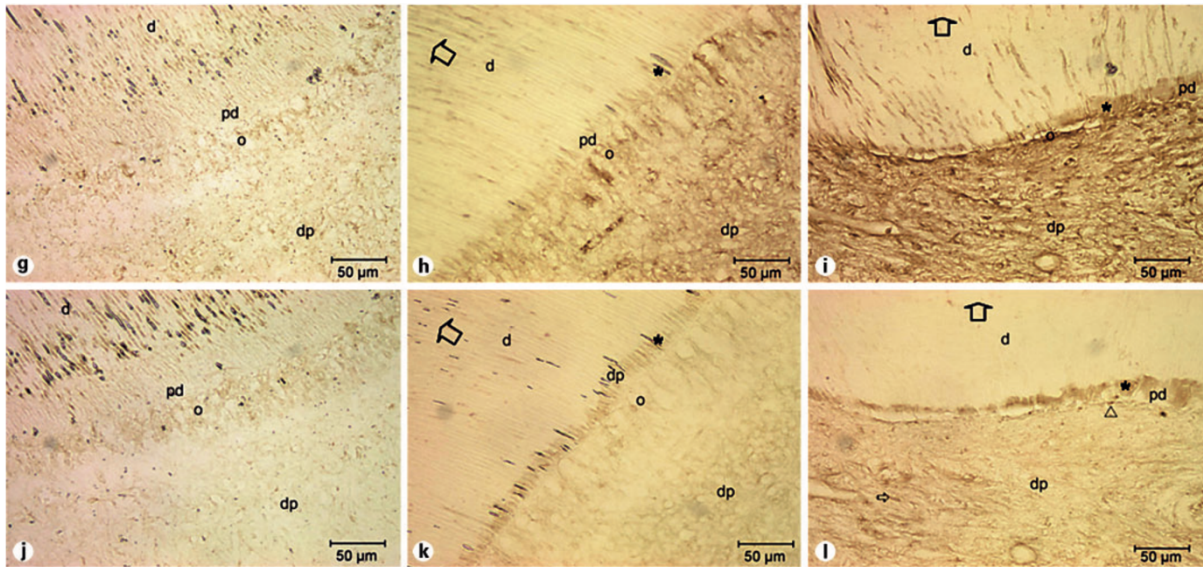
D'après l'étude effectuée par l'équipe de Y-L Lee et al., le complexe dentino-pulpaire réagit de manière fonctionnelle et dynamique en protégeant la pulpe.

Cette étude décrit les phénomènes cellulaires et moléculaires qui se déroulent au niveau dentinaire lors de la maladie carieuse :

-Augmentation de la synthèse de collagène de type I

-Apparition de protéines dentinaires (DSP et DPP) sur le front de minéralisation. La DSP et DPP sont déjà présentes dans la dentine saine (Figure 4). Cependant, leur quantité augmente avec la progression de la carie vers la dentine. En effet, la DPP joue un rôle dans la minéralisation de la dentine tertiaire en augmentant sa rapidité. La DSP quant à elle sert d'activateur pour les métalloprotéases matricielles (Lee et al. 2006).





*Figure 4 : Coupes histologiques du complexe dentino-pulpaire sur une dent saine (g et j), avec une carie amélaire (h et k) et une carie dentinaire (i et l) (Lee et al. 2006).*

*(Les coupes g,h, montrent l'expression d de la phosphoprotéine et les coupes j,k,l montrent l'expression d de la sialoprotéine dentinaire)*

*(d : dentine, pd : prédentine, o : odontoblastes, dp : pulpe dentaire).*

## 2.1.2 La pulpe

La pulpe dentaire est un tissu conjonctif lâche situé au centre de la dent, dans un espace clos et inextensible. C'est un tissu richement innervé et vascularisé mais non minéralisé.

Celle-ci s'organise en deux parties : la chambre pulpaire et le canal radiculaire. Au niveau de l'apex, la pulpe se termine par un orifice nommé foramen apical, où pénètrent et sortent les vaisseaux sanguins et nerveux.

### 2.1.2.1 La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) est synthétisée par les fibroblastes, riche en collagène de types I et III majoritairement. Cette matrice est composée de fibres de collagènes, de glycosaminoglycanes (GAG), de glycoprotéines, de lipides et de métalloprotéases matricielles (MMP). Chacun de ces composants possède un rôle précis au sein de cette matrice :

- Les MMP possèdent un rôle dans les processus de remodelage de la pulpe.
- Les GAG représentent plus de 50 % des molécules matricielles pulpaire et permettent de maintenir l'hydratation du tissu (Lasfargues et Colon 2009).

Ils sont composés de :

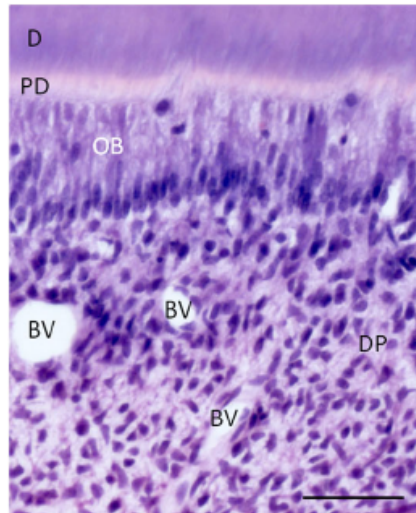
- Chondroïtine sulfate
  - Dermatane sulfate
  - Héparane sulfate
  - Kératane sulfate
  - Acide Hyaluronique.
- Les fibres de collagène jouent un rôle structural de support au sein de la MEC.
  - Les glycoprotéines vont permettre l'adhésion des fibroblastes au réseau de collagène.

La MEC va permettre les échanges entre les cellules et les vaisseaux et assurer le remodelage tissulaire après la dégradation des protéines extracellulaires. Sa viscosité lui permet de s'adapter aux éventuelles variations de pressions entraînées par les processus inflammatoires. Elle a un rôle dans la communication cellulaire et dans les processus de réparation et de régénération pulpaire (Goldberg et al. 2011) (Naveilhan 2017).

### *2.1.2.2 Les cellules de la pulpe*

- Les odontoblastes (OB) : cellules mésenchymateuses, immunocompétentes, hautement différenciées.

Présents en périphérie, ils sont alignés en palissade le long de la pulpe et possèdent un prolongement cytoplasmique à l'intérieur de la dentine permettant une communication entre les deux et jouant un rôle de barrière (Figure 5). Il s'agit donc de cellules polarisées avec d'un côté le corps cellulaire comprenant les structures lui permettant la synthèse des protéines matricielles ; et de l'autre le prolongement cytoplasmique décrit précédemment. (Lasfargues et Colon 2009). Leurs liaisons intercellulaires se font via des jonctions de type GAP, desmosomes et jonctions serrées, probablement impliquées dans le processus de cicatrisation pulpaire (Magloire et al. 2004).



*Figure 5 : Coupe histologique des odontoblastes localisés à la périphérie de la pulpe et possédant leurs prolongements dans la dentine. (BV : vaisseaux sanguins, DP : pulpe dentaire, D : dentine, PD: prédentine, OB: odontoblastes) (Kawashima et Okiji, 2016).*

De par leurs prolongements, les odontoblastes sont les premières cellules rencontrées par les micro-organismes qui pénètrent la dentine.

La principale fonction des odontoblastes est la formation de dentine, d'abord primaire puis secondaire voire tertiaire en cas d'agression, assurant ainsi une fonction sécrétoire importante. Ils possèdent aussi un rôle dans la nociception, de senseur biomécanique et sont capables de produire de l'oxyde nitrique (NO), possédant une activité antibactérienne (Farges et al. 2015) (Kawashima et Okiji 2016).

- Les fibroblastes :

Ils sont situés principalement dans la zone du parenchyme pulpaire, ont pour but d'assurer la formation et le renouvellement des composants de la matrice extracellulaire. Ils sont notamment impliqués dans la formation et la dégradation du collagène et des protéoglycanes, en permettant la modification de leur structure. Ils assurent la physiologie de l'organe grâce à la variation de viscosité. Ils ont une activité sécrétoire importante, car en plus des constituants de la matrice extracellulaire, ils sécrètent des cytokines et des facteurs de croissance en cas de traumatismes pulpaire (Simon et al. 2008).

- Les cellules immunitaires :

Il y a plusieurs types de cellules immunitaires qui activent la réponse immunitaire. Chaque type de cellules possède un rôle propre :

- Les cellules dendritiques peuvent activer la réponse immunitaire en cas d'agression bactérienne et présentent les antigènes aux lymphocytes (Torabinejad et al. 2016). Elles sont localisées au niveau de la couche odontoblastique et sous-odontoblastique.
- Les macrophages permettent la phagocytose des éléments morts ou étrangers de la pulpe et peuvent activer la réponse immunitaire (Simon et al. 2012). Ils sont retrouvés dans les zones vasculaires périphériques aux odontoblastes.
- Les lymphocytes T sont responsables de la réaction immunitaire spécifique, mais ne seraient présents que dans les stades inflammatoires (Lasfargues et Colon 2009).
- Les odontoblastes sont également considérés comme des cellules immunocompétentes puisque l'expression des récepteurs spécifiques TLR sur leur membrane permet la détection précoce de certaines molécules associées aux pathogènes (PAMPs). Ils sont également capables de sécréter certaines cytokines impliquées dans la réaction inflammatoire (Durand et al. 2006).

- Les cellules souches et progénitrices :

Ces cellules souches sont d'origine neuro-ectomésenchymateuse, appelées *Dental Pulp Stem Cells* (DPSC) comme toutes les cellules pulpaire. Elles ont le pouvoir de proliférer et de se différencier. Ces cellules sont présentes dans la pulpe des dents permanentes matures et immatures (Gronthos et al. 2000). Elles peuvent se différencier en odontoblastes, en ostéoblastes ou en fibroblastes selon les besoins du milieu.

Il existe également des cellules souches présentes dans la pulpe des dents temporaires, appelées *Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth* (SHED) ainsi qu'un autre foyer de cellules souches à l'apex des dents immatures nommées *Stem Cells from the Apical Papilla* (SCAP) (Miura et al. 2003) (Sonoyama et al. 2006). Les SHED ont un potentiel de différenciation similaire aux autres cellules souches mésenchymateuses.

- Les cellules endothéliales :

Elles assurent la formation des parois des vaisseaux sanguins et la vascularisation avec les cellules musculaires lisses et les péricytes.

Lors d'une réaction inflammatoire, ces cellules permettent de réguler les trajets des lymphocytes et des leucocytes. Elles ont un rôle dans l'hémostase et le tonus musculaire (Simon et al. 2012) (Naveilhan 2017).

### *2.1.2.3 Vascularisation pulpaire*

La pulpe est un tissu très vascularisé, le réseau vasculaire pulpaire représentant 5% du volume pulpaire. Les vaisseaux alvéolaires supérieurs et inférieurs se ramifient en artérioles qui vont pénétrer dans la dent via le foramen apical avant d'atteindre la chambre. A l'intérieur de celle-ci, une multitude d'artérioles se terminent en capillaires. Les capillaires se ramifient pour former un fin réseau de capillaires sous-odontoblastiques participant au plexus de Raschkow (ou plexus sous-odontoblastique), afin d'assurer la diffusion des nutriments vers ces cellules.

Le retour veineux se fait aussi via le foramen apical grâce à des veinules qui se regroupent pour former des veines collectrices dans le canal radiculaire jusqu'au foramen (Gauthier 2018).

Aux vaisseaux sanguins s'ajoutent les vaisseaux lymphatiques. Ces derniers sont impliqués dans la régulation de la pression osmotique et participent aux réponses immunitaires lors des agressions (Lasfargues et Colon 2009).

### *2.1.2.4 Innervation pulpaire*

L'innervation pulpaire est composée de plusieurs types de fibres : des fibres sensibles et des fibres pulpaires (Nair 1995).

- Les fibres nerveuses afférentes :

Elles proviennent des branches maxillaires (V2) et mandibulaires (V3) de la cinquième paire de nerf crânien (le trijumeau). Il s'agit majoritairement des fibres myélinisées.

Elles pénètrent dans la pulpe via le foramen apical et les canaux accessoires, puis se ramifient dans la partie coronaire de la pulpe. Certaines vont donner des petites fibres qui vont se ramifier, et former avec la vascularisation la couche sous-odontoblastique : le plexus de Raschkow. Ces fibres se terminent par des « terminaisons libres » près des odontoblastes ; certaines peuvent pénétrer à l'intérieur des tubules dentinaires. Elles sont impliquées dans la transmission des stimulations nociceptives, thermiques et de pression. Le plexus de Raschkow est situé majoritairement dans la portion coronaire de la pulpe et est moins développé au niveau de la partie radiculaire.

Ces fibres sont responsables de la sensibilité pulpo-dentinaire observée en réponse à différents stimuli. Elles correspondent à plusieurs types de fibres : les fibres A- $\beta$ , A- $\delta$  et les fibres C (Tableau 1). Les fibres amyéliniques de type C correspondent à environ 70-90% de ces fibres nerveuses.

*Tableau 1 : Les fibres nerveuses sensibles*

<i>Types de fibres</i>	<i>Type de myélinisation</i>	<i>Fonctions</i>	<i>Récepteurs</i>
<b>A-<math>\beta</math></b>	Myélinisée	Sensorielle	Mécanoréception
<b>A-<math>\delta</math></b>	Fine couche de myéline	Dans la transmission douloureuse rapide	Nociception Thermoception
<b>C</b>	Amyélinique	Dans la transmission douloureuse lente	Nociception Thermoception

- Les fibres nerveuses autonomes efférentes :

Seules les fibres sympathiques se trouvent dans la pulpe. Ces fibres s'étendent à partir des neurones dont les corps cellulaires se situent dans le ganglion cervical supérieur à la base du crâne. Ce sont des fibres amyéliniques qui innervent les cellules musculaires lisses des artérioles et sont impliquées dans la régulation du débit sanguin et de la pression intra pulpaire.

### *2.1.2.5 Organisation fonctionnelle des cellules pulpaires*

La pulpe s'organise en quatre parties distinctes (Figure 6). On trouve de la périphérie vers le centre (Mjör et al 2001) (Simon et al. 2012) :

- La couche odontoblastique, en périphérie de la pulpe afin d'assurer une barrière protectrice pour celle-ci,
- La zone acellulaire dite zone de Weil, comprenant un réseau nerveux et capillaire,
- La zone riche en cellules dite couche de Höhl, elle contient : des fibroblastes, des cellules souches et des cellules de l'immunité (macrophages, cellules dendritiques),
- La zone centrale, contenant le stroma conjonctif avec les vaisseaux, des fibres nerveuses et des cellules. Les cellules souches pulpaire et les fibroblastes ont la capacité de se différencier en odontoblastes à l'aide de molécules de signalisation.

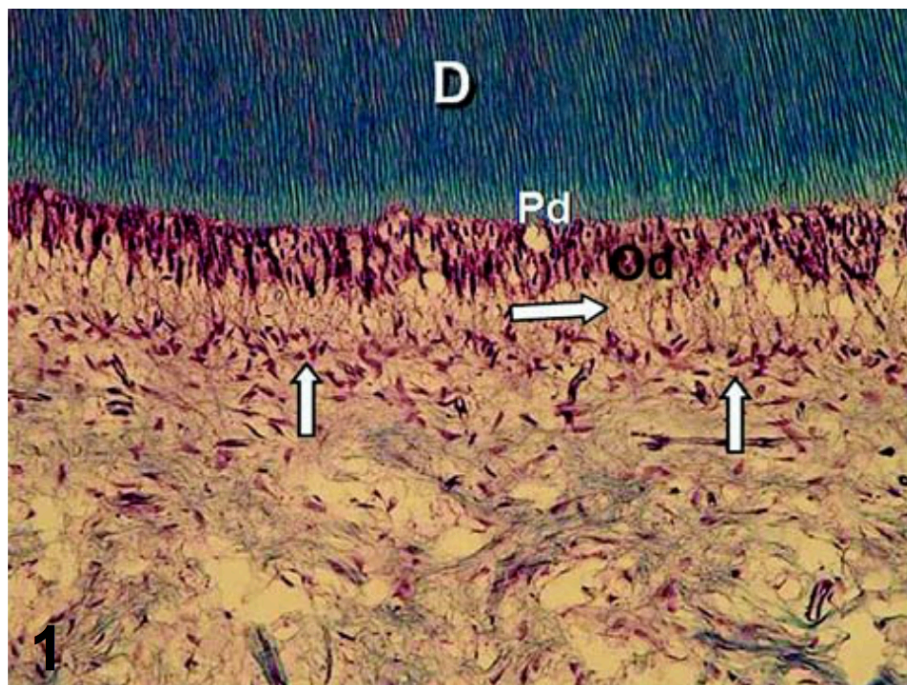


Figure 6 : Coupe histologique du complexe dentino-pulpaire (x64, D : dentine, Pd : Prédentine, Od : couche odontoblastique, la flèche horizontale correspond à la zone acellulaire de Weil et les flèches verticales à la zone riche en cellules) (Modena et al. 2009).

## 2.2 Inflammation pulpaire

### 2.2.1 Histo-physiopathologie

Toute stimulation sur la dent, quelle qu'en soit l'origine bactérienne, traumatique ou chimique, va déclencher un processus inflammatoire au sein de la pulpe.

Les **odontoblastes**, situés à l'interface du complexe pulpo-dentinaire, recevront les premiers signaux de présence bactérienne et déclencheront les réponses immunes et inflammatoires.

Les **récepteurs TLRs** (Toll-like receptors), plus particulièrement TLR2 et TLR4, appartenant à la famille des récepteurs PRRs (pathogen recognition receptors) présents sur les membranes des cellules de la pulpe saine, vont permettre la reconnaissance des micro-organismes bactériens grâce aux **patterns de reconnaissance PAMPs** (pour revue : Park et al 2015).

Cette reconnaissance va déclencher la réponse inflammatoire via l'activation du **facteur nucléaire kappaB**. Elle active la synthèse de molécules anti-bactériennes comme les bêta-défensines et la sécrétion de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires, qui vont permettre l'activation des cellules du système immunitaire dans la pulpe (Figure 7).

