

UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2016

N° 041

Le diagnostic pulpaire : limites et perspectives

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

Présentée et soutenue publiquement par

Lucie FERRAND

Née le 31/07/1991

Le 14/10/2016 devant le jury ci-dessous :

Présidente : Mme le Professeur Fabienne PEREZ

Assesseur : Mme le Professeur Brigitte LICHT

Assesseur : M. le Docteur Xavier BOUCHET

Directeurs de thèse : M. le Docteur Alexis GAUDIN et Mme le Docteur
Emmanuelle RENARD

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Pr LABOUX Olivier
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Pr AMOURIQ Yves
Assesseurs	Dr BADRAN Zahi Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOULER Jean-Michel	
Professeurs Emérites	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain
Praticiens Hospitaliers	
Madame DUPAS Cécile Madame LEROUXEL Emmanuelle	Madame HYON Isabelle Madame GOEMAERE GALIERE Hélène
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Madame BLERY Pauline Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Madame RENARD Emmanuelle Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Monsieur AUBEUX Davy Madame BERNARD Cécile Madame BOEDEC Anne Madame BRAY Estelle Madame CLOITRE Alexandra Monsieur DAUZAT Antoine Madame MAIRE-FROMENT Claire-Hélène Monsieur DRUGEAU Kevin Madame GOUGEON Béatrice Monsieur LE BOURHIS Antoine Monsieur LE GUENNEC Benoît Madame MAÇON Claire Madame MERAMETDJIAN Laure Madame MERCUSOT Marie-Caroline Monsieur PILON Nicolas Monsieur PRUD'HOMME Tony Monsieur SARKISSIAN Louis-Emmanuel
Maître de Conférences	
Madame VINATIER Claire	
Enseignants Associés	A.T.E.R.
Monsieur KOUADIO Ayepa (Assistant Associé) Madame LOLAH Aoula (MC Associé) Madame RAKIC Mia (PU Associé)	Madame BON Nina

Mise à jour le 1er/09/2016

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la
Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur
donner aucune approbation, ni improbation.**

**A mon président de thèse,
Madame le Professeur PEREZ Fabienne**

Professeur des universités.

Praticien hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires.

Docteur de l'université de Toulouse III.

Habilitation à diriger des recherches.

Chef du département d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie.

Chef du service d'Odontologie Conservatrice et Pédiatrique.

NANTES

*Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de cette thèse, et de l'intérêt que vous avez
témoigné.*

Je vous suis reconnaissante pour l'enseignement que vous nous avez dispensé,

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

**A mon directeur de thèse,
Monsieur le Docteur GAUDIN Alexis**

Maître de conférence des universités.

Praticien hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires.

Ancien interne des hôpitaux de Toulouse.

Docteur de l'université de Toulouse.

Département d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie.

NANTES

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail,

Je vous remercie pour la qualité de vos conseils, votre dynamisme et votre réactivité,

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

sincères.

**A ma directrice de thèse,
Madame le docteur RENARD Emmanuelle**

Maître de conférence des universités.

Praticien hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires.

Docteur de l'université de Nantes.

Département de Sciences biologiques et de Parodontologie.

NANTES

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de partager la direction de ce travail,

Pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre écoute,

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

**Au membre du jury,
Madame le Professeur LICHT Brigitte**

Professeur des universités.

Praticien hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaire.

Docteur de l'université de Nantes.

Habilitée à diriger des recherches.

Chef du département de Sciences biologiques.

NANTES

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de participer à ce jury,

*Je vous remercie de m'avoir permis d'approcher le monde de la recherche pendant ces
années d'études,*

Pour votre investissement et votre gentillesse,

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

**Au membre du jury,
Monsieur le Docteur BOUCHET Xavier**

Assistant hospitalo-universitaire des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires.

Docteur de l'université de Nantes.

Département d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie.

NANTES

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de participer à ce jury.