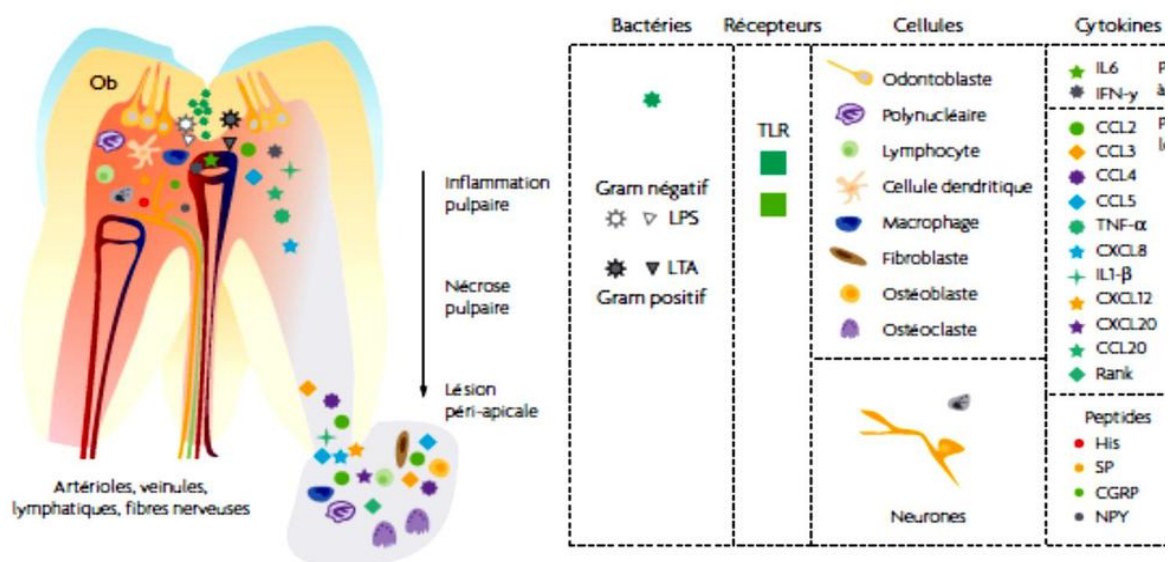


Figure 7 : Représentation schématique des principales réactions induites dans la pulpe dentaire et les tissus péri-apicaux (Simon et al. 2012).

Les **cellules dendritiques** et les **macrophages** vont activer la réponse immunitaire au cours du processus pathologique. Les cellules dendritiques vont capturer les antigènes, pour les présenter aux lymphocytes T, qui les reconnaîtront et permettront l'immunité spécifique tandis que les macrophages vont phagocyter les cellules mortes (Simon et al. 2012). Ces cellules vont infiltrer la pulpe et croître avec la progression de la lésion. Elles vont relarguer des enzymes



protéolytiques en digérant la MEC pour atteindre la zone lésée. Les activateurs de ces voies de signalisation participent à l'inflammation.

Les **cytokines** vont permettre la régulation du recrutement cellulaire ainsi que leur migration et leur différenciation en cellules sécrétrices. Les cytokines sont produites par de nombreuses cellules comme les lymphocytes T mais aussi les macrophages et les monocytes. Certaines cytokines sont pro-inflammatoires comme TNF- $\alpha$ , IL-6 ou IL1- $\beta$  et d'autres au contraire sont anti-inflammatoires comme IL-4, IL-10.

La **vascularisation** et l'**innervation** jouent aussi un rôle dans l'inflammation. Les vaisseaux sanguins vont se dilater permettant le passage des cellules immunitaires et de progéniteurs vasculaires. Les fibres nerveuses afférentes réagissent aux antigènes bactériens et sécrètent des neuropeptides qui activent le système immunitaire. Ces principaux neuropeptides sont la substance P, la calcitonine et les Calcitonin Gene Related Peptide (Kawashima et Okiji 2016) (Simon et al. 2012).

Dans un modèle de lésion carieuse, l'équipe de Cooper et al. a mis en évidence la corrélation entre la profondeur de la carie et la quantité de médiateurs inflammatoires libérés. En effet, plus la lésion est profonde et plus la quantité de cellules immunitaires et de médiateurs de l'inflammation augmente au sein du tissu pulpaire. Par conséquent, plus la réaction inflammatoire locale est importante (Cooper et al. 2010).

Néanmoins, l'inflammation ne se propage pas systématiquement dans tout le tissu pulpaire en même temps, la pulpe radiculaire restant souvent indemne. On parle de « compartimentalisation » du processus inflammatoire (Heyeraas 1985). Le processus commence donc au niveau de la pulpe camérale et s'étend graduellement vers la pulpe radiculaire (Mjör 2002).

### 2.2.2 Diagnostic

L'inflammation est souvent perçue comme un phénomène néfaste à l'origine d'une destruction tissulaire. En réalité, il existe une relation étroite entre inflammation pulpaire et réparation pulpo-dentinaire (Figure 8). En effet, l'inflammation est le prérequis à la cicatrisation pulpaire à condition qu'elle soit contrôlée. Dans le cas contraire, le processus inflammatoire devient chronique et dégénère vers la nécrose pulpaire.

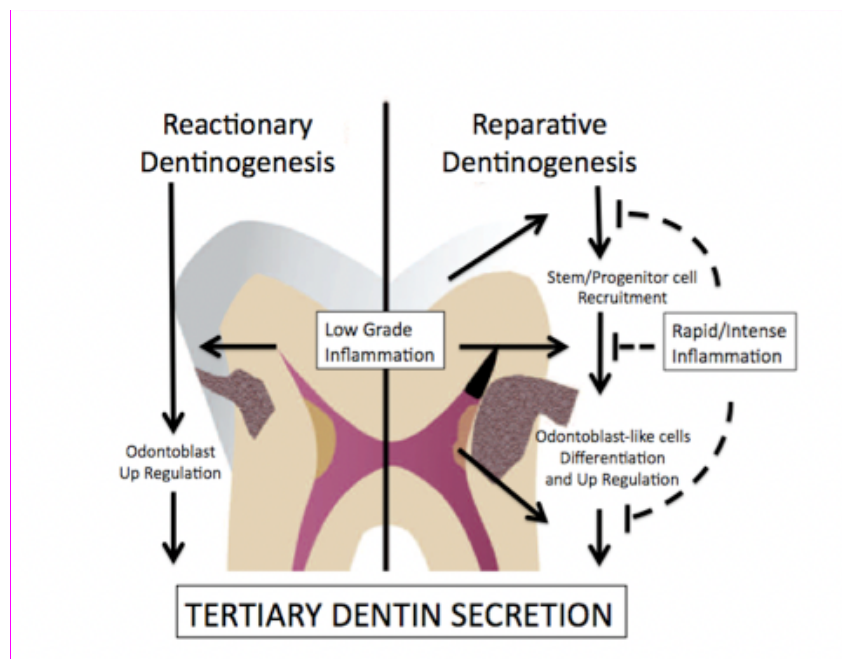


Figure 8 : Relation entre le processus de réparation pulpo-dentinaire et l' inflammation (d'après Simon 2008 et Cooper et al. 2010)

**Il paraît donc nécessaire de faire le diagnostic précis de la sévérité du processus inflammatoire afin d'adapter au mieux les thérapeutiques réalisées.** Pendant longtemps, le diagnostic de l'inflammation pulpaire ou « pulpite » reposait sur des tests cliniques réalisés par le praticien en corrélation avec des critères de douleurs.

Cependant des études ont permis de démontrer qu'il n'y a pas toujours de lien entre le diagnostic posé par les examens cliniques et la réalité de l'inflammation pulpaire. Elles ont montré que bien souvent seuls les deux millimètres coronaires de la pulpe sont dans un état inflammatoire tandis que le reste de la pulpe ne présente aucun signe d'inflammation (Ricucci et al. 2014). Ainsi depuis 2017, une nouvelle classification diagnostique a été proposée par Wolters et al., déclinant la pulpite en quatre stades : initiale, légère, modérée et sévère (Tableau 2). Cette nouvelle classification permet d'éloigner le terme de pulpite irréversible qui condamnait la vitalité pulpaire, entraînant un traitement endodontique systématique.

Tableau 2 : Nouvelle classification des pulpites déclinant la pulpite initiale, légère, modérée et sévère (BoukpeSSI et al. 2019, d'après Wolters et al. 2017)

<i>Pulpite</i>	<i>Signes et symptômes</i>	<i>Diagnostic Périapical</i>	<i>Traitement</i>
<b>Initiale</b>	Absence de douleurs spontanées	Pas de sensibilité à la palpation/percussion	Restauration coronaire avec ou sans protection pulpaire/ coiffage pulpaire
<b>Légère</b>	Douleur provoquée, Réponse accrue au stimuli et prolongée jusqu'à 20 secondes	Une sensibilité peut être observée à la palpation/percussion	Restauration coronaire avec ou sans protection pulpaire/ coiffage pulpaire
<b>Modérée</b>	Réaction accrue et prolongée au stimuli pendant quelques minutes	Douleur sourde à la palpation et percussion	Pulpotomie, si absence d'hémostase traitement endodontique
<b>Sévère</b>	Douleur spontanée, sévère et lancinante. Aggravation en position de décubitus	Sensible à la palpation et percussion	Pulpotomie, si absence d'hémostase traitement endodontique

Pour certains auteurs, le critère d'hémostase serait un critère important pour juger de la sévérité du processus inflammatoire. La persistance d'un saignement de la pulpe radiculaire après compression pendant deux minutes serait la preuve d'un tissu pulpaire inflammatoire. L'évaluation de la plaie pulpaire en peropératoire permet une meilleure évaluation de la situation inflammatoire réelle mais elle reste cependant incertaine et théorique.

**L'absence d'outils cliniques permettant d'évaluer l'état inflammatoire exact de la pulpe et de sa profondeur constitue actuellement un frein aux indications des thérapeutiques et à leur pronostic.**

### 3 Ingénierie tissulaire et Endodontie

« *L'ingénierie tissulaire est un domaine interdisciplinaire qui cherche à restaurer et à maintenir ou améliorer les fonctions d'un tissu en appliquant les principes de la biologie et de l'ingénierie* » (Langer et Vacanti 1993).

Son objectif est de recréer un tissu identique à l'original en associant des cellules, une matrice et des facteurs moléculaires. La première découverte des cellules souches a été observée chez la souris. Elle a établi qu'il est possible d'isoler des cellules pluripotentes (cellules souches) et de les injecter, celles-ci se développant de manière similaire aux tissus physiologiques (Evans et Kaufman 1981).

L'introduction des concepts et des méthodes de l'ingénierie tissulaire a bouleversé le domaine de l'endodontie. D'une approche passée centrée sur l'usage de matériaux pour réparer au mieux les tissus lésés, l'endodontie d'aujourd'hui propose :

- D'analyser et d'exploiter plus qu'avant les potentialités des cellules de l'hôte en limitant au maximum l'éradication de tissus de fort potentiel de l'endodonte. Ceci revient à revisiter les techniques traditionnelles - des coiffages aux pulpotomies à divers degrés - avec les connaissances sur les cellules-souches et les produits modulant leurs comportements qui sont issues de l'ingénierie tissulaire
- De poser les bases concrètes et de mettre en œuvre en clinique des stratégies de régénération endodontique dans laquelle les cellules de l'hôte sont conduites à coloniser des espaces de l'endodonte rendus acellulaires par la pathologie
- Et, dans une perspective ambitieuse mais cependant encore limitée dans les pratiques actuelles de l'odontologie, d'y introduire la thérapie cellulaire en tant que telle qui vise à créer un tissu de novo en greffant des cellules préparées ex vivo.

Afin d'appliquer les concepts de l'ingénierie tissulaire à l'endodontie, il faut en présenter les grands principes.

#### 3.1 Vecteurs impliqués

L'ingénierie tissulaire repose sur une triade de vecteurs : les cellules souches, les molécules de signalisation et les matrices ou « *scaffolds* ».

### 3.1.1 Les cellules souches dentaires

Une cellule souche est une cellule indifférenciée, précurseur de cellules dites « spécialisées », caractérisée par deux propriétés fondamentales : ses capacités de prolifération et de différenciation cellulaire. Ces cellules-souches sont plus ou moins engagées dans un processus cellulaire déterminé.

On retrouve ainsi plusieurs types de cellules souches suivant leurs capacités et le contexte physiologique :

- Les cellules **totipotentes** sont capables de se différencier dans tous les types cellulaires qui composent un organisme.
- Les cellules **pluripotentes** sont déjà engagées dans une voie de différenciation tissulaire spécifique qui correspond aux différents feuilletts embryonnaires.
- Les cellules souches **unipotentes** sont en fait le précurseur des progéniteurs déjà engagés dans une voie de différenciation cellulaire définie (exemple le kératinocyte de l'épiderme).
- **Les cellules souches embryonnaires** sont par définition **totipotentes**.
- **Les cellules souches adultes** se situent dans des niches tissulaires extrêmement nombreuses : moelle osseuse, peau, poils, glande mammaire et tissus dentaires. Elles peuvent être totipotentes mais pour la plupart sont en fait plus limitées dans leurs potentialités.
- Dans la famille des cellules-souches adultes, **les cellules-souches mésenchymateuses** ont attiré beaucoup d'attention pour la reconstruction des tissus squelettiques, essentiellement l'os, le cartilage mais aussi le complexe dentino-pulpaire.

L'isolement et l'exploitation des cellules souches embryonnaires se heurtent à des barrières légales et éthiques à la différence des cellules souches adultes, qui constituent une source de cellules attractives pour les thérapies régénératives (Demarco et al. 2011). Les cellules souches adultes sont une alternative à l'utilisation des cellules embryonnaires. Il en a résulté une quantité exceptionnelle d'études dans tous les organes et sur leur manipulation. Les

travaux sur ce sujet ont même valu un prix Nobel au biologiste britannique John B. Gurdon et au médecin japonais Shinya Yamanaka en 2012.

Parmi les cellules souches adultes dentaires, on retrouve principalement 4 types différents (Figure 9) :

- Les cellules souches de la pulpe dentaire des dents permanentes matures appelées *Dental Pulp Stem Cells (DPSC)* : ces cellules sont à l'origine des précurseurs qui assurent la réparation du complexe dentino-pulpaire (Gronthos et al. 2000).
- Les cellules souches de la papille apicale des dents permanentes immatures appelées *Stem Cells of the Apical Papilla (SCAP)* : ces cellules sont responsables du développement de la racine et de l'endodonte. Ce sont les premières cellules qui furent utilisées dans la régénération tissulaire en Endodontie dans les thérapeutiques de revitalisation (Sonoyama et al. 2006).
- Les cellules souches du ligament parodontal appelées *PerioDental Ligament Stem Cells (PDLSC)* : ces cellules sont notamment capables de se différencier en cémentoblastes et cellules produisant du collagène de type I (Seo et al. 2004).
- Les cellules souches de la pulpe dentaire des dents déciduales sont nommées *Stem Cells from Human Exfoliated Teeth (SHED)* : ces cellules peuvent se différencier en odontoblastes ou en ostéoblastes, mais semblent incapables de former l'ensemble du complexe dentino-pulpaire (Miura et al. 2003).

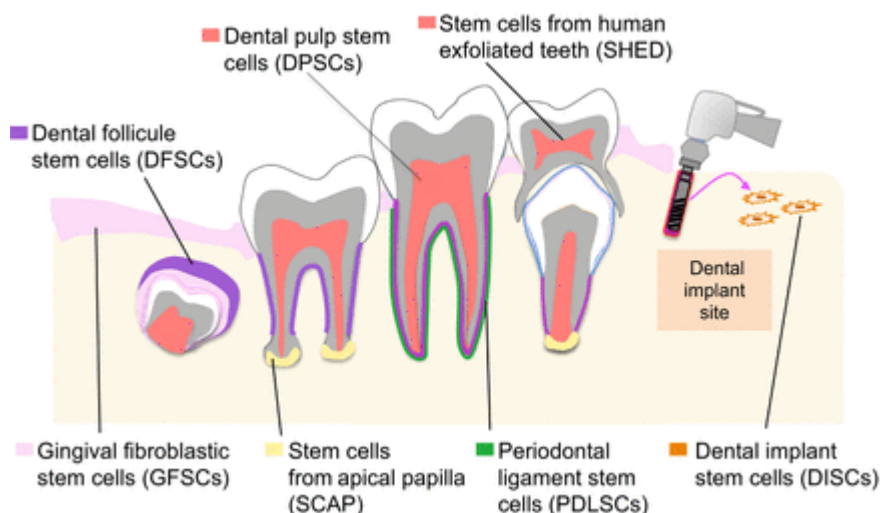


Figure 9 : Les différentes populations de cellules souches mésenchymateuses dentaires (Sharpe 2016)

Les principales cellules impliquées dans les thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire sont donc les **DPSC**.

Ces cellules ont été mises en évidence par l'équipe de Gronthos et al. (2000).

Elles possèdent des caractéristiques types de cellules souches mésenchymateuses :

- Un **potentiel clonogénique**
- Une **capacité de différenciation** en plusieurs lignées cellulaires
- Une **haute activité proliférative**
- Une haute **capacité d'auto-renouvellement**
- Une capacité de **formation de nodules minéralisés**
- Des propriétés **immunomodulatrices**
- Des propriétés **neurovasculaires** : elles sont attribuées à leur localisation dans la niche périvasculaire et à leur origine neuro-ectodermique embryonnaire (crête neurale céphalique).

Leur localisation dans des niches permet une connexion avec les tissus environnants via une interface dynamique avec de nombreux facteurs moléculaires (Sui et al 2020).

Leur capacité de différenciation permet aux DPSC de se différencier en plusieurs types cellulaires : odontoblastes, cellules neuronales, endothéliales, chondrocytes ou ostéoblastes (Gronthos et al. 2000). Cette différenciation va dépendre des facteurs moléculaires impliqués dans le recrutement des DPSC et des cascades cellulaires qui en découlent.

Il a été démontré que ces cellules stimulées par un microenvironnement favorable expriment au sein de leur matrice plusieurs marqueurs impliqués dans la différenciation des odontoblastes (Gronthos et al. 2000) : les principales protéines matricielles minéralisées sont le collagène de type I, la fibronectine, les DPM1, l'ostéopontine, l'ostéonectine et l'ostéocalcine, ainsi que la BSP. Par ailleurs, ces cellules expriment deux marqueurs spécifiques des odontoblastes : la DSP et la DPP, issues d'une molécule parente, la sialophosphoprotéine (DSPP).

Au cours des deux dernières décennies, d'énormes progrès dans les études sur les DPSC ont été faits.

- Leur découverte et la caractérisation des leurs capacités de différenciation fonctionnelle (2000-2003) :

Les pDPSC, en 2000, puis les dDPSC, en 2003, ont été isolées, identifiées et caractérisées. Les équipes ont démontré leur potentiel clonogénique et leur haute capacité de prolifération et de différenciation cellulaire (Shi et Gronthos 2000) (Shi et Gronthos 2002) (Shi 2003).

- Leurs mécanismes de régulation dans les études précliniques (2004-2012) :

Ces études ont mis en évidence leur possibilité à se différencier en neurones actifs (Gronthos 2008), leur potentiel vasculogène (Nakashima 2008), leurs propriétés immunomodulatrices (Shi 2008), leur implication dans les réponses immunes (Wang 2005) et leur pouvoir de régénération pulpaire (Huang 2010).

- Les essais précliniques *in vivo* et leurs applications cliniques dans la thérapeutique pulpaire (2013-2019) :

Une série d'études sur la réparation pulpaire dans différents modèles expérimentaux ont permis d'identifier plus précisément les contingents cellulaires « *in vivo* » constituant le pool de cellules souches dans la pulpe. Ce pool s'avère hétérogène ; on peut citer comme exemple les DPSC dérivées des cellules gliales et régulées par la voie de signalisation impliquant la protéine Sonic hedgehog (Shh) (Kaukua et al. 2014).

De nombreux travaux ont été réalisés, tels que ceux identifiants des marqueurs tels que  $\alpha$ -SMA (pour revue Sui et al. 2020). Une série d'études précliniques d'ingénierie pulpaire avec des cellules souches, notamment les dDPSC ont été conduites chez l'animal « *in vivo* ».

Ces travaux culminent avec le premier essai clinique de thérapie cellulaire utilisant des DPSC en 2017 (Nakashima et al. 2017) qui sera détaillé dans les stratégies thérapeutiques ultérieurement (cf page 54)

### 3.1.2 Les facteurs de croissance



Les facteurs de croissance sont un ensemble de polypeptides situés dans la matrice extracellulaire. Ils ont un rôle essentiel dans le recrutement, la prolifération et la différenciation cellulaire grâce à leur liaison à des récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules cibles et à la cascade de signalisation cellulaire qui en résulte (pour revue : Gong et al. 2016).

### *3.1.2.1 Applications dans la réparation et la régénération pulpaires*

Pour être efficaces, ces facteurs doivent posséder trois fonctions :

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

### *3.1.2.2 Types de facteurs impliqués*

Lors d'une agression exogène, la couche superficielle odontoblastique peut être détruite, activant alors la différenciation des DPSC en cellules « *odontoblast-like* ». Cette différenciation s'opère concrètement lors du processus carieux et de la déminéralisation de la dentine qui libère les facteurs de croissance séquestrés par le minéral.

Ces facteurs induisent l'angiogenèse, la minéralisation, l'augmentation des gènes associés au phénotype des odontoblastes et la fonction de chimiotactisme sur les cellules souches. Ils modulent l'expression de certaines chémokines (IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 $\beta$ ). Celles-ci vont à leur tour moduler le processus inflammatoire et recruter les cellules immunitaires et les cellules souches mésenchymateuses. Les molécules de signalisation pro- et anti-inflammatoires sécrétées permettent de coordonner la réponse inflammatoire pour permettre la régénération tissulaire (Widbillier et al. 2018) (Galler et Widbillier 2020).

Ces facteurs de croissance sont produits par les cellules du complexe dentino-pulpaire sain et inflammatoire et ont un impact sur la réparation tissulaire. Un certain nombre de ces facteurs sont piégés dans la matrice dentinaire (notamment les **TGF $\beta$**  et les **BMP**). Ils seront relargués soit naturellement dans le processus carieux, soit lors des thérapeutiques par des agents chélatants le calcium qui permettent leur libération (EDTA).

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

- **La famille TGF: Transforming Growth Factors Béta**

Elle est représentée par trois isoformes dans la dentine. Leurs effets sont variables et dépendent du type de cellules.

L'isoforme majeure est le **TGFβ1**. Ce facteur de croissance multifonctionnel possède de multiples propriétés (Kim et al. 2012 b) :

- **Prolifération cellulaire** : il stimule la prolifération des fibroblastes, des ostéoblastes et des odontoblastes ainsi que celle des chondrocytes. Il faut noter que le TGFβ1 peut également inhiber la prolifération cellulaire en fonction du contexte tissulaire et de l'étape de réparation tissulaire.
- **Chimiotaxie** : il possède un fort pouvoir sur les cellules favorisant ainsi leur migration *in situ*.
- **Stimulation de l'angiogenèse** : il peut agir directement en régulant la prolifération et l'activité protéolytique des cellules endothéliales, ou indirectement en interagissant avec d'autres cytokines qu'il potentialise ou inhibe comme le FGF ou le VEGF.
- **Régulation de la réponse immunitaire** : il est considéré à priori comme un puissant immunosuppresseur. Toutefois, son rôle est double : dans un premier temps, il a un rôle pro-inflammatoire en attirant par chimiotaxie les macrophages et les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes immatures dans les sites subissant une agression. Ultérieurement, il réduit l'inflammation en désactivant les macrophages, en inhibant leur prolifération ainsi que celle des cellules dendritiques, des lymphocytes T et B.
- **Stimulation de la minéralisation** : il favorise la différenciation cellulaire des DPSC en cellules « *odontoblast-like* » et stimule la minéralisation médiée par les DPSC. En association avec le Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2), son activité est potentialisée et assure une augmentation de la phosphatase alcaline, de l'expression de DSP et DMP-1 et de la formation de nodules minéralisés.

- **La famille BMP : les Bone Morphogenetic Protein**

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

- **BMP2** peut induire la formation de dentine réparatrice et cette protéine peut favoriser l'induction de l'expression de la sialophosphoprotéine dentinaire, et augmenter ainsi l'activité de la phosphatase alcaline. Cependant, elle ne possède pas d'effet sur la prolifération cellulaire (Demarco et al. 2011).
- **BMP4** pourrait aussi favoriser la différenciation et la prolifération des cellules souches dentaires en "odontoblast-like" (Gronthos et al. 2000).

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

Le tableau (Tableau 3) dresse une liste des différents facteurs de croissance impliqués dans la régénération pulpaire (Suzuki et al. 2011) (Kim et al. 2012 b) (Huang et al. 2013) (Smith et al. 2016) :

<i>Facteurs de croissance</i>	<i>Signification</i>	<i>Fonctions principales</i>
<b>BMP-2</b>	Bone morphogenetic protein 2	Impliqué dans la réparation tissulaire Stimulation de la différenciation des cellules pulpaire en odontoblastes Exprimé pendant la morphogénèse dentaire
<b>BMP-4</b>	Bone morphogenetic protein 4	Augmente la différenciation odontoblastique
<b>BMP-7</b>	Bone morphogenetic protein 7	Favorise la différenciation des DPSC en phénotype minéral
<b>BMP-11</b>	Bone morphogenetic protein 11	Impliqué dans la minéralisation, augmentation de l'expression de DSPP, DMP-1, phosphatase alcaline
<b>TGF-β1</b>	Facteur de croissance transformant 1	Contrôle la migration et la prolifération, Différenciation odontoblastique Synthèse de la MEC Rôle dans la réponse immunitaire

<b>TGF-β2</b>	Facteur de croissance transformant 2	Régule positivement la différenciation des DPSC en phénotype minéral
<b>TGF-β3</b>	Facteur de croissance transformant 3	Impliqué dans le développement embryonnaire, le processus de réparation tissulaire et la différenciation odontoblastique
<b>IL-β1</b>	Interleukine bêta 1	Rôle pro-inflammatoire
<b>SDF-1</b>	Alpha chimiokine	Facteur chimiotactique majeur des CSH, entraîne augmentation de la synthèse de collagène I
<b>PDGF</b>	Facteur de croissance dérivé des plaquettes	Favorise l'angiogenèse et la chimiotaxie des cellules souches, agit en synergie avec les autres facteurs de croissance
<b>PIGF</b>	Facteur de croissance placentaire	Favorise l'angiogenèse Différenciation ostéogénique des cellules souches
<b>TNF-α</b>	Tumor Necrosis Factor	Différenciation des cellules pulpaires en odontoblastes via P38 (MAP Kinase)
<b>EGF</b>	Facteur de croissance épidermique	Réparation du complexe dentino-pulpaire Différenciation neuronique des DPSC et SCAP Induction de la migration, différenciation et prolifération cellulaire
<b>FGF-2</b>	Facteur de croissance des fibroblastes	Permet la prolifération tissulaire, migration cellulaire et la stimulation de l'angiogenèse
<b>IGF</b>	Facteur de croissance insulinique	Impliqué dans la formation de la matrice dentinaire Prolifération, différenciation cytologique, odontoblastique et améloblastique Activation de la MAP kinase
<b>VEGF</b>	Facteur de croissance des cellules endothéliales	Facteur angiogénique Induit la différenciation des cellules pulpaires en fibroblastes
<b>NGF</b>	Facteur de croissance neuronal	Permet la différenciation odontoblastique in vitro

*Tableau 3 : Les principaux facteurs de croissance et leurs rôles*

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

Le DMA désigne un complexe protéique issu de dents porcines, purifié et lyophilisé. Sa particularité est d'être enrichi en protéines matricielles de la famille des amélogénines. Parmi les DMA, l'**Emdogain™** (Institut Straumann, Bâle, Suisse) est un produit actuellement commercialisé. Il est composé d'une poudre contenant des DMA lyophilisés et d'un hydrogel pour compléter sa formule.

L'Emdogain™ possède diverses indications notamment dans la régénération parodontale, les défauts intra-osseux et les récessions gingivales. Il est utilisé comme agent thérapeutique car il permet d'améliorer le processus de cicatrisation.

En effet l'application des dérivés de la matrice amélaire sur la surface radiculaire provoque le développement d'une nouvelle couche cémentaire assurant l'élaboration d'une nouvelle attache parodontale (Glise et Borghetti 2009).

Dans la suite d'un nombre important de travaux fondamentaux sur le rôle des amélogénines dans le développement dentaire, en 2014, il a été démontré que l'Emdogain™ avait de même un impact sur l'odontogénèse via la stimulation de la production de certains facteurs de transcription (Runx2) (Wang et al. 2014).

Il a la capacité de favoriser la formation de tissus durs comme la dentine en stimulant l'expression de certains marqueurs cellulaires dans les cellules pulpaire, des protéines dentinaires et des facteurs de croissance comme le TGF-β1 (Wang et al. 2018).

Il pourrait être utilisé dans les thérapies de conservation de la vitalité pulpaire.

Garroncho-Rangel et al. ont réalisé un coiffage pulpaire sur 90 molaires lactéales. Le taux de succès est de 98% (Garroncho-Rangel et al. 2009). Sur des dents matures permanentes, Olsson et son équipe ont comparés l'efficacité de l'Emdogain™ à celle du MTA lors d'un coiffage pulpaire direct. Il est capable de produire une dentine réparatrice, cependant elle est moins dense et plus aléatoire que celle produite avec l'utilisation du MTA (Olsson et al. 2005).

### 3.1.3 Les matrices ou « *scaffolds* »

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

De manière générale, l'une des stratégies les plus utilisées consiste à mimer la matrice extracellulaire pour que les cellules évoluent dans un « environnement naturel » et que celles-ci expriment toutes leurs potentialités (Chan et Mooney 2008).

### 3.1.3.1 Les « Scaffolds » utilisés en ingénierie tissulaire

Plusieurs études ont permis d'établir un cahier des charges idéal pour l'utilisation de matrices dans l'ingénierie tissulaire (Hutmacher 2000) (Gerhardt et Boccaccini 2010) (Baino et al. 2015) (Dissanayaka et Zhang 2020) :

- 1- **Structure dimensionnelle** : support solide tridimensionnel et résistant afin de mimer une matrice extracellulaire artificielle
- 2- **Bioactivité** : capacité de supporter les activités cellulaires telles que l'activation des systèmes avec les molécules de signalisation
- 3- **Biocompatibilité** : absence de toxicité requise, faible taux de dégradation et capacité de biodégradation afin d'éviter la réintervention
- 4- **Propriétés physico-chimiques et mécaniques** : propriétés similaires à celles du tissu à régénérer
- 5- **Porosité** : doit avoir une porosité contrôlée pour nicher les cellules et molécules, pouvant permettre la vascularisation, les échanges, le passage des nutriments et l'évacuation des déchets
- 6- **Propriétés biologiques** : doit faciliter l'adhésion, la migration, la différenciation cellulaire, avoir une action ostéoconductrice et ostéoinductrice, et favoriser l'angiogenèse
- 7- **Fabrication** : facilité de fabrication et de reproduction, faible coût et large disponibilité

### 3.1.3.2 Modèles de « scaffold »

Dans le cadre de l'ingénierie tissulaire en Odontologie, de nombreuses variétés de « scaffolds » peuvent être utilisées. On retrouve des polymères synthétiques, des polymères biologiques ou des biocéramiques (Gathani et Raghavendra 2016) (Devillard et al. 2017) (Mangione et Vital 2018).

Dans le cadre de cette thèse, les hydrogels seront plus spécifiquement abordés.

### 3.1.3.2.1 Définition des hydrogels

Les hydrogels se définissent comme des macromolécules de chaînes de polymères réticulés contenant une grande quantité de liquide, majoritairement de l'eau.

Deux grands types d'hydrogels existent : les **naturels** et les **synthétiques**, qui sont eux-mêmes divisés selon leur procédé de fabrication : par **réticulation physique** ou **réticulation chimique**.

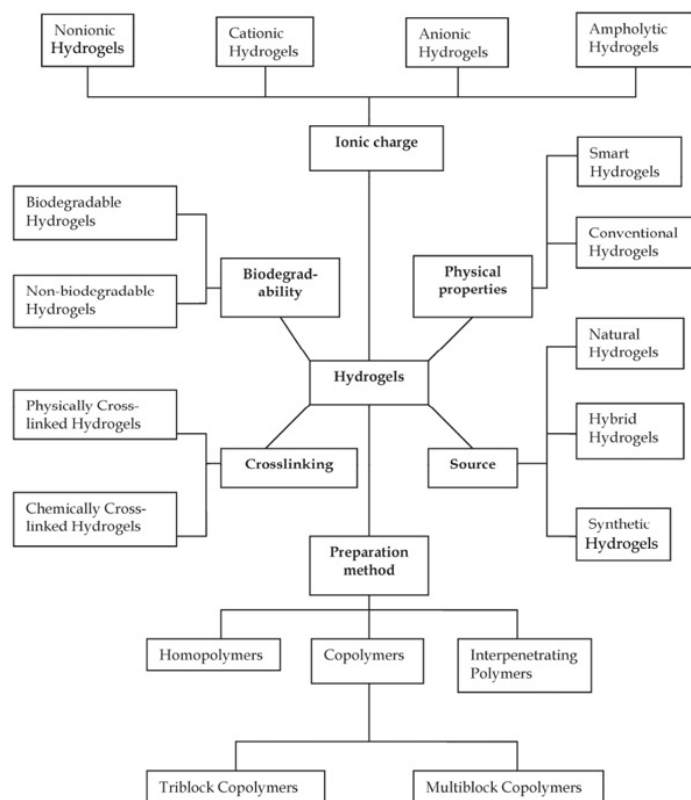


Figure 10 : Classification des hydrogels (Patel and Mequanint, 2011)

Le premier hydrogel synthétique est mis au point en 1954 par Wichterle et Lim (Fukushima et al 2019).

Les hydrogels peuvent être hybrides : une combinaison d'hydrogels naturels et synthétiques.

Selon leur méthode de préparation, ils peuvent être constitués de plusieurs unités de monomère identiques ou différentes.

Leur classification se fait selon différents critères comme les propriétés physiques, la charge ionique, les différents types de liaisons, la biodégradation, la source et la méthode de préparation, représentés par le diagramme ci-dessous (Figure 10).

Ils peuvent avoir une configuration cristalline, semi-cristalline ou amorphe (Ahmed 2015).

### 3.1.3.2.2 Réaction de prise et méthode de préparation

Les hydrogels se forment à partir d'un processus de réticulation. Lors de ce procédé, les groupements hydrophiles se multiplient au sein des polymères prêt à l'assemblage, pour former des nœuds et obtenir un réseau de polymères. Les différents réglages tels que la température, la quantité et le type de solvant influencent la structure finale du réseau.

- Pour la **réticulation physique** : des liaisons faibles sont établies. Parmi les liaisons faibles se trouvent les liaisons hydrogènes, les liaisons de Van der Waals et les interactions ioniques.

Celles-ci ne nécessitent pas d'agent réticulant et sont réversibles selon le contexte physico-chimique. Ils possèdent une relative facilité de production et leur dissolution est empêchée par des interactions physiques, existantes entre les différentes chaînes de polymères (Vasaprasad et al. 2017).

- Pour la **réticulation chimique** : des liaisons covalentes sont établies, elles sont irréversibles. Elles ne sont ni thermoréversibles, ni solvoréversibles.

C'est un système efficace avec une formation rapide du gel. Des agents réticulants sont utilisés, appelés catalyseurs, il peut s'agir par exemple du glutaraldéhyde, de polyaldéhydes, d'épichlorohydrine. Les catalyseurs sont majoritairement incompatibles avec le vivant, il est nécessaire de les supprimer avant l'utilisation de l'hydrogel (Vasaprasad et al. 2017).

A partir de la méthode de préparation, les hydrogels peuvent être classés en homopolymères, copolymères, réseaux semi-interpénétrants et réseaux interpénétrants.

- Les hydrogels homopolymères sont constitués d'une espèce monomère unique. Ils peuvent posséder une structure réticulée dépendant de la nature du monomère et de la technique de polymérisation.
- Les hydrogels copolymères sont composés de deux ou de plusieurs monomères dissemblables, avec au moins une espèce monomère hydrophobe.
- Un réseau semi-interpénétrant est un polymère linéaire pénétrant dans un réseau réticulé sans liaison chimique. Ce réseau possède :
  - Des liaisons faibles de types ioniques qui permet d'augmenter la résistance mécanique et d'augmenter la sensibilité du pH.
  - Des liaisons fortes permettant le maintien de la structure tridimensionnelle.



- Un réseau interpénétrant est une association de deux polymères différents dont un réticulé. Sa structure permet d'assurer la stabilité et la morphologie des hydrogels (Haugen et al. 2020).

### 3.1.3.2.3 Les « scaffolds » biologiques

Les différents types de « scaffolds » biologiques impliqués dans l'ingénierie tissulaire sont le **plasma riche en plaquettes (PRP)**, le **plasma riche en fibrine (PRF)**, le **chitosan**, le **collagène**, l'**acide hyaluronique**, les **alginate**s. Tous ces « scaffolds » biologiques possèdent un certain nombre des propriétés communes (Tableau 4) (Kitamura et al. 2011) (Shi et al. 2012) (Demetriou 2018) :

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

*Tableau 4 : Avantages et limites des « scaffolds » biologiques*

#### 3.1.3.2.3.1 Le PRP

Le Plasma Riche en Plaquettes (PRP) correspond à un concentré plaquettaire autologue de première génération enrichi en facteurs de croissance tels que PDGF, le TGF $\beta$ , le VEGF, l'IGF. Il est difficile de contrôler la concentration et d'identifier précisément les facteurs de croissance qui s'y trouvent (Gathani et Raghavendra 2016). Il existe un risque de rejet immunologique et de transmission pathogène (Jin et al. 2018).