Je vous remercie de votre pédagogie et de votre investissement au Centre de Soins Dentaires,

Pour votre gentillesse et votre dynamisme,

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

Table des matières

INTRODUCTION.....	14
<u>1. LA PULPE DENTAIRE.....</u>	<u>15</u>
1.1. Complexe pulpo-dentinaire.....	15
1.2. Histologie du tissu pulpaire.....	15
1.2.1. Les cellules.....	16
1.2.1.1. Les odontoblastes.....	16
1.2.1.2. Les cellules immunitaires.....	16
1.2.1.3. Les cellules souches.....	16
1.2.1.4. Les fibroblastes.....	17
1.2.2. La matrice extracellulaire.....	17
1.3. Physiologie de la pulpe saine.....	18
1.3.1. La vascularisation pulpaire.....	18
1.3.2. L'innervation pulpaire.....	19
1.3.2.1. Innervation sensitive pulpaire.....	19
1.3.2.2. Innervation autonome.....	20
1.4. Physiopathologie pulpaire.....	21
1.4.1. Mécanismes d'agression de la pulpe.....	21
1.4.2. Mécanismes de défense de l'organe pulpo-dentinaire face à la carie.....	21
1.4.2.1. Les réactions dentinaires.....	22
1.4.2.1.1. La sclérose dentinaire.....	22
1.4.2.1.2. La dentine réactionnelle.....	22
1.4.2.1.3. Les zones mortes.....	23
1.4.2.2. Les réactions pulpaires.....	23
1.4.2.2.1. L'inflammation pulpaire ou pulpite.....	23
1.4.2.2.1.1. Réactions immunitaires innées et acquises.....	24
1.4.2.2.1.2. Conséquences nerveuses : douleur « pulpaire ».....	25
1.4.2.2.2. La nécrose pulpaire.....	26
<u>2. LES MOYENS DIAGNOSTIQUES ACTUELS.....</u>	<u>28</u>
2.1. Le motif de consultation : la douleur.....	28
2.2. L'anamnèse en odontologie.....	28
2.3. L'examen clinique.....	29
2.4. L'orientation diagnostique.....	29
2.5. Les tests de sensibilité pulpaire.....	29
2.5.1. Les tests thermiques.....	30
2.5.1.1. Le test au froid.....	30
2.5.1.2. Le test au chaud.....	31
2.5.2. Le test électrique.....	31
2.6. Les autres tests.....	33
2.6.1. Le test de cavité.....	33
2.6.2. Les tests de percussion.....	33
2.6.3. Le test de morsure.....	33
2.6.4. Le test d'anesthésie sélective.....	34
2.7. Les examens complémentaires.....	34

2.7.1.	La radiographie.....	34
2.8.	Classification des pulpopathies.....	34
3.	LES PERSPECTIVES DU DIAGNOSTIC PULPAIRE.....	36
3.1.	Méthodes basées sur l'exploration de la vascularisation pulpaire.....	36
3.1.1.	<i>La fluxmétrie laser Doppler.....</i>	36
3.1.2.	<i>L'oxymétrie de pouls</i>	39
3.1.3.	<i>La Lumière transmise par photopléthysmographie.....</i>	41
3.1.4.	<i>La thermographie.....</i>	41
3.1.5.	<i>La sonde de radiation au Xénon 133.....</i>	41
3.2.	Diagnostic moléculaire de l'inflammation pulpaire.....	42
3.2.1.	<i>Les molécules cibles.....</i>	42
3.2.1.1.	Les Cytokines.....	42
3.2.1.1.1.	Interleukine 2 (IL-2)	42
3.2.1.1.2.	Interleukine 6 (IL-6)	43
3.2.1.1.3.	Interleukine 8 (IL-8)	43
3.2.1.1.4.	Interleukine 1- β (IL-1 β).....	43
3.2.1.1.5.	Tumoral Necrosis Factor α (TNF- α)	44
3.2.1.1.6.	Interféron- γ (IFN- γ).....	44
3.2.1.1.7.	Interleukine 10 (IL-10).....	44
3.2.1.2.	Les chémokines.....	45
3.2.1.3.	Les enzymes de l'inflammation.....	46
3.2.1.3.1.	Les métalloprotéinases (MMPs)	46
3.2.1.3.2.	Elastase et Cathepsine G (PMN-E et PMN-CG).....	47
3.2.1.4.	Les prostaglandines.....	48
3.2.2.	<i>Les fluides à collecter.....</i>	48
3.2.2.1.	Le fluide gingival ou Gingival Crevicular Fluid (GCF).....	48
3.2.2.2.	Le fluide dentinaire.....	49
3.2.2.3.	Le sang pulpaire.....	50
3.2.3.	<i>La possibilité des tests au fauteuil.....</i>	51
4.	LES LIMITES DU DIAGNOSTIC PULPAIRE ACTUEL.....	53
4.1.	Corrélations entre le diagnostic clinique et histologique.....	53
4.2.	Evaluation des méthodes diagnostiques actuelles.....	56
4.2.1.	<i>Comparaison et précision des tests de diagnostic pulpaire.....</i>	57
4.2.2.	<i>Limites des tests pulpaires.....</i>	63
4.2.3.	<i>Limites des études actuelles.....</i>	65
	CONCLUSION.....	67
	BIBLIOGRAPHIE.....	69