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

#### 3.1.3.2.3.2 Le PRF

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

Il est obtenu via un prélèvement sanguin dans des tubes à essai sans anticoagulant, centrifugé instantanément après le prélèvement. Il contient des facteurs de croissance tels que l'IGF, le PDGF, le TGF $\beta$ 1.

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

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

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

#### 3.1.3.2.3.3 Le collagène

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

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

Il est utilisé pour encapsuler les cellules souches, avec ou sans facteurs de croissance, pour régénérer des tissus pulpaire sur des modèles animaux (Dissanyaka et Zhang 2020). Le collagène possède une grande résistance à la traction mais comme les autres « *scaffold* » naturels, il est mécaniquement faible et possède un taux de dégradation rapide (Shi et al. 2012).

#### 3.1.3.2.3.4 Le chitosan

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

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

L'utilisation de facteurs de croissance combinés à un « *scaffold* » permet de former une quantité nettement supérieure de dentine réparatrice. En effet, en utilisant des microsphères de chitosan imbibées de TGF $\beta$ 1, la formation de dentine réparatrice est 3 à 6 fois plus importante ainsi que la prolifération de cellules « *odontoblasts-like* » par rapport aux échantillons sans facteur de

croissance. Les résultats montrent que TGFβ1 possède un profil de libération prolongée (Li et al. 2014). Sa combinaison avec le chitosan est une forme commercialisée pour les coiffages pulpaire. Cependant depuis 2015, la Haute Autorité de Santé (HAS) a donné un avis défavorable à l'inscription de la base d'implantation d'une matrice de chitosan. (Ducret et al. 2019).

#### 3.1.3.2.3.5 L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane présent dans la matrice extracellulaire.

Il s'agit d'un polysaccharide linéaire, présent en grande quantité dans le liquide synovial.

Il est présent dans la pulpe et diminue au cours du développement. Ainsi l'acide hyaluronique contribue au développement initial de la matrice dentinaire (Yuan et al. 2011).

Il possède un fort potentiel pour l'ingénierie tissulaire grâce à sa faible immunogénicité et son rôle dans la différenciation cellulaire. Il possède aussi un rôle dans la mobilité cellulaire et dans la cicatrisation (Inuyama et al. 2010).

L'acide hyaluronique peut supprimer l'expression des cytokines pro-inflammatoires.

Il a pour avantage de pouvoir être modifié structurellement et chimiquement, de pouvoir être réticulé et d'être injecté sous différentes formes.

Cependant, il est hydrosoluble et possède une dégradation rapide par la hyaluronidase (Inuyama et al. 2010) (Kitamura et al. 2011) (Shi et al. 2012).

#### 3.1.3.2.3.6 Les alginates : hydrogels biologiques

Les alginates sont des glycanes hautement transformables et peuvent encapsuler les cellules et les molécules bioactives. Ils sont couramment utilisés dans les régénérations parodontales et pulpaire. Ils sont faciles à produire.

En 2002, Dobie et al. mettaient en évidence que les hydrogels d'alginate pouvaient avoir un rôle dans la régénération pulpaire « *in vitro* ». En effet, en prenant des matrices avec des hydrogels d'alginate combiné au facteur de croissance TGFβ-1 qui sont injectées, une hausse de sécrétion de matrice dentinaire et une induction de cellules de types odontoblastiques surviennent. Une réponse dentinogène réparatrice avec la sécrétion d'une matrice est obtenue. L'hydrogel d'alginate permet une régénération tissulaire et une délivrance de molécules bioactives pour améliorer cette capacité de régénération (Dobie et al. 2002).

Par exemple, une formation adéquate de tissu osseux est observée lorsque l'alginate sert de « *scaffold* » ensemencé avec des cellules souches. Kolambkar et al. a introduit un système de distribution de facteur de croissance combiné à un « *scaffold* » d'alginate pour guider la régénération osseuse. Les résultats indiquent que la libération prolongée des facteurs de croissance via l'alginate est nécessaire pour obtenir une régénération osseuse (pour revue : Sun et Tan 2013).

Lorsqu'ils sont liés au ligand RGD, ils possèdent un rôle dans l'attachement cellulaire (Shi et al. 2012).

Les inconvénients de l'alginate sont sa faible résistance mécanique comme dans de nombreux « *scaffolds* » biologiques et sa dégradation qui est difficilement contrôlable (Chan et Mooney 2008). Les alginates peuvent être dissouts par des chélateurs du calcium (Dissanayaka et Zhang 2020).

#### 3.1.3.2.4 Les « *scaffolds* » synthétiques

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

- Les **polymères** incluant les hydrogels synthétiques
- Les **biocéramiques**

A l'inverse des « *scaffolds* » biologiques, les « *scaffolds* » synthétiques ont pour avantage principal d'être contrôlables et modulables dans leurs propriétés physico-chimiques (Tableau 5). Ils ont des propriétés et des limites qui diffèrent des « *scaffolds* » biologiques (Dissanayaka et Zhang 2020).

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

Tableau 5 : Avantages et limites des scaffolds synthétiques

#### 3.1.3.2.4.1 Les polymères : hydrogels synthétiques

Les polymères sont synthétisés chimiquement, ce qui leur confère des propriétés modulables tels que leurs propriétés physico-chimiques ou leur poids moléculaire.

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

- **L'acide polyglycolique (PGA)** : il est utilisé dans les transplantations cellulaires et permet la dégradation de déchets de la matrice extracellulaire. Il possède la capacité à faciliter l'adhésion et la prolifération cellulaire. Il est utilisé dans les thérapeutiques de régénération à court terme à cause de son taux de dégradation rapide et son insolubilité (Maticescu et al. 2020) (Dissanyaka et Zhang 2020).
- **L'acide polylactique (PLA)** : Il s'agit d'un polymère amorphe ou semi-cristallin. Il est présent sous forme de deux énantiomères : l'acide poly-L-lactique et l'acide poly-D-lactique. En fonction de leur proportion, les propriétés mécaniques et le temps de dégradation varient. Il est attrayant pour sa vitesse de dégradation lente, il est ostéoconducteur et améliore les activités cellulaires des cellules souches et il est plus hydrophobe que le PGA (Singhal et al. 1996)(Gathani et Raghavendra 2016) (Zein et al. 2019). La synthèse en 3D de matrices de PLA possède des similitudes avec l'os trabéculaire natif. Il est utilisé comme candidat pour la réparation et la régénération osseuse (Velioglu et al. 2019).
- **L'acide poly(lactique-co-glycolique) (PGLA)** : est un copolymère linéaire composé de deux monomères : l'acide lactique et l'acide glycolique avec différents ratios. En fonction des concentrations de chacun, les propriétés physico-chimiques varient. Différentes formes de synthèse sont possibles : : les microsphères injectables, les hydrogels ou les fibres.  
Il peut être modulable en différentes formes et peut encapsuler des biomolécules. Il est plus résistant à la contraction que les matrices biologiques.  
Selon Huang et al, le PGLA a pour avantage de pouvoir engendrer, avec des cellules souchesensemencées dans la matrice, la formation d'un tissu dentinaire après 3 à 4

mois. Les cellules souches vont se différencier et étendre leur processus cellulaire dans les tubules dentinaires, ce qui permettra une libération des facteurs de croissance (Huang et al. 2010).

Cependant il possède une faible ostéoconductivité (Gentile et al. 2014).

- Le **poly(éthylène glycol) (PEG)** : il s'agit d'un polymère hydrophile, utilisé dans les régénérations pulpaire *in vivo*. En association avec de la fibrine sous la forme d'hydrogel, il a montré un potentiel pour la vascularisation, ce qui pourrait avoir des applications dans les techniques de revascularisation (Jiang et al. 2013). Il est photopolymérisable et peut délivrer une variété d'agents comme des facteurs de croissance, des protéines adhésives et des agents anti-inflammatoires (Yuan et al. 2011)(Dissanyaka et Zhang 2020).

#### 3.1.3.2.4.2 Les biocéramiques

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

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

- **Les biocéramiques phosphocalciques**

Les biocéramiques phosphocalciques, ou céramiques résorbables correspondent à :

- L'**hydroxyapatite** : Il s'agit du composant minéral principal de la dent et de l'os. Sa similitude avec le tissu osseux lui accorde une biocompatibilité et une ostéoconductivité intéressantes. Il possède un fort pouvoir d'adhésion et de prolifération pour les ostéoblastes mais il est non dégradable et faiblement soluble.  
Il est indiqué dans le traitement des défauts parodontaux principalement. Plusieurs formes ont été expérimentés cliniquement, parmi elles, les blocs de céramiques solides, les blocs poreux et les particules solides.
- Le phosphate tricalcique **alpha** ( $\alpha$ TCP), composant moins stable que le phosphate tricalcique béta.
- Le **phosphate tricalcique béta** ( $\beta$ TCP) : il a été mis au point par l'équipe de Pierre Weiss, Nantes. Il s'agit d'une céramique poreuse multi-cristalline composée d'un mélange de poudre de phosphate tricalcique et de poudre de billes de naphthalène.

Il possède un taux de résorption supérieur aux autres biocéramiques et peut entraîner une liaison importante entre l'os et le calcium. Il est biodégradable, ostéo-conducteur et favorise les activités cellulaires (Goodarzi et al. 2019).

Son utilisation la plus courante est la régénération osseuse. En effet, il a été montré que ses propriétés ostéoconductrices peuvent encourager une nouvelle croissance osseuse grâce à une résorption rapide par solubilisation des ions calcium et phosphate. (LeGeros 2008) (Jordana et al. 2017).

Les biocéramiques phosphocalciques sont largement utilisées dans la régénération osseuse grâce à leurs similitudes en termes de structure et de composition chimique avec les tissus minéralisés.

Ces « *scaffolds* » possèdent des caractéristiques intéressantes telles qu'une excellente biocompatibilité (dû à la ressemblance avec la phase minérale du tissu osseux), notamment par leurs capacités d'ostéoinductivité, d'ostéoconductivité, de bioactivité et d'hydrophilie.

Cependant, ils sont produits sous formes poreuses avec des propriétés mécaniques faibles, ce qui les rend fragiles. Ils ne sont pas compatibles avec l'encapsulation cellulaire (Baino et al. 2015) (Moussa et Aparicio 2018).

Il est possible de combiner deux biocéramiques distinctes comme l'hydroxyapatite et le  $\beta$ TCP, ils forment alors des phosphates de calcium biphasiques (BCP) présents sur le marché comme produit de substitution osseuse. Lorsqu'ils sont combinés, les BCP allient les propriétés physico-chimiques de chacun des composés : ils possèdent un potentiel bioactif supérieur avec davantage de stabilité et peuvent permettre l'induction d'une croissance osseuse (Hutmacher 2000).

- **Les verres bioactifs**

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

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

Cependant l'utilisation de ces verres comme « *scaffold* » semble limitée à cause de leur fragilité, leur faible force mécanique, leur difficulté de mise en œuvre clinique et leur haute densité (Jordana et al. 2017) (Moussa et Aparicio 2018).

- **Les biocéramiques**

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

#### 3.1.3.2.5 Association de plusieurs « scaffolds »

Plusieurs études ont démontré que l'association de plusieurs types de matrices pouvaient potentialiser leurs effets. Elle améliore notamment la bioactivité des « scaffolds » et la résistance du matériau.

#### 3.1.3.2.6 Propriétés spécifiques des hydrogels

- Propriétés physico-chimiques :

Les hydrogels sont conçus avec des réponses modulables et contrôlables afin de pouvoir subir des variations avec les changements de conditions environnementales. Les stimuli physiques (tels que la température, la pression, le champ électrique) et chimiques (comme la composition du solvant, le pH, la force ionique) permettent d'effectuer des transitions de volumes importants (Ahmed 2015).

Ils sont injectables et modulables, possède un grand pouvoir absorbant (jusqu'à plusieurs fois leur poids) et un grand degré de flexibilité comparable aux tissus vivants ce qui leur confèrent un avantage important.

En effet l'espace endodontique est étroit, leur capacité d'injection permet au clinicien de transplanter des cellules associées ou non à des molécules bioactives, c'est une technique mini-invasive. Lorsque l'hydrogel est inséré, il peut se solidifier.

Leur capacité d'absorption dépend des groupes fonctionnels hydrophiles (Ahmed 2015). Ils possèdent une capacité d'expansion, de libération à distance, de mémoire de forme et d'incorporation pour les indices biomoléculaires.

Leur caractère hydrophile peut retenir une grande quantité d'eau et de fluides biologiques et peuvent permettre le passage de nutriments au travers leur structure (Mantha et al 2019) (Abbass et al. 2020).

- Propriétés mécaniques :



Les propriétés mécaniques des hydrogels dépendent de la rigidité initiale des chaînes de polymères, du type de molécules, de la densité de réticulation, du degré d'expansion et des conditions de polymérisation (Lee et Mooney 2001).

Leur capacité de réticulation permet de maintenir l'intégrité du réseau, ils ne se dissolvent pas à de fortes concentrations d'eau (Mantha et al. 2019).

- Propriétés biologiques :

Les hydrogels sont semblables sur de nombreuses caractéristiques aux tissus mous.

La dégradation contrôlée des hydrogels permet de coordonner le taux de dégradation d'un « *scaffold* » au développement tissulaire simultanément (Lee et Mooney 2001). Ils possèdent une porosité variable, adaptable en fonction des besoins recherchés notamment pour la diffusion des nutriments et des déchets cellulaires. Ils peuvent assimiler et libérer des agents biologiques (Silva et al. 2018).

Ceux réticulés chimiquement peuvent contrôler le lieu et le moment de la libération du principe actif sans utilisation d'un stimulus. Ils peuvent reproduire la structure de la matrice extracellulaire ainsi que les caractéristiques biologiques de celle-ci.

Ces différentes qualités introduisent les hydrogels comme candidats idéals pour la médecine régénératrice.

### *3.1.3.3 Méthodes d'utilisation de ces dispositifs dans la réparation et la régénération pulpaire*

La matrice tridimensionnelle doit être mise en place au contact du tissu pulpaire. Pour ce faire, différentes méthodes ont été envisagées :

- L'**implantation** d'une matrice : il s'agit d'une matrice poreuse contenant des facteurs de croissance, des éléments nutritifs et pouvant mimer les stimulations de l'activité cellulaire de la matrice extracellulaire naturelle.

Les trois principales techniques de fabrication de ces matrices sont : l'auto-assemblage moléculaire, l'électrofilage et la séparation de phase induite thermiquement. L'**injection** : la matrice doit être souple pour être injectable. C'est le cas des hydrogels pouvant être mis en place à l'aide d'une seringue.

- L'**impression cellulaire 3D** : divers types cellulaires mis en place dans un gel afin de recréer une pulpe dentaire (Bansal et al. 2014).

## 3.2 Procédures actuelles en Endodontie

Lors d'une agression pulpaire, quelle que soit son origine bactérienne ou traumatique, le traitement de référence est la pulpectomie complète ou traitement endodontique. Bien que considéré comme inévitable, sa mise en œuvre implique plusieurs inconvénients :

D'un point de vue mécanique : une diminution de la résistance mécanique des dents dépulpées conduit les auteurs à proposer des traitements dentino-pulpaire les plus conservateurs de tissu (Hayashi et al. 2011).

En effet, l'éradication de la pulpe entraîne une perte de substance des structures dentaires mais également des modifications structurales, biologiques et neurosensorielles induites par la disparition du tissu pulpaire.

- D'un point de vue biologique : la perte du tissu pulpaire implique la disparition des réponses cellulaires immunitaires et des capacités de réparation du complexe dentino-pulpaire. La dent dépulpée perd ainsi sa fonction de défense de l'organe dentaire.
- D'un point de vue clinique : la mise en œuvre du traitement endodontique est techniquement difficile et chronophage, notamment à cause de la complexité du réseau endodontique. Plusieurs études épidémiologiques ont permis d'évaluer la qualité des traitements endodontiques : dans l'étude de Boucher et al. (2002), sur 8743 racines seulement 21% présentaient un traitement endodontique acceptable et presque 30% présentaient une lésion péri-apicale.

Ces différents éléments tendent à montrer l'intérêt de préserver au maximum l'intégrité du tissu pulpaire. C'est pourquoi, depuis plusieurs années déjà, de nouvelles thérapeutiques sont mises en place : on parle des **thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire**. Elles se basent principalement sur l' **exploitation du potentiel de réparation pulpaire** (Kitamura et al. 2011) (Taha et al. 2020), et ce en lien avec la progression des connaissances fondamentales sur les cellules-couches présentes dans l'endodonte et le parodonte et leur stimulation par des matrices et des facteurs de croissance (cf chapitre précédent).

### 3.2.1 Objectifs

En 1965, Kakehashi et al. mettaient en évidence la capacité du tissu pulpaire à conserver sa vitalité en cas d'exposition. Ce processus est possible uniquement dans un environnement favorable tant sur les plans biologique, physiopathologique que clinique. Lorsque ces conditions sont réunies, la formation d'un pont minéralisé en regard de la zone exposée se produit, permettant ainsi la protection du complexe dentino-pulpaire sous-jacent. La formation de ce pont minéralisé bénéficie d'une induction via la mise en place d'un biomatériau spécifique (Boukpepsi et al. 2019).

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

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

Elles ont pour objectif soit de **protéger les odontoblastes primaires** (dans le coiffage indirect) soit de **recruter de nouveaux odontoblastes** (coiffage direct) afin de **promouvoir la formation de la dentine tertiaire ou d'un pont dentinaire** (Boukpepsi et al. 2019), soit d'assurer une réparation et de redonner une homéostasie pérenne normale au tissu pulpaire résiduel (pulpotomies).

### 3.2.2 Procédures validées dans les thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire

La mise en place de ces thérapeutiques nécessite en amont la réalisation d'une **anamnèse** complète afin de détecter les éventuelles contre-indications médicales. L'**examen clinique** et la réalisation de **tests de sensibilité pulpaire** sont indispensables. Ils permettent de déterminer si la pulpe est vivante ou non et d'en évaluer la symptomatologie afin d'aider l'opérateur à poser un diagnostic. En effet, l'absence de vitalité pulpaire est une contre-indication de ces techniques et impose la réalisation d'un traitement endodontique. Enfin, des **examens complémentaires radiographiques** doivent être réalisés afin d'apprécier l'étendue de la

lésion, sa proximité avec la pulpe et de s'assurer de l'absence d'une image osseuse périapicale qui signerait une atteinte du parodonte apical.