Table des figures

Figure 1 : schéma d'une dent et de ses différentes parties.....	15
Figure 2 : terminaisons nerveuses au sein des tubuli dentinaires (x 6700, microscopie électronique à balayage) (Jean <i>et al.</i> 1986).....	19
Figure 3 : image de sclérose dentinaire (Mazzoni <i>et al.</i> 2015).....	22
Figure 4 : différence entre la dentinogénèse réactionnelle et la dentinogénèse réparatrice (Simon <i>et al.</i> 2009).....	22
Figure 5 : inflammation aiguë sur pulpe dentaire humaine : infiltrat inflammatoire diffus essentiellement composé de neutrophiles (HE, x200) (Giuroiu <i>et al.</i> 2015).....	24
Figure 6 : effet Doppler appliqué au rayonnement laser (Jafarzadeh et Rosenberg 2009).....	37
Figure 7 : schéma montrant la position de la sonde en vue vestibulaire et mésiale.....	37
Figure 8 : mécanisme de l'oxymètre (Jafarzadeh et Rosenberg 2009).....	39
Figure 9 : capteur fabriqué sur mesure (flèche noire : diode émettrice ; flèche bleue : photorécepteur) (Dastmalchi <i>et al.</i> 2012).....	40
Figure 10 : boîtes à moustaches représentant les valeurs de MMP-9 (ng/mL) dans 4 groupes différents (Mente <i>et al.</i> 2016).....	47
Figure 11 : membrane de PVDF utilisée pour collecter le fluide dentinaire de dents affectées par une pulpite symptomatique et de leurs homologues saines (Zehnder <i>et al.</i> 2011).....	49
Figure 12 : illustration de la réversibilité clinique ne correspondant pas à la réversibilité histologique (Riccuci <i>et al.</i> 2014).....	55
Figure 13 : illustration de l'irréversibilité clinique ne correspondant pas à l'irréversibilité histologique (Riccuci <i>et al.</i> 2014).....	56
Figure 14 : équipement nécessaire aux enregistrements simultanés du flux pulpaire et de l'ECG (Musselwhite <i>et al.</i> 1997).....	59
Figure 15 : enregistrement en fluxmétrie laser Doppler réalisé sur une incisive centrale vitale (a) et ECG correspondant (b) (Gazelius <i>et al.</i> 1986).....	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : concentration d'IL-8 dans le tissu pulpaire mesurée par dosage ELISA (Huang <i>et al.</i> 1999).....	43
Tableau 2 : concentration (pg/mL) d'IL-1 β dans des pulpes enflammées et saines (Silva <i>et al.</i> 2009).....	44
Tableau 3 : taux de détection des cytokines dans les pulpes saines, exposées à la carie ou en pulpite irréversible (Elsalhy <i>et al.</i> 2013).....	45
Tableau 4 : test Mann-Whitney (U) représentant les marquages de protéases dans les pulpes enflammées et saines (Cootauco <i>et al.</i> 1993).....	48
Tableau 5 : densités optiques d'IgGs sériques pour déterminer le matériau le plus absorbant (Nakanishi <i>et al.</i> 1995).....	50
Tableau 6 : études sur les marqueurs de PMNs pour diagnostiquer l'état inflammatoire de la pulpe (Zehnder <i>et al.</i> 2014).....	51
Tableau 7: diagnostic des pathologies pulpaires et péri-apicales, et traitement de l'urgence (Recommandations de la Haute Autorité de Santé, 2008).....	53
Tableau 8 : critères cliniques et histologiques pour le diagnostic pulpaire (Riccuci <i>et al.</i> 2014).....	54
Tableau 9 : comparaison de la sensibilité et de la spécificité du test au froid, du test électrique et de l'oxymètre de pouls (Gopikrishna <i>et al.</i> 2007a).....	58
Tableau 10 : proportion de dents récemment traumatisées montrant une réponse positive (en %) (Gopikrishna <i>et al.</i> 2007b).....	58
Tableau 11 : temps écoulé après traumatisme dentaire avant d'obtenir une réponse positive aux différents tests.....	60
Tableau 12 : valeurs de sensibilité et de spécificité des tests pulpaires dans les études sélectionnées (Alghaithy et Qualtrough, 2016)	62

Listes des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
BMSCs : Bone Marow Stem Cells
Coll : Collaborateurs
DPSCs : Dental Pulp Stem Cells
ECG : électrocardiogramme
EGF : Epidermal Growth Factor
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FLD : Fluxmétrie Laser Doppler
GAGs : Glycosaminoglycanes
GCF : Gingival Crevicular Fluid
HE : Hématoxyline Eosine
IgG : Immunoglobulines de type G
IL : Interleukine
LPS : Lipopolysaccharide
LTA : Acide lipotéichoïque
MEC : Matrice Extracellulaire
MMP : Métalloprotéinase
NK : Cellules Natural Killer
NO : Monoxyde d'azote
PAMPs : Pathogens Associated Molecular Patterns
PCR : Polymerase Chain Reaction (qPCR : PCR quantitative)
PGE2 : Prostaglandine E2
PMN : Polymorphonucléaire Neutrophile
PRRs : Pattern Recognition Receptors
PVDF : PolyVinylidène Fluoride
ROS : Reactive Oxygen Species
SCAP : Stem Cells of Apical Papilla
SHED : Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth
TIMPs : Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
TLRs : Toll-Like Receptors

INTRODUCTION

Le diagnostic est le raisonnement menant à l'identification de la cause d'une maladie. Identifier les pathologies au stade le plus tôt permet au clinicien d'initier la technique la plus conservatrice et d'éviter les complications qui pourraient survenir si une maladie est laissée non diagnostiquée. La pulpe dentaire possède une particularité remarquable puisqu'elle est presque totalement enfermée au sein de tissus durs fortement minéralisés. Une des spécificités du diagnostic pulpaire réside donc dans la difficulté d'explorer directement la pulpe dentaire. Une analyse histologique n'est pas réalisable en pratique clinique, notamment si la dent est saine et n'a pas besoin de traitement endodontique ou d'être extraite. La préservation des tissus minéralisés et de la vitalité pulpaire est l'un des fondements de notre activité de clinicien. De la détermination de l'état pulpaire découle la thérapeutique, de la simple surveillance au traitement endodontique, en passant par les thérapeutiques de vitalité pulpaire.

Le praticien évalue l'état de santé pulpaire à travers le bilan biologique pulpaire (historique du passé pulpaire et ensemble d'éléments cliniques et radiologiques). Les méthodes actuelles basées sur la réponse nerveuse ont clairement leurs bénéfices dans la pratique quotidienne mais aussi leurs limites : elles n'offrent que de façon imprécise la possibilité d'évaluer la vitalité pulpaire, conditionnée par la présence d'un réseau vasculaire fonctionnel. Les difficultés de diagnostic de la vitalité pulpaire et du choix de la thérapeutique appropriée résultent donc de l'ignorance de l'état réel de la pulpe. Le praticien est confronté à la diversité des formes histo-pathologiques pulpaires, et l'impossibilité de les diagnostiquer précisément avec les tests actuels.

Après un rappel sur la physiologie de la pulpe et ses réactions face aux différents types d'agressions, nous nous intéresserons à la problématique du diagnostic pulpaire en insistant sur les moyens diagnostiques actuels à disposition du chirurgien-dentiste et sur leurs limites. Puis, nous décrirons les nouvelles alternatives de diagnostic pulpaire afin de voir leurs futures implications dans la pratique clinique et leurs perspectives en termes de recherches.