Le choix du type de thérapeutique dépendra de plusieurs facteurs :

- La **symptomatologie pulpaire**.
- La présence ou non d'une **effraction pulpaire**. Le cas-échéant, ses caractéristiques telles que sa **cause** (carieuse, traumatique, iatrogène), son **étendue** et le **temps d'exposition** influenceront également le choix.
- Le **type** de dents (temporaire, permanente immature, permanente mature).

Dans le cadre de cette thèse, seules les techniques de préservation de la vitalité pulpaire sur **dents permanentes matures** seront abordées.

Le succès de ces traitements implique le respect de certaines conditions qui sont :

- La mise en place d'un matériau bioactif qui peut être un ciment de verre ionomère, de l'hydroxyde de calcium ou un silicate tricalcique.
- La pose d'une digue étanche
- La possibilité de mise en place d'une restauration coronaire définitive étanche
- L'obtention de l'hémostase en présence d'une effraction pulpaire (Swift et al. 2003)

### *3.2.2.1 Le coiffage pulpaire indirect*

Le coiffage pulpaire indirect est une thérapeutique pratiquée lors d'une atteinte carieuse profonde limitée à la dentine **sans effraction pulpaire**.

Elle correspond à la mise en place d'un **matériau bioactif** sur une fine couche de dentine résiduelle (<0.5mm) en regard de la pulpe.

L'éviction peut être réalisée de façon sélective. En effet, seule la **dentine infectée** nécessite d'être éliminée alors que la **dentine affectée** peut être préservée, favorisant la reminéralisation résiduelle de la dentine.

La suppression de l'agression bactérienne associée au scellement de la cavité va permettre la reminéralisation dentinaire, le contrôle de l'inflammation pulpaire et la **formation d'un pont minéralisé**.

Les **indications** de cette thérapeutique sont : la proximité pulpaire suite à un curetage ainsi qu'un traumatisme sans exposition pulpaire.

Cette technique réserve un bon pronostic avec un taux de succès de 89,9% selon une étude de Ricketts et al. (Ricketts et al. 2013). En 2014, sur un suivi de 11 mois, le taux de réussite est de 100% sur 28 cas utilisant le CEM comme biomatériau (Asgary et al. 2014).

Dans une étude de 2018, Asgary et al. ont évalué le coiffage pulpaire indirect avec le CEM ciment comme biomatériau. A 3 mois le taux de succès de la thérapeutique était de 98,7% contre 100% à un an (Asgary et al. 2018).

En mars 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport\\_coiffage\\_pulpaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_coiffage_pulpaire.pdf)) publie un rapport évaluant les thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire. Pour le coiffage pulpaire indirect, le taux de succès global est de 94,4% (84,9-98%), indépendamment au biomatériau de coiffage utilisé.

### *3.2.2.2 Le coiffage pulpaire direct*

Le coiffage pulpaire direct est une technique mise en place lors d'une atteinte dentinaire **avec exposition pulpaire**. Le protocole consiste en la mise en place d'un matériau bio-inducteur sur le site d'exposition pulpaire direct.

Il est nécessaire de prendre en compte le temps et la taille de l'exposition pulpaire, ainsi que sa cause.

Les **indications** de cette thérapeutique sont une exposition pulpaire minimale suite à un curetage d'une carie profonde, une exposition pulpaire iatrogène ou un traumatisme coronaire ou corono-radiculaire.

L'**objectif** principal du coiffage pulpaire direct reste la création de dentine réparatrice avec la formation d'un **pont minéralisé**.

Les autres objectifs sont de stimuler les cellules pulpaires pour la formation d'une nouvelle dentine, arrêter la progression des bactéries, assurer un joint biocompatible pour protéger le complexe pulpo-dentinaire grâce à la mise en place du biomatériau.

Un **suivi** régulier est nécessaire avec un examen clinique et un examen radiographique. Il doit être effectué au bout de 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois puis une fois par an, tous les ans (Swift et al. 2003).

Le pronostic rapporté pour le coiffage pulpaire direct est de l'ordre de 80% lorsqu'il est réalisé dans les conditions idéales (Swift et al. 2003).

Dans l'étude de Aguilar et Linsuwamont, le taux de réussite à 1 an est de 97,5% et à 3 ans de 72,9% (Aguilar et Linsuwamont 2011).

En 2014, Asgary et al. ont utilisés le CEM sur 28 patients. Après un suivi de 13 mois, le taux de succès était de 96,4%.

Dans l'étude de Asgary et al., utilisant un CEM Cement comme biomatériau, le taux de succès passe de 98,4% à 3 mois à 94,7% à 1 an (Asgary et al. 2018).

Dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) de mars 2019, le taux de succès global est de 88,8% (73,3-95,8%) indépendamment du biomatériau utilisé.

Cependant, une méta-analyse récente sur les coiffages pulpaire directs réalisés après une effraction lors de l'éradication des tissus carieux montre sur le long terme (de 2 à 5 années post-traitement) une nette supériorité dans les taux de réussite avec les matériaux minéraux (MTA, Biodentine) comparativement à l'hydroxyde de calcium (Cushley et al. 2021)

### 3.2.2.3 *La pulpotomie*

La pulpotomie est considérée comme une thérapeutique de pratique ancienne sur dent immature qui a ré-émergée dans des indications élargies avec l'arrivée de matériaux biocompatibles pouvant s'apposer directement sur le tissu pulpaire.

Deux alternatives sont possibles en fonction de la profondeur de l'effraction pulpaire et du degré d'inflammation de la pulpe :

- La pulpotomie partielle : éviction partielle sur 2mm de la partie de la pulpe camérale hyperhémisée
- La pulpotomie camérale : la totalité du contenu neuro-vasculaire de la chambre pulpaire est retiré

### 3.2.2.3.1 La pulpotomie partielle

La pulpotomie partielle correspondant à l'ablation chirurgicale d'une petite partie du tissu pulpaire coronaire afin de préserver la **vitalité pulpaire coronaire restante et de la racine**.

L'éviction ne concerne que la zone hyperhémisée de la pulpe afin de préserver la partie saine et permettre le maintien de sa capacité de guérison avant la mise en place du biomatériau sur la pulpe.

Les durées de suivi sont les mêmes que pour le coiffage pulpaire.

Les **indications** thérapeutiques sont une exposition pulpaire suite à une éviction carieuse profonde, un échec de coiffage pulpaire dû à une absence d'hémostase, une recherche de rétention pour la mise en place du biomatériau.

Le pronostic de succès est de l'ordre de 95% (Swift et al. 2003).

Dans l'étude de Asgary et al., le taux de succès de la pulpotomie partielle varie de 98,4% à 3 mois contre 91,4% à un an (Asgary et al. 2018).

Dans l'étude de Taha et Khazali, le taux de succès varie en fonction du biomatériau utilisé : à 2 ans : 85% pour le ProRoot MTA contre 43% pour l'hydroxyde de calcium (Taha et Khazali 2017).

### 3.2.2.3.2 La pulpotomie camérale

La pulpotomie camérale est une technique de préservation de la **vitalité pulpaire radiculaire**. L'ensemble du parenchyme pulpaire caméral est éliminé. Un matériau bioactif est mis en place dans le fond de la chambre pulpaire en dessous du matériau de restauration coronaire (pour revue : Schmalz et al. 2020).

Dans cette technique, le **contrôle de l'hémostase** à un rôle prépondérant. Il est souvent obtenu avec de faibles concentrations d'hypochlorite de sodium.

Cette dernière est indiquée lorsque l'inflammation est plus étendue que 2mm et que l'hémostase à la suite d'une pulpotomie partielle n'a pas lieu.

Un suivi régulier à une semaine, 3 mois, 6 mois et un an est recommandé.

Le pronostic de succès est de l'ordre de 82,6% selon le rapport de la HAS de mars 2019.

En 2014, Asgary et al. montrent un taux de succès de 100% à un an, pour 38 dents permanentes avec des symptômes de pulpite irréversible (Asgary et al. 2014).

L'équipe de Galani et al. ont fait une étude sur des dents permanentes avec exposition carieuse profonde. Les résultats indiquent un taux de succès de 85%, avec le MTA comme biomatériau apposé (Galani et al. 2017).

En 2018 Asgary et al., utilisent le CEM Cement comme agent de coiffage, le taux de succès varie de 93,5% à 3 mois à 95,5% à 1an (Asgary et al. 2018). Cette même année, une étude utilisant la Biodentine™ comme agent de coiffage, indique un succès de 98,4% pour un suivi à 6 mois et de 100% à un an (Taha et Abdelkader 2018).

### 3.2.3 Biomateriaux actuels

Le matériau idéal doit être biocompatible et posséder un certain nombre de propriétés biologiques et physico-chimiques, détaillées dans le tableau ci-dessous (tableau 6). Cependant aucun matériau ne possède tous ces critères (Catroux 2016) (da Rosa et al. 2017).

<b>Propriétés biologiques</b>	<b>Propriétés physico-chimiques</b>
Biocompatible Action anti-inflammatoire Absence de toxicité, ni allergène  Bactériostatique Stimulation de la dentinogenèse Bioactivité	Étanchéité marginale Résistance mécanique à la pression Compatibles avec systèmes adhésifs et résines composites pour les obturations Absence de coloration dentaire Mise en place rapide et simple d'utilisation Radio-opacité Stabilité dimensionnelle pendant la prise

*Tableau 6 : Les propriétés nécessaires pour le matériau idéal*

Les principaux matériaux utilisés sont l'hydroxyde de calcium et les ciments de silicate tricalcique.

#### 3.2.3.1.1 L'hydroxyde de calcium

L'hydroxyde de calcium est une poudre blanche inodore de formule chimique  $\text{Ca(OH)}_2$  (Ba-Hattab et al. 2016).



Les avantages et les inconvénients de l'hydroxyde de calcium sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 7) (Goupy 2008) (Mohammadi et Dummer 2011) (Morotomi et al. 2019).

Avantages	Inconvénients
<p>Activité dentinogénique</p> <p>Action anti-inflammatoire, antimicrobienne, antibactérienne</p> <p>Pro-activateur de la minéralisation par libération d'ions <math>Ca^{++}</math></p> <p>Activité cellulaire : recrutement et différenciation des cellules souches</p> <p>Induction de la <b>formation d'un pont minéralisé</b></p>	<p>Élévation transitoire du pH (12,5-12,8) des fluides biologiques par libération d'ions <math>OH^-</math></p> <p>Résorbable</p> <p>Consistance poreuse entraînant une dégradation rapide suite à un mordantage rapide</p> <p>Faible résistance à la compression</p> <p>Formation d'un <b>pont minéralisé hétérogène</b></p> <p>Mauvaise étanchéité, n'adhère pas aux parois dentinaires restantes</p>

Tableau 7 : *Avantages et inconvénients de l'hydroxyde de calcium*

Ses **indications** sont (Simon et al. 2012) (Ba-Hattab et al.2016) :

- Un matériau pour les fermetures apicales (les apexifications)
- Un matériau pour les coiffages pulpaire directs et indirects (même si les ciments de silicates tricalciques sont préférés aujourd'hui)
- Il est aujourd'hui devenu plutôt un matériau d'inter-séance en endodontie :
  - Lors d'un traitement initial, afin de faciliter l'hémostase sur une pulpe enflammée ou pour la désinfection d'un canal
  - Lors d'un cas post-traumatique, son utilisation est préventive et curative
  - Lors d'inter-séances longues, de 3 à 24 mois, pour favoriser la fermeture apicale

De nouveaux matériaux ont fait leur apparition pour pallier à ces inconvénients.

### 3.2.3.1.2 Les silicates tricalciques :

Dans les matériaux actuels, les ciments bioactifs composés de silicate tricalcique sont très en vogue depuis quelques années.

Parmi ces ciments, le **Mineral Trioxyde Aggregate (MTA)**, la **Biodentine™**, le **BioAggregate**, l'**Endocem**, l'**iRoot**, l'**EndoSeal MTA**, le **ProRoot MTA** peuvent être cités. Dans le cadre de cette thèse, seuls le MTA et la Biodentine™ seront analysés (Semennikova et al. 2016) (Boukpepsi et al. 2019) (Meschi et al 2020).

- **Composition :**

Le **MTA** a été mis au point dans le début des années 1990 par Torabinejad et son équipe, en Californie (Etats-Unis). Il est composé d'une poudre de particules fines d'oxyde de calcium (75 à 85%) et d'oxyde de silicium (15 à 25%). La présence d'oxyde de Bismuth assure sa radio-opacité. (Schwartz et al. 1999).

La **Biodentine™** a été développée par le laboratoire français Septodont, Saint-Maur-des-Fossés.

Elle est composée d'une poudre constituée de 80,75% de silicate tricalcique, de 14,25% de carbonate de calcium et de 5% d'oxyde de zirconium et d'un liquide constitué d'eau purifiée et de chlorure de calcium. Sa création est récente, avec une commercialisation datant de 2009.

- **Propriétés biologiques, mécaniques et physico-chimiques (Tableau 8)**

Propriétés		MTA	Biodentine™
	Biocompatibilité	✓	✓

<b>Propriétés biologiques</b>	Bioactivité	✓	✓
		Pont minéralisé formé	Pont minéralisé formé
	Propriétés anti-inflammatoires (diminution des médiateurs de l'inflammation)	✓	✓
	Absence de cytotoxicité et de pouvoir mutagène	✓	✓
	Activités cellulaires	×	Améliore la prolifération, la migration, l'adhésion et la différenciation des cellules
<b>Propriétés mécaniques</b>		Faible, il ne s'agit pas d'un matériau de restauration	Similaire à celle de la dentine, matériau de restauration
<b>Propriétés physico-chimiques</b>	Radio-opacité	Supérieure à celle de la Biodentine grâce à l'oxyde de Bismuth	Inférieure à celle du MTA (similaire à la dentine)
	Propriétés physiques	Inférieures à celle de la Biodentine™	Supérieures Ancrage micromécanique
	Étanchéité	Optimale (adaptation marginale)	Optimale (adaptation marginale)
<b>Avantages et inconvénients</b>	Temps de prise	Long (plusieurs heures)	Rapide (12minutes)
	Manipulation	Difficile	Facile
	Coût	Onéreux	Onéreux

Tableau 8 : Comparaison des propriétés entre le MTA et la Biodentine™

Dans une étude de 2018, Awawdeh et al, ont comparé l'efficacité de la Biodentine™ à celle du MTA.

L'étude porte sur 68 dents permanentes avec une atteinte de lésion carieuse profonde. Au bout de 6 mois, le taux de succès des thérapeutiques pulpaires est de 93,3% sans différence significative entre les deux biomatériaux.

A 1 an, le taux de succès est de 98% (les échecs se sont déclarés dans les premiers mois) sans différence significative. Le suivi à deux et trois ans, ne permet pas de conclure à une différence systématique entre les deux biomatériaux.

Il est nécessaire d'observer un suivi plus long pour tirer des conclusions fermes sur le taux de réussite (Awawdeh et al. 2018)

Cependant le MTA présente de nombreux inconvénients : il possède un temps de prise longue, une manipulation difficile, il est hautement hydrosoluble et peut engendrer une décoloration potentielle.

Pour pallier à ces différents inconvénients, la Biodentine™ a été mise au point comme matériau alternatif (Mahmoud et al. 2018). Celle-ci possède des propriétés mécaniques similaires à la dentine.

### *3.2.3.2 Analyse comparée des performances des matériaux les plus fréquemment utilisés*

Différentes études montrent qu'une éviction prudente, laissant en place de la dentine affectée, est la condition optimale pour un pronostic favorable (Cushley et al. 2021). De plus, des études sur les différentes thérapeutiques de préservation de la vitalité pulpaire ainsi que les biomatériaux mis en place sont effectuées (Tableau 9).

Tableau 9 : Résultats comparatifs de l'hydroxyde de calcium et du MTA dans diverses études

<b>Études</b>	<b>Protocole</b>	<b>Hydroxyde de calcium</b>	<b>MTA</b>
Aguilar et Linsuwamont (2011)	Coiffage pulpaire direct	70,6%	90,5%

Aguilar et Linsuwamont (2011)	Pulpotomie		86%	96,1%
Nair et al. (2008)	Coiffage pulpaire direct		Pont dentinaire fin, irrégulier et parcouru de tubuli défectueux	Pont dentinaire dense, épais, tubuli dentinaires réguliers
Akhalghi et Khademi (2015)	Pulpotomie cervicale, Taux de succès à 2 ans		87,5-100%	90-100%
Taha et Khazali (2017)	Pulpotomie partielle Taux de succès	6 mois	62%	84%
		1 an	55%	83%
		2 ans	43%	85%
Schmalz et al. 2020	Coiffage pulpaire direct Taux de succès à 5 ans		59-69%	78-98%

Les thérapeutiques de maintien de la vitalité pulpaire montrent des résultats cliniques et radiographiques favorables.

Les limites doivent cependant être prises en compte : l'âge du patient, les antécédents de caries et de restaurations, le temps d'obtention de l'hémostase, le type de restauration définitive et la gravité des symptômes (Taha et al. 2020).

Au vu des résultats, l'hydroxyde de calcium semble présenter un taux de succès inférieur à celui du MTA. Un suivi à 5 ans semble être nécessaire.

L'hydroxyde de calcium présente une structure poreuse et n'est pas adhérent aux parois dentinaires adjacentes au contraire des biocéramiques.

Dans l'étude de Taha et Khazali, la pulpotomie partielle avec du MTA peut être considérée comme une prise en charge à long terme appropriée pour les expositions carieuses sur dents matures. L'hydroxyde de calcium ne semble pas être une alternative de matériau indiqué (Taha et Khazali. 2017).

Dans l'étude d'Emara et al., les ciments tricalciques montrent leur biocompatibilité et leur stimulation pour la formation de ponts minéralisés suite à une réponse inflammatoire (Emara

et al. 2018). Les ciments tricalciques semblent engendrer une prolifération et une viabilité des cellules supérieures à celle obtenue avec le MTA (Gomes de Oliveira et al. 2018).

Dans une étude de 2017, Bakhtiar et al. ont comparé le succès de la pulpotomie partielle à partir de trois biomatériaux : le Thercal, le ProRoot MTA et la Biodentine™.

A huit semaines, les résultats indiquent une organisation pulpaire normale pour 11,11% pour le Thercal, 33,33% pour le ProRoot MTA et de 66,66% pour la Biodentine™.

La formation dentinaire complète survient pour 11% des patients ayant été traité par Thercal, pour 56% pour le ProRoot MTA et à 100% pour la Biodentine™.

Les résultats montrent que le ProRoot MTA et la Biodentine™ sont adaptés pour cette indication clinique, au contraire du Thercal.

Dans le cas de la pulpotomie camérale, une étude de 2016 montre un taux de succès de 94% à un an du traitement contre 92% à deux ans (Alqaderi et al. 2016).