1. LA PULPE DENTAIRE

1.1. Le complexe dentino-pulpaire

La dent est constituée d'une partie coronaire visible, protégée par l'émail, tissu le plus minéralisé du corps humain et d'une partie radiculaire située dans l'os alvéolaire (Figure 1). L'émail recouvre le complexe dentino-pulpaire composé de la pulpe et de la dentine. La pulpe est un tissu conjonctif lâche encapsulé par la dentine (Piette et Goldberg 2001). Elle se trouve confinée dans une cavité aux parois inextensibles. Elle assure la nutrition et la sensibilité de la dentine par son réseau de vascularisation et d'innervation. Le complexe dentino-pulpaire a la capacité de s'adapter à de nombreux stimuli pour maintenir sa vitalité.

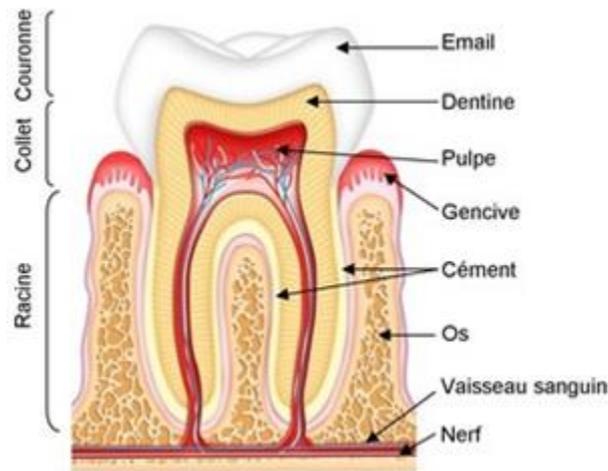


Figure 1 : schéma d'une dent et de ses différentes parties

La pulpe a un rôle physiologique fondamental : elle produit la dentine, tissu minéralisé formé à partir d'une matrice extracellulaire déposée par les odontoblastes présents à la périphérie pulpaire. La dentine est un tissu perméable qui est traversé par des structures tubulaires appelées tubuli ou canalicules dentinaires. Ils traversent la dentine de la jonction amélo-dentinaire (ou jonction cémento-dentinaire dans la région de la racine) jusqu'à la pulpe dentaire. Ils contiennent le fluide dentinaire d'origine pulpaire et le prolongement de l'odontoblaste.

Il est important de distinguer la dentine primaire, secondaire et tertiaire.

La dentine primaire est la dentine sécrétée en première intention au cours du développement de la dent. Elle donne la forme générale de la couronne et de la racine et est ainsi responsable de la morphologie de l'organe.

La dentine secondaire est sécrétée physiologiquement après l'éruption de la dent dans la cavité buccale ou après l'apexogénèse. Cette dentinogénèse est responsable de la réduction de la taille de la chambre pulpaire, des canaux radiculaires et de la sécrétion continue de dentine péricanaliculaire au cours du vieillissement, souvent dénommée « calcification » ou « minéralisation ».

La dentine tertiaire est sécrétée en réponse à une agression externe, telle que la carie ou l'abrasion, afin de protéger la pulpe sous-jacente.

1.2. Histologie du tissu pulpaire

Comme tous les tissus conjonctifs lâches, la pulpe est composée de cellules dispersées dans une matrice extracellulaire hydratée peu dense (Piette et Goldberg 2001).

1.2.1. Les cellules pulpaire

1.2.1.1. Les odontoblastes

L'odontoblaste est une cellule mésenchymateuse, post-mitotique, issue de la migration des cellules des crêtes neurales au cours de la formation de la dent. Les odontoblastes sont organisés en palissade unicellulaire à la périphérie de la pulpe. Ces cellules sont pourvues d'un long prolongement odontoblastique inséré dans un tubuli dentinaire. Les odontoblastes sont les premières cellules à entrer en contact avec les bactéries de la carie, et représentent au niveau de la dent la première ligne de défense de l'hôte. Si le rôle des odontoblastes dans la formation de dentine est bien connu (Boyde *et al.* 1984), leur participation à la réponse anti-bactérienne face aux micro-organismes cariogéniques, est de plus en plus étudiée (Farges *et al.* 2015).