La Biodentine™ en tant que biomatériau dans le traitement d'une pulpotomie camérale sur dents permanentes matures permet un taux de succès à 6 mois de 98,4% et de 100% à 1 an. Cette thérapeutique peut être considérée comme une alternative au traitement endodontique (Taha et Abdelkader 2018).

Pour conclure, l'analyse comparée de l'efficacité des silicates tricalciques a produit une littérature extrêmement abondante (450 articles listés sur PubMed depuis les premiers travaux (2005) avec les seuls mots clés « MTA » et « Biodentine™ »). On peut citer la dernière méta-analyse de Hooman Shafae en 2019 dans le contexte spécifique de la pulpotomie qui donne des résultats assez satisfaisants pour un bon nombre de différents silicates tricalciques utilisés (Shafae et al. 2019)

Comparés sur le long terme à l'hydroxyde de calcium, ils montrent une nette supériorité dans les taux de réussite (Cushley et al. 2021) qui oriente l'endodontie vers l'utilisation de l'hydroxyde de calcium comme dispositif pour les inter-séances et/ou dans la prise en charge des dents permanentes immatures.

Les silicates tricalciques ont une place majeure dans les procédures de conservation de la vitalité pulpaire.

### 3.2.4 Applications des principes de l'ingénierie tissulaire à l'endodontie : vers une Endodontie Régénérative

L'ensemble des approches exposées dans le chapitre précédent visent à réparer un tissu pulpaire existant de façon optimale. Les données scientifiques et d'application de l'ingénierie tissulaire apportent un éclairage nouveau sur la compréhension des phénomènes biologiques sous-tendant la réparation tissulaire versée. Pour réparer l'endodonte, il s'agira aujourd'hui de stimuler les niches de cellules-souches qui sont maintenant identifiées pour obtenir des progéniteurs de qualité spécifique (odontoblastes, fibroblastes, cellules endothéliales, voire cellules nerveuses...), en quantité et dans les sites requis. Les travaux sur les cellules-souches ont permis de les caractériser et donc de mieux maîtriser leur comportement dans ces contextes. Elles peuvent aussi apporter de nouvelles procédures. Parmi celles en voie de développement, des études proposent une induction de dentine réparatrice à partir de facteurs de croissance intégrés dans le « *scaffold* » dans le coiffage direct. Par exemple entre autres, l'équipe de Hu et al. a démontré que l'utilisation du facteur TGF $\beta$ 1 sur une pulpe exposée permettait la formation d'un pont dentinaire de qualité en 21 jours (Hu et al. 1998). Par ailleurs, d'autres matériaux (céramiques, bioverres...) utilisés en routine dans les défauts osseux émergent dans l'arsenal thérapeutique de l'endodontie. Et des médicaments sont appliqués dans les étapes de prétraitement.

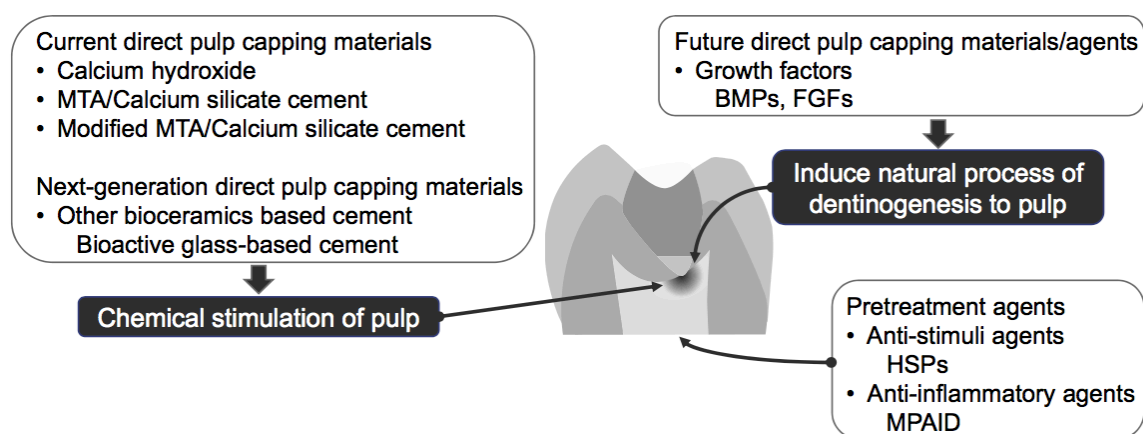


Figure 11 : Les matériaux actuels et futurs du coiffage pulpaire direct (Morotomi et al. 2019)

Les dispositifs issus de l'ingénierie tissulaire : « *scaffolds* » et facteurs de croissance, sont ainsi exploités pour améliorer les phénomènes de réparation tissulaire.

Les différentes techniques et protocoles résumés dans le schéma ci-dessus (figure 11) (Taha et al. 2020) l'illustrent pour le coiffage pulpaire direct.

**La régénération tissulaire**, quant à elle, est une technologie distincte des approches classiques de l'endodontie et en repousse les limites. En effet, l'endodontie régénérative vise à remplacer le tissu irrémédiablement lésé de par son degré d'inflammation et/ ou sa nécrose. La néo-pulpe « *pulp-like* » remplit l'espace dépourvu de pulpe naturelle dans une nouvelle homéostasie tissulaire, revitalisant les espaces endodontiques de façon pérenne.

Historiquement, cette stratégie avait été initiée dans les dents immatures avec la revascularisation pulpaire.

#### 3.2.4.1 Principes généraux : le « *cell-homing* » et le « *cell-grafting* »

**Dans le « *cell homing* »**, il s'agit d'induire un processus de recolonisation cellulaire à partir du pool endogène. Ce contingent de cellules issu de l'endodonte résiduel ou du parodonte suivant l'atteinte pathologique migre, prolifère, apportant cellules souches et différenciées de novo. Elles exercent l'ensemble des fonctions spécifiques, synthétisent une matrice extracellulaire, reconstituant un ensemble physiologique pulpaire.

Dans la triade utilisée lors du « *cell-homing* », les cellules souches endogènes sont le pilier biologique à prendre en compte ainsi que le contexte spécifique de l'altération de la dentine et de la pulpe.

Le « *cell-homing* » se base sur la triade de l'ingénierie tissulaire nécessitant des cellules souches endogènes, des facteurs de croissance et des matrices biomimétiques ou « *scaffolds* ». Cette technique consiste à déposer une matrice injectable et dégradable dans la dent. Sur ce « *scaffold* », des facteurs de croissance endogènes sont déposés. Relargués, ils promeuvent la migration cellulaire autologue dans le canal radiculaire (Figure 12) (Bottino et al. 2013).

Ainsi, les cellules souches utilisées sont d'origine endogène, sans modifications ou culture ex vivo.

Celles-ci ne sont pas seulement issus de la pulpe ; elles peuvent provenir de la papille apicale (les SCAPs), de la moelle osseuse (les BMSCs) ou du ligament parodontal (PDSLCS) (Galler



et Widbiller 2020). Ce recrutement de cellules endogènes permet de limiter le risque cancérigène, de greffes des cellules-souches à distance et de contamination liés à la manipulation des cellules ex vivo ou le risque de rejet (Nakashima et al. 2017) propres au « *cell grafting* ».

On peut citer une étude sur les dents matures en expérimentation chez le chien, l'introduction de cette triade dans la chambre pulpaire permet d'obtenir un nouveau tissu pulpaire.

Au 14<sup>ème</sup> jour, un nouveau tissu avec des cellules odontoblastiques est observable avec un paquet vasculo-nerveux (Schmalz et al. 2020).

**Dans le « *cell grafting* »,** des cellules-souches exogènes sont apportées dans la cavité pulpaire et apportent l'ensemble des types cellulaires et des fonctions existant dans la pulpe naturelle, dentinogénèse par des odontoblastes, vascularisation, réinnervation ...

Cette deuxième technique nécessite l'isolement et la mise en culture ex-vivo de cellules souches qui sont implantées par la suite. Cette technique, plus complexe et coûteuse que le « *cell homing* », peut faire appel aux DPSC, aux SCAP, aux PDSLIC voire à des cellules extraorales notamment de la moelle osseuse ou les cellules souches issues de l'urine iPSC (pour revue : Bansal et al. 2014).

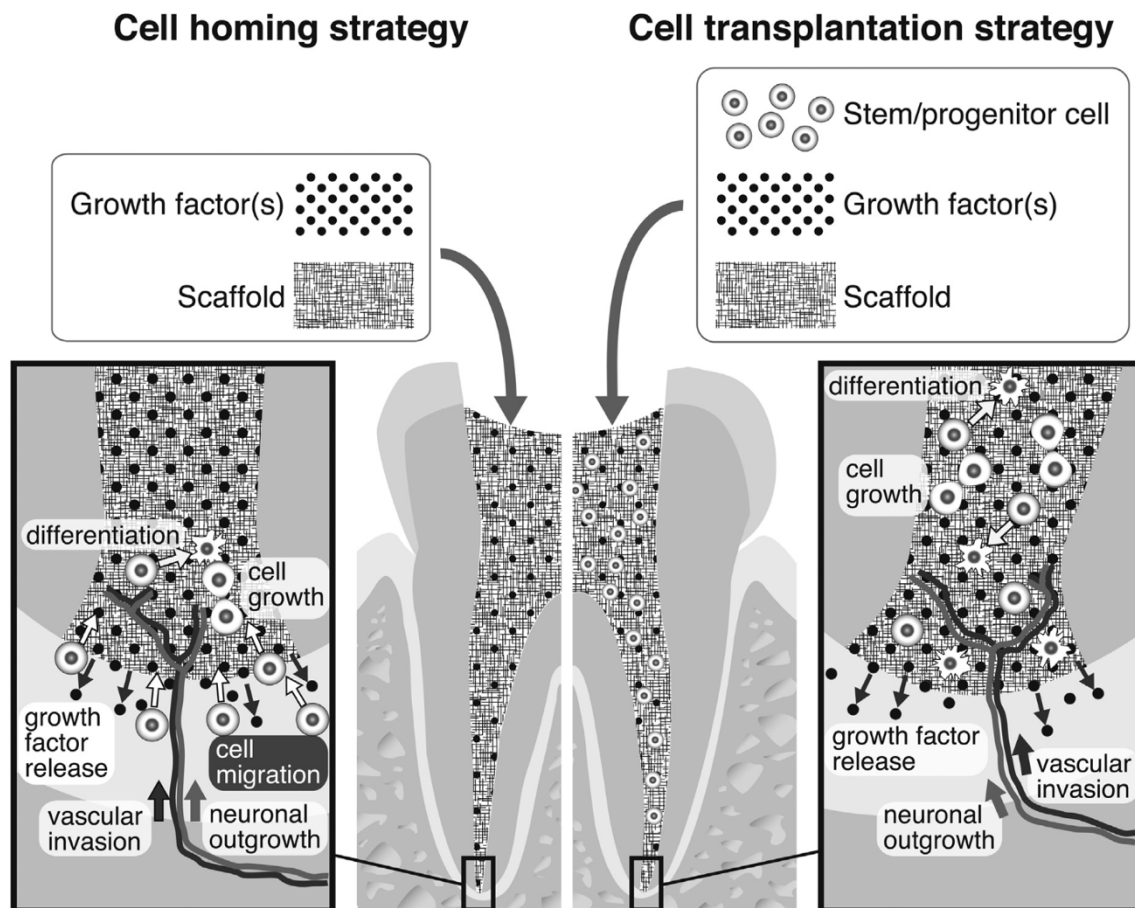


Figure 12 : Les deux stratégies de régénération pulpaire (Morotomi et al. 2019)

Cependant, à la différence de la technique de “*cell-homing*”, les risques de contamination, de rejet du greffon et de manipulation sont importants. Cette stratégie de transplantation de cellules est associée à des problèmes économiques, éthiques et techniques (Huang et Garcia-Godoy 2014) (Schmalz et al 2020).

De nombreuses études précliniques « *in vitro* » et « *in vivo* » ont été conduites et ont démontré la faisabilité de la régénération pulpaire avec des cellules souches (Ahmed 2020). La qualité des tissus obtenus étaient variables, avec un tissu pulpaire revascularisé voire innervé et une déposition de dentine dans les meilleures conditions. La procédure (Yang 2016) suit des étapes définies : les cellules souches (DPSC, SCAP ou PDSLCL) sont isolées et manipulées « *in vitro* ». Elles sont chargées dans des « *scaffolds* » imprégnés de facteurs de croissance et transplantées dans un canal radiculaire en expérimentation animale, soit dans des coupes dentaires greffées dans différents sites, soit *in situ* dans des dents. La formation des tissus pulpaires comportant un tissu conjonctif et des vaisseaux ainsi que la formation de dentine ont été rapportées dans les modèles précliniques utilisant des DPSC, des SCAP ou des BMSCs. A contrario les PDSC

produisent des tissus parodontaux (cément et tissu conjonctif ligamentaire).

Pour la translation des expériences scientifiques utilisant cette stratégie, le premier essai clinique sur dents humaines « *in vivo* » a été réalisé par Nakashima et son équipe.

Cinq patients atteints de pulpite irréversible ont reçu un « *scaffold* » de collagène ensemencé des cellules souches pulpaire et des facteurs de croissance ont été ajoutés.

Après 4 semaines, quatre sur les cinq patients ont montré une réponse positive au test électrique de vitalité pulpaire. La régénération tissulaire basé sur la triade de l'ingénierie tissulaire semble donc possible (Nakashima et al. 2017).

#### 3.2.4.2 Les facteurs de croissance

Dans la régénération pulpaire, des facteurs de croissance ainsi que d'autres molécules de signalisation telles que les cytokines sont utilisées en ajout au « *scaffold* ». Elles ont des capacités variables et permettent de favoriser la migration, la prolifération, la différenciation et la survie des cellules-souches et des progéniteurs pour construire un tissu néoformé pérenne.

On peut citer les peptides testés, ensemble ou seul, dans une revue récente de la littérature (Ahmed 2020) :

-Le VEGF-2 (vascular endothelial growth factor-2), le bFGF (basic fibroblast growth factor), les PDGF (platelet-derived growth factor), les NGF (nerve growth factor), la BMP-7 (Bone morphogenetic protein-7) dans la régénération pulpaire et dentinaire d'une dent immature à pulpe nécrosée et atteinte de parodontite apicale chez le chien.

-Le G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) qui a démontré des capacités de stimuler à la fois la régénération pulpaire, la néovascularisation et la régénération nerveuse.

-Le SCF (stem cell factor) qui a été montré accélérer le « *cell-homing* » et la maturation du complexe pulpo-dentinaire dans des immatures humaines.

Par les résultats, la définition du cocktail idéal de molécules de signalisation, leur cinétique de relargage en lien avec la conception d'un « *scaffold* » adapté sont l'objet de travaux intenses car prometteurs d'une translation clinique concrète ces dernières années.

### 3.2.4.3 Les « scaffolds » à l'étude : les hydrogels

L'endodontie régénérative est basée sur la médecine régénérative, elle-même incluant d'autres champs thérapeutiques essentiellement dans la réparation des larges défauts osseux et du cartilage. Cependant dans le contexte de régénération du complexe pulpaire, une matrice solide ne peut être mise en place dans le canal pour assurer le soutien structurel à la dent. Ainsi des modèles souples de matrices tels que les hydrogels polymères semblent adaptés.

De nombreuses études ont été menées sur les hydrogels et leurs implications dans le domaine de l'endodontie régénérative, dont les principales sont présentées ici.

L'évaluation de « scaffolds » à base d'hydrogel a été menée par K.A. Fukushima et son équipe en 2019. L'étude compare les hydrogels naturels et synthétiques sur différents modèles de dents d'humain, de porc et de chien.

Pour les hydrogels naturels et synthétiques, l'obtention de la formation d'un tissu de type dentinaire ou de dentine est observée dès lors que le « scaffold » estensemencé de cellules souches. Les « scaffolds » synthétiques semblent nécessiter des molécules bioactives ou des facteurs de croissance pour obtenir ce tissu au contraire des « scaffolds » naturels.

Les hydrogels naturels pourraient ainsi être de meilleurs candidats pour l'ingénierie pulpaire mais ils présentent davantage d'inconvénients que les synthétiques.

Parmi ceux-ci, un hydrogel à base d'acide polylactique (PLA) combiné à l'hydrogel peptidique à auto-assemblage paraît optimal, favorisant la survie cellulaire, la différenciation des odontoblastes et la formation de de tissus semblables au tissu pulpaire (Fuskushima et al. 2019).

En 2016, Yu-Chich Huang et son équipe ont mené des expériences sur la combinaison de plusieurs polymères et hydrogels afin d'améliorer leurs propriétés et trouver des matériaux servant à la fois de membranes et de système de relargage.

Comme décrit lors du chapitre présentant les « scaffolds », l'acide hyaluronique [HA] possède les propriétés suivantes : l'induction, la migration et la différenciation pendant la formation tissulaire. Il a aussi une action anti-inflammatoire, antibactérienne et anti-oxydante. Cependant ce polymère naturel est rapidement dégradé par les enzymes et par absorption, ce qui l'empêche d'être considéré dans les traitements à long terme.

Le carboxymethylcellulose (CMC), quant à lui, est un polysaccharide considéré comme un hydrogel. Il possède de bonnes propriétés mécaniques, et améliore la différenciation ostéoblastique ainsi que la minéralisation.

La combinaison de l'acide hyaluronique avec le carboxymethylcellulose crée un hydrogel hybride.

Dans cette étude expérimentale, cet hydrogel a montré qu'il peut se comporter comme un excellent support de régénération avec une très bonne biocompatibilité, une viscosité adaptée et la libération progressive des protéines qui lui était intégrées. Cette combinaison permettrait l'amélioration de la production et de la manipulation, retarderait le délai d'absorption de l'acide hyaluronique et prolongerait les effets antimicrobiens et anti-inflammatoires (Huang et al. 2016).

Dans les thérapies régénératives endodontiques, un des défis principaux est l'induction de l'angiogenèse dès les premiers stades de la régénération du complexe dentino-pulpaire.

Les hydrogels peuvent participer à la fabrication de vaisseau ou d'un système vasculaire grâce aux interactions cellulaires, aux facteurs de croissance et servent de support de matrice extra-cellulaire.

Leur capacité d'assimilation et de libération des agents biologiques est nécessaire pour améliorer la revascularisation du système canalaire et du complexe dentino-pulpaire.

L'équipe de Cristiana Silva s'est basée sur un hydrogel à base d'acide hyaluronique renforcé par des nanocristaux de cellulose et enrichi de plaquettes. L'acide hyaluronique permet d'améliorer la biocompatibilité, la reconnaissance cellulaire et de maintenir l'intégrité homéostatique des tissus. Les nanocristaux de cellulose permettent d'améliorer la stabilité et les performances mécaniques des hydrogels tandis que le lysat de plaquettes humaines enrichi de facteurs de croissance permet de stimuler la migration et la prolifération cellulaire (Silva et al. 2018).

En 2019, Maxime Ducret et son équipe mettent au point un hydrogel injectable composé de fibrine enrichie en chitosan. La fibrine est choisie pour favoriser la formation d'un tissu similaire à la pulpe tandis que le chitosan est choisi pour ses propriétés antibactériennes.

La viscosité relativement faible permet une injection facile dans l'espace endodontique.

Dans l'étude, l'ajout de chitosan ne modifie pas la survie, la prolifération et la production cellulaire. Les résultats suggèrent que l'association de fibrine avec le chitosan sous forme

d'hydrogel peut favoriser la régénération cellulaire de la dent permanente avec un espace endodontique sain et désinfecté.

Des études « *in vivo* » sont nécessaires pour confirmer les résultats prometteurs et l'intérêt de cet hydrogel dans l'Endodontie régénérative (Ducret et al. 2019).

Afin d'obtenir la régénération tissulaire au sein du canal endodontique, ce dernier doit être désinfecté et les bactéries doivent être éliminées.

La désinfection à l'hypochlorite de sodium a été montrée insuffisante. En effet des bactéries résiduelles et profondes persistent dans le canal. Dès lors, la régénération tissulaire ne s'engage pas rentrant en compétition par les réactions immunitaires et inflammatoires qui perdurent.

Une étude (Bekhouche et al. 2020) propose de combiner un hydrogel de fibrine avec de l'acide lactique chargé de nanoparticules. Celles-ci sont chargées d'antibiotiques afin de désinfecter l'espace endodontique et de favoriser la régénération attendue. L'antibiotique choisi est la clindamycine : pour sa capacité de stimulation du système immunitaire, sa capacité de favoriser l'angiogenèse et sa facilité d'incorporation dans l'acide polylactique.

Ce dernier possède des propriétés antibactériennes, anti-biofilms et sont non cytotoxiques.

L'étude rapporte que les nanoparticules ne forment pas d'agrégats mais sont dispersées de manière homogène dans l'hydrogel et que celui-ci constitue un réservoir capable de les rapprocher de la paroi dentinaire et de les libérer progressivement.

Ces résultats montrent que l'hydrogel chargé de nanoparticules pourrait être utilisé pour une approche cellulaire de l'Endodontie régénérative. Cependant le mécanisme d'action de la clindamycine sur les cellules souches pulpaire au sein de l'hydrogel mérite d'être approfondie pour déterminer l'impact sur la différenciation et la synthèse de la nouvelle matrice (Bekhouche et al. 2020).

Dans une dernière étude publiée en 2020, des microsphères formées avec la méthode de microgoutte électrostatique ont été analysées. Ces microsphères chargées correspondent à des réseaux de polymères sphériques injectables. Dans cette expérience, les microsphères sont des hydrogels d'alginate avec un peptide RDG pour augmenter sa capacité d'adhésion cellulaire et de la laponite, un adjuvant permettant la libération contrôlée du facteur de croissance VEGF. Il s'agit d'un nanomatériau synthétique.

Ces microsphères peuvent encapsuler des cellules souches pulpaire, les DPSC.

La proportion de laponite dans le mélange engendre une rigidité modulable, qui contrôle la formation des néo tissus et la différenciation des cellules souches dentaires en permettant la préservation de molécules bioactives sur le temps.

La laponite contrôle la libération prolongée de VEGF et le maintien de sa bioactivité, permettant la régénération d'un tissu semblable au tissu pulpaire et de la formation de néo vaisseaux (Zhang et al. 2020).

## 4 Conclusion

De manière courante, après un traumatisme ou une lésion carieuse, le traitement de choix est le traitement endodontique ou la pulpectomie. Cependant ils engendrent certains risques et limites.

Depuis une vingtaine d'années, des approches alternatives basées sur l'ingénierie tissulaire sont expérimentées pour remplacer les techniques usuelles.

La régénération pulpaire pourrait ainsi devenir une réalité. On peut même constater qu'elle est inscrite déjà dans les procédures de l'apexification de la dent immature et de la revascularisation.

La technique de revascularisation est utilisée principalement sur les dents permanentes immatures. Son protocole, aujourd'hui standardisé, pourrait être considéré comme la stratégie de prise en charge pour la régénération pulpaire et le développement du « *cell-homing* ».

Le temps opératoire se déroule en deux phases : une première phase de désinfection du canal à l'hypochlorite et irrigation avec un agent chélatant : l'EDTA.

Son action consiste à démasquer les molécules de la matrice sans les endommager et peut augmenter la survie et la différenciation des cellules souches. Cet agent permet d'extraire de la dentine des facteurs de stimulation qui seraient nécessaire à la régénération pulpaire.

S'en suit, la mise en place d'hydroxyde de calcium ou d'une pâte antibiotique dans le canal. Puis une seconde phase de préparation canalaire avec une instrumentation mécanique au niveau apical afin d'obtenir un caillot sanguin provenant des tissus péri-apicaux et d'apposer un matériau bio-inducteur sur celui-ci (Eramo et al. 2018).

L'Endodontie Régénérative vise à remplacer le tissu nécrosé ou irréversiblement enflammé par un néo-tissu pulpaire régénéré à partir de deux techniques différentes : le « *cell-transplantation* » et le « *cell-homing* ». Comme présentée dans le chapitre précédent, la première technique engendre de nombreux risques de rejets ou de contaminations au contraire de la seconde qui utilise des cellules souches endogènes. Il paraît peu crédible que ce type de technologie parvienne en dentisterie de routine. Malgré sa faisabilité à terme, mettre en œuvre la thérapie cellulaire qui exige un environnement de sécurité sanitaire majeur semble disproportionné relativement à l'enjeu de reconstruire un tissu pulpaire.

A contrario, les techniques du « *cell-homing* » sont tout à fait accessibles.



L'ultime but de la régénération pulpaire serait de pouvoir traiter les dents permanentes matures nécrosées.

On peut aujourd'hui identifier deux verrous techniques et quelques étapes-clés à franchir (pour revue Yang et al. 2016) :

#### 1. Désinfection du canal :

Les conditions tissulaires conduisant à l'inflammation et à la nécrose pulpaire s'accompagnent quasi-systématiquement de la pénétration de microorganismes dans l'espace des tubuli dentinaires qui sont difficiles à éradiquer en profondeur. Les techniques usuelles de l'endodontie – préparation mécanique et utilisation de l'hypochlorite et/ou de l'hydroxyde de calcium s'avèrent insuffisantes. Des agents supplémentaires sont testés et en plein essor : irrigation assistée par les ultrasons ou avec pression négative EndoVac<sup>®</sup>, médications antibiotiques - metronidazole, ciprofloxacine, minocycline ... (pour revue Yang 2016). Les « *scaffolds* » sont le support de ces médicaments qui doivent à la fois détruire les microorganismes et ne pas être cytotoxiques pour les cellules qui doivent coloniser le canal.

#### 2. Migration des cellules dans l'espace radiculaire.

a) La question de la « taille idéale » du foramen apical n'est pas consensuelle dans la littérature avec des propositions allant de 0,3 à 1,5 mm (pour revue Yang et al., 2016). Dans les dents immatures, les apex sont largement ouverts – ce qui n'est pas le cas de la dent mature dont le foramen apical est réduit et ce, de plus en plus avec le vieillissement de la dent. Or c'est le point d'accès des cellules-souches qui migrent et apportent les progéniteurs du stroma mésenchymateux avec des vaisseaux et des nerfs qui communiquent avec le parodonte.

b) Les propriétés des « *scaffolds* » introduits dans le canal : elles assurent le « *homing* » à savoir, l'installation des cellules et la délivrance des facteurs de croissance qui les conditionnent.

c) Le cocktail de facteurs de croissance requis pour assurer la construction du tissu néoformé : bFGF et PDGF pour leur chimiotactisme, PDGF et VEGF pour stimuler l'angiogénèse, le NGF pour la voie neuronale, les BMP dont BMP-7 pour la différenciation des odontoblastes,

la dentinogenèse et la biominéralisation.

### 3) La disponibilité des cellules-souches

Suivant l'atteinte pathologique de la pulpe et du parodonte, la source de cellules souches sera différente et donc la qualité du tissu néoformé variera. Les données expérimentales montrent des capacités de différenciation plus ou moins satisfaisantes suivant le type de cellules-souches : DPSC de la pulpe dentaire, SCAP de la papille apicale, BMSC de la moelle osseuse et cellules du ligament parodontal.

### 4) La fonctionnalité de la pulpe néoformée

Un des éléments importants de ces thérapeutiques sera sans doute le suivi à long terme de la néo- dentinogenèse, de la néovascularisation et de la néo-innervation.

Analyser et comprendre la biologie moléculaire et cellulaire sous-jacente, notamment la dynamique des niches de cellules-souches et les facteurs qui mobilisent les progéniteurs, sont la base du développement de la régénération tissulaire en Endodontie. Les thérapeutiques « biomimétiques » copient des processus naturels pour développer toute une série de stratégies innovantes.

L'ensemble des études, qu'elles soient du domaine odontologique ou de la reconstruction de tout organe, montre le caractère incontournable de la triade cellules-souches – « *scaffold* » - facteurs de croissance (Eramo et al. 2018) retracée dans cette thèse.

## 5 Table des schémas :

- 1- Coupe d'une molaire et d'une incisive (Encyclopédie Larousse)
- 2- Les deux types de dentines physiologiques (Simon et al. 2012)
- 3- Les deux types de dentinogénèses tertiaires (Simon 2009)
- 4- Coupes histologiques du complexe dentino-pulpaire (Lee et al. 2006)
- 5- Coupe histologique des odontoblastes (Kawashima et Okiji 2016)
- 6- Coupe histologique du complexe dentino-pulpaire (Modena et al. 2009)
- 7- Représentation schématique des principales réactions induites dans la pulpe dentaire et les tissus péri-apicaux (Simon et al. 2012)
- 8- Relation entre le processus de réparation pulpo-dentinaire et l'inflammation (d'après Simon 2008 et Cooper et al. 2010)
- 9- Figure 9 : Les différentes populations de cellules souches mésenchymateuses dentaires (Sharpe 2016)
- 10- Classification des hydrogels (Patel et Mequanint 2011)
- 11- Les matériaux actuels et futurs du coiffage pulpaire direct (Morotomi et al. 2019)
- 12- Les deux stratégies de régénération pulpaire (Morotomi et al. 2019)

## 6 Table des tableaux :

- 1- Les fibres nerveuses sensibles
- 2- Nouvelle classification des pulpites (Boukpepsi et al. 2019 d'après Wolters et al. 2017)
- 3- Les principaux facteurs de croissance et leurs rôles
- 4- Avantages et limites pour les « *scaffolds* » biologiques
- 5- Avantages et limites pour les « *scaffolds* » synthétiques
- 6- Propriétés pour le biomatériau idéal
- 7- Avantages et inconvénients de l'hydroxyde de calcium
- 8- Comparaison des propriétés entre le MTA et la Biodentine
- 9- Résultats comparatifs de l'hydroxyde de calcium et du MTA dans diverses études

## 7 Bibliographie

Abbass MMS, El-Rashidy AA, Sadek KM, Moshy SE, Radwan IA, Rady D, et al. Hydrogels and Dentin-Pulp Complex Regeneration: From the Benchtop to Clinical Translation. *Polymers*. 2020;12(12):1-65.

Aguilar P, Linsuwanont P. Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp: a systematic review. *J Endod*. 2011;37(5):581-7.

Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res*. 2015;6(2):105-21.

Ahmed GM, Abouauf EA, AbuBakr N, Dörfer CE, El-Sayed KF. Tissue Engineering Approaches for Enamel, Dentin, and Pulp Regeneration: An Update. *Stem Cells Int*. 2020;2020:573-539.

Akhlaghi N, Khademi A. Outcomes of vital pulp therapy in permanent teeth with different medicaments based on review of the literature. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015;12(5):406-17.

Alqaderi H, Lee C-T, Borzangy S, Pagonis TC. Coronal pulpotomy for cariously exposed permanent posterior teeth with closed apices: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2016;44:1-7.

Asgary S, Fazlyab M, Sabbagh S, Eghbal MJ. Outcomes of different vital pulp therapy techniques on symptomatic permanent teeth: a case series. *Iran Endod J*. 2014;9(4):295-300.

Asgary S, Hassanizadeh R, Torabzadeh H, Eghbal MJ. Treatment Outcomes of 4 Vital Pulp Therapies in Mature Molars. *J Endod*. 2018;44(4):529-35.

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):1603-9.

Ba-Hattab R, Al-Jamie M, Aldreib H, Alessa L, Alonazi M. Calcium Hydroxide in Endodontics: An Overview. *Czas Stomatol*. 2016;6(12):274-89.

Baino F, Novajra G, Vitale-Brovarone C. Bioceramics and Scaffolds: A Winning Combination for Tissue Engineering. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;3(202):1-14.

Bakhtiar H, Nekoofar MH, Aminishakib P, Abedi F, Naghi Moosavi F, Esnaashari E, et al. Human Pulp Responses to Partial Pulpotomy Treatment with TheraCal as Compared with Biodentine and ProRoot MTA: A Clinical Trial. *J Endod*. 2017;43(11):1786-91.

Bansal R, Jain A, Mittal S, Kumar T, Kaur D. Regenerative Endodontics: A Road Less Travelled. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(10):20-4.

Baume LJ. The biology of pulp and dentine. A historic, terminologic-taxonomic, histologic-biochemical, embryonic and clinical survey. *Monogr Oral Sci*. 1980;8:1-220.

Bekhouche M, Bolon M, Charriaud F, Lamrayah M, Da Costa D, Primard C, et al. Development of an antibacterial nanocomposite hydrogel for human dental pulp engineering. *J Mater Chem B*. 2020;8(36):8422-32.

Bottino MC, Yassen GH, Platt JA, Labban N, Windsor LJ, Spolnik KJ, et al. A novel three-dimensional scaffold for regenerative endodontics: materials and biological characterizations. *J Tissue Eng Regen Med*. 2013;9(11):116-23.

Boucher Y, Matossian L, Rilliard F, Machtou P. Radiographic evaluation of the prevalence and technical quality of root canal treatment in a French subpopulation. *Int Endod J*. 2002;35(3):229-38.

Boukpepsi T, Drossart M, Bérés F, Pradelle N. Coiffage pulpaire direct, pulpotomie, pulpectomie: où en sommes-nous en 2020 ? *Real Clin*. 2019;30(4):241-52.

Catroux E. La préservation de la vitalité pulpaire dans le cadre de la prise en charge de lésions carieuses profondes. Une analyse critique de la littérature. [Thèse d'exercice: chirurgien dentiste]. [Rennes]: Université de Rennes I; 2016.

Chan G, Mooney DJ. New materials for tissue engineering: towards greater control over the biological response. *Trends Biotechnol*. 2008;26(7):382-92.

Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *J Dent*. 2010;38(9):687-97.

Cushley S, Duncan HF, Lappin MJ, Chua P, Elamin AD, Clarke M, et al. Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2021;54(4):556-71.

De Oliveira NG, de Souza Araújo PR, da Silveira MT, Sobral APV, Carvalho M de V. Comparison of the biocompatibility of calcium silicate-based materials to mineral trioxide aggregate: Systematic review. *Eur J Dent*. 2018;12(2):317-26.

Demarco FF, Conde MCM, Cavalcanti BN, Casagrande L, Sakai VT, Nör JE. Dental pulp tissue engineering. *Braz Dent J*. 2011;22(1):3-13.

Demetriou A. Les procédures endodontiques régénératives: approche conceptuelle et protocoles opératoires [Thèse d'exercice: chirurgien dentiste]. [Lille]: Université de Lille; 2018.

Devillard R, Remy M, Kalisky J, Bourget J-M, Kerouredan O, Siadous R, et al. In vitro assessment of a collagen/alginate composite scaffold for regenerative endodontics. *Int Endod J*. 2017;50(1):48-57.

Dissanayaka WL, Zhang C. Scaffold-based and Scaffold-free Strategies in Dental Pulp Regeneration. *J Endod*. 2020;46(9S):81-9.

Dobie K, Smith G, Sloan AJ, Smith AJ. Effects of Alginate Hydrogels and TGF- $\beta$ 1 on Human Dental Pulp Repair In Vitro. *Connect Tissue Res*. 2002;43(2-3):387-90.

Ducret M, Montembault A, Josse J, Padeloup M, Celle A, Benchrih R, et al. Design and characterization of a chitosan-enriched fibrin hydrogel for human dental pulp regeneration. *Dent Mater.* 2019;35(4):523-33.

Durand SH, Flacher V, Roméas A, Carrouel F, Colomb E, Vincent C, et al. Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in in vitro differentiated human odontoblasts. *J Immunol.* 2006;176(5):2880-7.

Emara R, Elhennawy K, Schwendicke F. Effects of calcium silicate cements on dental pulp cells: A systematic review. *J Dent.* 2018;77:18-36.

Eramo S, Natali A, Pinna R, Milia E. Dental pulp regeneration via cell homing. *Int Endod J.* 2018;51(4):405-19.

Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature.* 1981;292(5819):154-6.

Farges J-C, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-16.

Fukushima KA, Marques MM, Tedesco TK, Carvalho GL, Gonçalves F, Caballero-Flores H, et al. Screening of hydrogel-based scaffolds for dental pulp regeneration-A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2019;98:182-94.

Galani M, Tewari S, Sangwan P, Mittal S, Kumar V, Duhan J. Comparative Evaluation of Postoperative Pain and Success Rate after Pulpotomy and Root Canal Treatment in Cariously Exposed Mature Permanent Molars: A Randomized Controlled Trial. *J Endod.* 2017;43(12):1953-62.

Galler KM, Widbiller M. Cell-Free Approaches for Dental Pulp Tissue Engineering. *J Endod.* 2020;46(9S):143-9.

Garrocho-Rangel A, Flores H, Silva-Herzog D, Hernandez-Sierra F, Mandeville P, Pozos-Guillen AJ. Efficacy of EMD versus calcium hydroxide in direct pulp capping of primary molars: a randomized controlled clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(5):733-8.

Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in Regenerative Endodontics - A review. *J Dent Res.* 2016;13(5):379-86.

Gauthier L. Les réactions du complexe pulpo-dentinaire suite à la mise en place de matériaux de coiffage indirect sur dent permanente: revue systématique de littérature [Thèse d'exercice: chirurgien dentiste]. [Marseille]: Faculté d'odontologie de Marseille; 2018.

Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton PV. An overview of poly(lactic-co-glycolic) Acid (PGLA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Int J Mol Sci.* 2014;15(3):3640-59.