1.2.1.2. Les cellules immunitaires

Les principales cellules effectrices innées retrouvées dans la pulpe dentaire sont, comme dans beaucoup de tissus, les neutrophiles, les phagocytes (monocytes et macrophages) et les lymphocytes, y compris les cellules NK (Natural Killer) (Hahn *et al.* 2007b).

Lors de la réponse immunitaire adaptative face aux caries, on observe au sein de la pulpe dentaire des cellules présentatrices d'antigène, des lymphocytes T et B, des mastocytes, des cytokines et des chimiokines. Le nombre de lymphocytes B augmente de manière significative avec les lymphocytes T CD4 lorsque les caries se rapprochent de la pulpe (Hahn *et al.* 2007c).

Trois types cellulaires principaux ont été identifiés dans la pulpe saine : les cellules dendritiques (DCs), les macrophages et les lymphocytes T (Jontell *et al.* 1998). Ces cellules phagocytaires participent à la surveillance immunitaire de la pulpe et assurent une réponse rapide en cas d'invasion bactérienne (Okiji, Kawashima, *et al.* 1992; Okiji, Morita, *et al.* 1992).

Les macrophages sont les cellules immunitaires les plus largement présentes dans la pulpe dentaire. Ils sont le plus souvent situées à proximité des vaisseaux dans le centre de la pulpe et dans la zone para-odontoblastique (Jontell *et al.* 1988).

Les cellules dendritiques sont accumulées majoritairement dans les zones péri-vasculaires et dans la région sous-odontoblastique (Jontell *et al.* 1988). Elles étendent de fins prolongements circulant entre les odontoblastes et parfois dans les tubuli dentinaires, permettant une reconnaissance des pathogènes avant leur pénétration dans la pulpe (Ohshima *et al.* 1995; Farges *et al.* 2003).

Les lymphocytes T sont observés le long des vaisseaux sanguins au centre de la pulpe dentaire (Hahn *et al.* 1989; Jontell *et al.* 1987).

1.2.1.3. Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules de la pulpe dentaire dérivent des cellules des crêtes neurales. Ces dernières sont à l'origine d'éléments du système nerveux comme les neurones, les méninges, les cellules gliales mais aussi d'éléments du tissu mésenchymateux comme l'os, le cartilage, le derme, le stroma conjonctif des glandes, les mélanocytes et les odontoblastes. Cette capacité de différenciation est importante et permettrait d'expliquer la présence de cellules souches au sein de la pulpe dentaire.

Les odontoblastes sont des cellules post-mitotiques, et ne peuvent donc jamais s'auto-renouveler par divisions cellulaires. Lors d'une agression dentino-pulpaire provoquant la dégénérescence des odontoblastes, les cellules de Höhl (située dans la couche sous-odontoblastique) peuvent se différencier en odontoblastes pour sécréter la dentine réactionnelle. Cependant, si l'agression est trop importante, lors d'une effraction pulpaire associée par exemple à un coiffage pulpaire, les cellules de Höhl disparaissent (Tziafas *et al.* 2000). La dentine réparatrice est alors sécrétée par des « odontoblast-

like » issus de la différenciation des cellules progénitrices pulpaire (Catón *et al.* 2011; Mitsiadis et Rahiotis 2004).

La présence de cellules souches dans la pulpe dentaire humaine a été mise en évidence par l'équipe de Gronthos en 2000 au sein de pulpes de dents permanentes. Elles ont été nommées DPSCs (Dental Pulp Stem Cells). Les cellules souches pulpaire ont un phénotype proche des cellules souches issues de la moelle osseuse, les BMSCs (Bone Marrow Stem Cells). Plus spécifiquement, les DPSCs ont montré leur capacité à se différencier dans de nombreux types de cellules pulpaire, notamment en cellules odontoblastiques synthétisant de la dentine (Yu *et al.* 2006; Onyekwelu *et al.* 2007).

Une autre population de cellules souches a été découverte au sein des dents lactéales, les SHED (Stem cells from Human Exfoliated Deciduous teeth) (Miura *et al.* 2003).