Gerhardt L-C, Boccaccini AR. Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Mater.* 2010;3(7):3867-910.

- Glise J-M, Borghetti A. La régénération des lésions intra-osseuses à l'aide de l'Emdogain. *JPIO*. 2009;29(2):147-57.
- Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: Structure, Composition and Mineralization. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011;3:711-35.
- Goldeberg M, Six N, Decup F, Bourd K, Palmier K, Salih E, et al. Minéralisation de la pulpe dentaire: apports de l'ingénierie tissulaire aux thérapeutiques de demain en odontologie. *Pathol Biol*. 2002;50(3):194-203.
- Gong T, Heng BC, Lo ECM, Zhang C. Current Advance and Future Prospects of Tissue Engineering Approach to Dentin/Pulp Regenerative Therapy. *Stem Cells Int*. 2016;2016:1-13.
- Goodarzi H, Hashemi-Najafabadi S, Baheiraei N, Bagheri F. Preparation and Characterization of Nanocomposite Scaffolds (Collagen/ $\beta$ -TCP/SrO) for Bone Tissue Engineering. *Tissue Eng Regen Med*. 2019;16(3):237-51.
- Goupy L. Risques liés à l'utilisation de l'hydroxyde de calcium sur le long terme. *Inf Dent*. 2008;(16):813-7.
- 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*. 2000;97(25):13625-30.
- Haugen HJ, Basu P, Sukul M, Mano JF, Reseland JE. Injectable Biomaterials for Dental Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10).
- Hayashi M, Fujitani M, Yamaki C, Momoi Y. Ways of enhancing pulp preservation by stepwise excavation--a systematic review. *J Dent*. 2011;39(2):95-107.
- Heyeraas KJ. Pulpal, Microvascular, and Tissue Pressure: *J Dent Res*. 1985;64(4):585-9.
- Hu CC, Zhang C, Qian Q, Tatum NB. Reparative dentin formation in rat molars after direct pulp capping with growth factors. *J Endod*. 1998;24(11):744-51.
- Huang GT-J, Al-Habib M, Gauthier P. Challenges of stem cell-based pulp and dentin regeneration: a clinical perspective. *Endod Topics*. 2013;28(1):51-60.
- Huang GT-J, Garcia-Godoy F. Missing Concepts in De Novo Pulp Regeneration. *J Dent Res*. 2014;93(8):717-24.
- Huang GT-J, Yamaza T, Shea LD, Djouad F, Kuhn NZ, Tuan RS, et al. Stem/progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. *Tissue Eng Part A*. 2010;16(2):605-15.
- Huang Y-C, Huang K-Y, Yang B-Y, Ko C-H, Huang H-M. Fabrication of Novel hydrogel with Berberine-Enriched Carboxymethylcellulose and Hyaluronic Acid as an Anti-Inflammatory Barrier Membrane. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-9.
- Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. 2000;21(24):2529-43.

- Inuyama Y, Kitamura C, Nishihara T, Morotomi T, Nagayoshi M, Tabata Y, et al. Effects of hyaluronic acid sponge as a scaffold on odontoblastic cell line and amputated dental pulp. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010;92(1):120-8.
- Jiang B, Waller TM, Larson JC, Appel AA, Brey EM. Fibrin-Loaded Porous Poly(Ethylene Glycol) Hydrogels as Scaffold Materials for Vascularized Tissue Formation. *Tissue Eng Part A*. 2013;19(1-2):224-34.
- Jin R, Song G, Chai J, Gou X, Yuan G, Chen Z. Effects of concentrated growth factor on proliferation, migration, and differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. *J Tissue Eng*. 2018;9:1-10.
- Jordana F, Le Visage C, Weiss P. Substituts osseux. *Med Sci (Paris)*. 2017;33(1):60-5.
- Kaukua N, Shahidi MK, Konstantinidou C, Dyachuk V, Kaucka M, Furlan A, et al. Glial origin of mesenchymal stem cells in a tooth model system. *Nature*. 2014;513(7519):551-4.
- Kawashima N, Okiji T. Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016;56(4):144-53.
- Kim B-C, Bae H, Kwon I-K, Lee E-J, Park J-H, Khademhosseini A, et al. Osteoblastic/cementoblastic and neural differentiation of dental stem cells and their applications to tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev*. 2012a;18(3):235-44.
- Kim SG, Zhou J, Solomon C, Zheng Y, Suzuki T, Chen M, et al. Effects of growth factors on dental stem/progenitor cells. *Dent Clin North Am*. 2012b;56(3):563-75.
- Kitamura C, Nishihara T, Terashita M, Tabata Y, Jimi E, Washio A, et al. Regeneration Approaches for Dental Pulp and Periapical Tissues with Growth Factors, Biomaterials, and Laser Irradiation. *Polymers*. 2011;3(4):1776-93.
- Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science*. 1993;260(5110):920-6.
- Lasfargues J-J, Colon P. Odontologie conservatrice et restauratrice Tome 1: une approche médicale globale. Cahier de Protheses éditions. Rueil-Malmaison, France; 2009. (JPIO).
- Lee KY, Mooney DJ. Hydrogels for Tissue Engineering. *Chem Rev*. 2001;101(7):1869-80.
- Lee Y-L, Liu J, Clarkson BH, Lin C-P, Godovikova V, Ritchie HH. Dentin-Pulp Complex Responses to Carious Lesions. *Caries Res*. 2006;40(3):256-64.
- LeGeros RZ. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev*. 2008;108(11):4742-53.
- Li F, Liu X, Zhao S, Wu H, Xu HHK. Porous chitosan bilayer membrane containing TGF- $\beta$ 1 loaded microspheres for pulp capping and reparative dentin formation in a dog model. *Dent Mater*. 2014;30(2):172-81.



- Mahmoud SH, El-Negoly SA, Zaen El-Din AM, El-Zekrid MH, Grawish LM, Grawish HM, et al. Biodentine versus mineral trioxide aggregate as a direct pulp capping material for human mature permanent teeth - A systematic review. *J Conserv Dent*. 2018;21(5):466-73.
- Mangione F, Vital S. L'ingénierie pulpaire à partir des cellules souches de la pulpe. *Rev Odontol Stomat*. 2018;47(4):328-37.
- Mantha S, Pillai S, Khayambashi P, Upadhyay A, Zhang Y, Tao O, et al. Smart Hydrogels in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Materials (Basel)*. 2019;12(20):1-33.
- Maticescu A, Ardelean LC, Rusu L-C, Craciun D, Bratu EA, Babucea M, et al. Advanced Biomaterials and Techniques for Oral Tissue Engineering and Regeneration-A Review. *Mater*. 2020;13(22):1-37.
- Meschi N, Patel B, Ruparel NB. Material Pulp Cells and Tissue Interactions. *J Endod*. 2020;46(9S):150-60.
- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, et al. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(10):5807-12.
- Mjör IA. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 7: The exposed pulp. *Quintessence Int*. 2002;33(2):113-35.
- Mjör IA, Sveen OB, Heyeraas KJ. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 1: normal structure and physiology. *Quintessence Int*. 2001;32(6):427-46.
- Modena KC da S, Casas-Apayco LC, Atta MT, Costa CA de S, Hebling J, Sipert CR, et al. Cytotoxicity and biocompatibility of direct and indirect pulp capping materials. *J Appl Oral Sci*. 2009;17(6):544-54.
- Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J*. 2011;44(8):697-730.
- Morotomi T, Washio A, Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019;55(1):5-11.
- Moussa DG, Aparicio C. Present and future of tissue engineering scaffolds for dentin-pulp complex regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(1):58-75.
- Murray PE, Windsor LJ, Smyth TW, Hafez AA, Cox CF. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(6):509-20.
- Nair PN. Neural elements in dental pulp and dentin. *Oral Surg oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;80(6):710-9.
- Nair PNR, Duncan HF, Ford TRP, Luder HU. Histological, ultrastructural and quantitative investigations on the response of healthy human pulps to experimental capping with mineral trioxide aggregate: a randomized controlled trial. *Int Endod J*. 2008;41(2):128-50.

- Nakashima M, Iohara K, Murakami M, Nakamura H, Sato Y, Aiji Y, et al. Pulp regeneration by transplantation of dental pulp stem cells in pulpitis: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(61):1-13.
- Naveilhan A. Comparaison des modèles in vivo utilisés pour l'étude de la régénération pulpaire au travers d'une revue de la littérature [Thèse d'exercice: chirurgien dentiste]. [Bordeaux]: Université de Bordeaux; 2017.
- Neves V, Sharpe P-T. La signalisation Wnt dans le cadre de la réparation dentinaire. *Rev Odonto Stomat.* 2018;2018(47):321-7.
- Niwa T, Yamakoshi Y, Yamazaki H, Karakida T, Chiba R, Hu JC-C, et al. The dynamics of TGF- $\beta$  in dental pulp, odontoblasts and dentin. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-14.
- Olsson H, Davies JR, Holst KE, Schröder U, Petersson K. Dental pulp capping: effect of Emdogain Gel on experimentally exposed human pulps. *Int Endod J.* 2005;38(3):186-94.
- Park SH, Ye L, Love RM, Farges J-C, Yumoto H. Inflammation of the Dental Pulp. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-2.
- Patel A, Mequanint K. Hydrogel Biomaterials. In: *Biomedical Engineering - Frontiers and Challenges.* Intech. Croatie; 2011. p. 275-96.
- Ricketts D, Lamont T, Innes NPT, Kidd E, Clarkson JE. Operative caries management in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):1-44.
- Ricucci D, Loghin S, Siqueira JF. Correlation between Clinical and Histologic Pulp Diagnoses. *J Endod.* 2014;40(12):1932-9.
- da Rosa WLO, Cocco AR, Silva TM da, Mesquita LC, Galarça AD, Silva AF da, et al. Current trends and future perspectives of dental pulp capping materials: A systematic review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018;106(3):1358-68.
- Schmalz G, Widbiller M, Galler KM. Clinical Perspectives of Pulp Regeneration. *J Endod.* 2020;46(9S):161-74.
- Schwartz RS, Mauger M, Clement DJ, Walker WA. Mineral Trioxide Aggregate: A New Material For Endodontics. *J Am Dent Assoc.* 1999;130(7):967-75.
- Semennikova K, Pradelle-Plasse N. Les ciments tricalciques. *Inf Dent.* 2016;1(2):16-25.
- Seo B-M, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet.* 2004;364(9429):149-55.
- Shafae H, Alirezaie M, Rangrazi A, Bardideh E. Comparison of the success rate of a bioactive dentin substitute with those of other root restoration materials in pulpotomy of primary teeth: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2019;150(8):676-88.
- Sharpe PT. Dental mesenchymal stem cells. *Development.* 2016;143(13):2273-80.

Shi J, Xing MMQ, Zhong W. Development of Hydrogels and Biomimetic Regulators as Tissue Engineering Scaffolds. *Membranes*. 2012;2(1):70-90.

Silva CR, Babo PS, Gulino M, Costa L, Oliveira JM, Silva-Correia J, et al. Injectable and tunable hyaluronic acid hydrogels releasing chemotactic and angiogenic growth factors for endodontic regeneration. *Acta Biomater*. 2018;77:155-71.

Simon L, Aucler C. Le traitement pulpaire des dents permanentes immatures [Thèse d'exercice: chirurgien dentiste]. [Nice]: Université Nice- Sophia Antipolis; 2014.

Simon S. La revascularisation canalaire: les premiers pas de l'ingénierie tissulaire en endodontie. *Clinic*. 2010;31(6):323-9.

Simon S, Attal Stym-Popper S, Machtou P, Berdal A. L endodontie régénératrice où en sommes-nous ? *Inf Dent*. 2013;(18):41-7.

Simon S, Cooper P, Berdal A, Lumley P, Tomson P, Smith AJ. Understanding pulp biology for routine clinical practice. *ENDO (Lond Engl)*. 2009;3(3):171-84.

Simon S, Cooper P, Berdal A, Machtou P, Smith AJ. Biologie pulpaire : comprendre pour appliquer au quotidien. *Rev Odonto Stomat*. 2008;37:209-35.

Simon S, Machtou P, Pertot W-J. Endodontie. CdP. Rueil-Malmaison, France; 2012. (JPIO).  
Simon S, Smith AJ, Berdal A, Lumley PJ, Cooper PR. The MAP kinase pathway is involved in odontoblast stimulation via p38 phosphorylation. *J Endod*. 2010;36(2):256-9.

Simon S, Tomson P, Berdal A. Regenerative Endodontics: Regeneration or Repair? *J Endod*. 2014;40(4S):70-5.

Singhal AR, Agrawal CM, Athanasiou KA. Salient Degradation Features of a 50:50 PLA/PGA Scaffold for Tissue Engineering. *Tissue Eng*. 1996;2(3):197-207.

Sire J-Y. Origine, évolution et diversité des tissus dentaires. *Medecine Buccale*. 2010;5(5):1-18.

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.

Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo B-M, Zhang C, et al. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Functional Tooth Regeneration in Swine. *PLoS One*. 2006;1(1):1-8.

Sui B, Wu D, Xiang L, Fu Y, Kou X, Shi S. Dental Pulp Stem Cells: From Discovery to Clinical Application. *J Endod*. 2020;46(9S):46-55.

Sun J, Tan H. Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications. *Materials (Basel)*. 2013;6(4):1285-309.

Suzuki T, Lee CH, Chen M, Zhao W, Fu SY, Qi JJ, et al. Induced Migration of Dental Pulp Stem Cells for in vivo Pulp Regeneration: *J Dent Res*. 2011;90(8):1013-8.

Swift EJ, Trope M, Ritter AV. Vital pulp therapy for the mature tooth – can it work? *Endod Topics*. 2003;5(1):49-56.

Taha NA, Abdelkhalder SZ. Outcome of full pulpotomy using Biodentine in adult patients with symptoms indicative of irreversible pulpitis. *Int Endod J*. 2018;51(8):819-28.

Taha NA, About I, Sedgley CM, Messer HH. Conservative Management of Mature Permanent Teeth with Carious Pulp Exposure. *J Endod*. 2020;46(9S):33-41.

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):1417-21.

Torabinejad M, Nosrat A, Verma P, Udochukwu O. Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulps and Open Apices: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod*. 2017;43(11):1806-20.

Torabinejad M, Walton RE, Fouad AF, Levy G. *Endodontie Principes et pratiques*. Elsevier Masson. Paris; 2016.

Varaprasad K, Raghavendra GM, Jayaramudu T, Yallapu MM, Sadiku R. A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *MaterSciEng C*. 2017;79:958-71.

Velioglu ZB, Pulat D, Demirbakan B, Ozcan B, Bayrak E, Eriskan C. 3D-printed poly(lactic acid) scaffolds for trabecular bone repair and regeneration: scaffold and native bone characterization. *Connect Tissue Res*. 2019;60(3):274-82.

Wang HH, Sarmast ND, Shadmehr E, Angelov N, Shabahang S, Torabinejad M. Application of Enamel Matrix Derivative (Emdogain) in Endodontic Therapy: A Comprehensive Literature Review. *J Endod*. 2018;44(7):1066-79.

Wang Y, Zhao Y, Ge L. Effects of the enamel matrix derivative on the proliferation and odontogenic differentiation of human dental pulp cells. *J Dent*. 2014;42(1):53-9.

Widbiller M, Eidt A, Wölflick M, Lindner SR, Schweickl H, Hiller K-A, et al. Interactive effects of LPS and dentine matrix proteins on human dental pulp stem cells. *Int Endod J*. 2018;51(8):877-88.

Wolters WJ, Duncan HF, Tomson PL, Karim IE, McKenna G, Dorri M, et al. Minimally invasive endodontics: a new diagnostic system for assessing pulpitis and subsequent treatment needs. *Int Endod J*. 2017;50(9):825-9.

Yang J, Yuan G, Chen Z. Pulp Regeneration: Current Approaches and Future Challenges. *Front Physiol*. 2016;7(58):1-8.

Yuan Z, Nie H, Wang S, Lee CH, Li A, Fu SY, et al. Biomaterial selection for tooth regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2011;17(5):373-88.

Zein N, Harmouch E, Lutz J-C, Fernandez De Grado G, Kuchler-Bopp S, Clauss F, et al. Polymer-Based Instructive Scaffolds for Endodontic Regeneration. *Mater*. 2019;12(15):1-18.

Zhang R, Xie L, Wu H, Yang T, Zhang Q, Tian Y, et al. Alginate/laponite hydrogel microspheres co-encapsulating dental pulp stem cells and VEGF for endodontic regeneration. *Acta Biomater.* 2020;113:305-16.

**Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire.**

**BAROUKH Cynthia. INGENIERIE TISSULAIRE ET REGENERATION PULPAIRE : INTERETS DES HYDROGELS DANS LES THERAPEUTIQUES REGENERATIVES EN ENDODONTIE. 2021. 80 p. : ill., graph., tabl. Réf. Biblio. : 69-78**

**Sous la direction de la Doyenne BERDAL Ariane**

**Th : Chir Dent. : Université de Paris : 2021**

---

**Résumé :**

Depuis de nombreuses années, dans la pratique courante de l'odontologie, après un traumatisme ou une lésion carieuse, le traitement de choix est le traitement endodontique ou la pulpectomie. Cependant ils engendrent certains risques et présentent quelques limites.

Actuellement, l'émergence de thérapeutiques biologiques mettant en œuvre l'ingénierie tissulaire devrait permettre une nouvelle pratique de l'odontologie. L'objectif principal désormais est la préservation maximale des tissus dentaires et pulpaire. Pour ce faire, des connaissances précises du complexe dentino-pulpaire et sur les mécanismes de l'inflammation pulpaire sont nécessaires.

L'ingénierie tissulaire se base sur une triade d'éléments : les matrices, les facteurs de croissance et les cellules souches.

Ces derniers sont indispensables pour l'approche d'une régénération endodontique.

De nouvelles procédures actuelles pourraient être envisagées pour préserver la vitalité pulpaire et tenter d'être appliquées dans le cas de l'Endodontie Régénérative, tel que la procédure du « *cell-homing* ».

---

**Discipline :**

[Endodontie]

---

**Mots clés français (fMeSH et Rameau) : Inflammation pulpaire, ingénierie tissulaire, matrices, régénération endodontique, hydrogel**

---

**TITRE en anglais : TISSUE ENGINEERING AND PULP REGENERATION: INTERESTS OF HYDROGELS IN REGENERATIVE THERAPEUTICS IN ENDODONTICS**

---

**English keywords (MeSH) : Tissue engineering, pulp inflammation, scaffold, hydrogel, endodontic regeneration, dental pulp stem cells**

Université de Paris  
UFR d'odontologie  
5, rue Garancière  
75006 Paris