Récemment, une autre niche de cellules souches mésenchymateuse a été découverte dans la région de la papille apicale de la dent humaine immature : les SCAP (Stem Cells of Apical Papilla) (Huang *et al.* 2008). Comme les cellules de la moelle osseuse, elles auraient un potentiel de différenciation ostéogénique et dentinogénétique (Sonoyama *et al.* 2008).

La présence de cellules souches dans la pulpe offre des possibilités très intéressantes pour l'élaboration de nouvelles techniques d'ingénierie tissulaire et de dentisterie régénératrice.

1.2.1.4. Les fibroblastes

Les fibroblastes sont des cellules d'aspect fusiforme ou épineux, responsables de la formation et du renouvellement de la matrice extracellulaire (Goldberg et Smith 2004). Ces cellules dérivent des cellules mésenchymateuses indifférenciées rencontrées principalement dans la région sous-odontoblastique et à proximité des vaisseaux sanguins. Les fibroblastes sécrètent une matrice extracellulaire différente des autres tissus conjonctifs.

1.2.2. La matrice extracellulaire

A côté des éléments cellulaires, la pulpe est constituée d'une MEC (matrice extracellulaire), essentiellement composée de différents types de collagènes. Ils représentent environ 34% de l'ensemble des protéines pulpaire. Sont présents essentiellement des collagènes fibrillaires de type I (56%) et III (41%), et de type V et VI en moindre quantité. Ces fibres ont un rôle structural de support. La quantité de collagène augmente avec l'âge.

Les protéines non collagéniques sont nombreuses dans la pulpe, parmi elles, on trouve la fibronectine, glycoprotéine la plus abondante qui joue un rôle dans la liaison des fibroblastes au réseau fibrillaire collagénique pulpaire. On trouve également, les GAGs (glycosaminoglycane) liés à des protéines, les chondroïtines-4 et -6-sulfate, le dermatane-sulfate et le kératane-sulfate, et non liés, l'acide hyaluronique. Les GAGs associées à une protéine forment les protéoglycane. Ils ont pour rôle d'assurer la rétention d'eau dans la pulpe (Goldberg et Takagi 1993).

La MEC pulpaire contient aussi des MMPs (métalloprotéinases), qui sont des enzymes zinc- et calcium-dépendants impliqués dans la dégradation des composants de la matrice extracellulaire.

Ces MMPs participent à de nombreux processus biologiques, au développement embryonnaire et au renouvellement tissulaire. Elles sont impliquées dans différents processus physiologiques de la dent, notamment dans la formation et la maintenance du complexe dentino-pulpaire (Bogović *et al.* 2011). Elles permettent la migration des cellules immunitaires à travers la MEC et la formation de nouveaux vaisseaux. En plus de leur rôle physiologique, les MMPs du complexe dentino-pulpaire seraient impliquées dans les processus pathologiques de destruction de la MEC durant la progression de la carie.

La MEC pulpaire contient aussi des cytokines et des chémokines à l'état sain. Ces molécules peuvent être impliquées dans la réponse inflammatoire face aux bactéries (Horst *et al.* 2011).

Des lipides sont également présents dans la MEC pulpaire, associés aux fibres de collagène. Cette composition permet le maintien de l'hydratation par stockage des molécules d'eau. Elle autorise le transit des métabolites, des nutriments, des débris cellulaires, entre les vaisseaux et les cellules pulpaires (Goldberg *et al.* 2009).

Tous ces composants confèrent à la matrice extracellulaire une viscoélasticité qui lui permet de s'adapter aux variations de pression, inhérentes au processus inflammatoire par exemple. Grâce à cette adaptabilité, la plupart des épisodes d'inflammation pulpaire demeurent cliniquement asymptomatiques (Simon et Pertot 2015).

1.3. Physiologie de la pulpe saine

1.3.1. *La vascularisation pulpaire*

La pulpe est un tissu très vascularisé (environ 15% de son volume). L'apport sanguin est issu de l'artère maxillaire qui devient l'artère dentaire puis des artérioles qui pénètrent la pulpe par les foramina apicaux situés à l'extrémité des racines. Ces artérioles cheminent au centre du canal pulpaire puis se ramifient au niveau de la chambre pulpaire jusqu'à former un réseau de capillaires en périphérie. Les veinules post-capillaires se regroupent dans la chambre pulpaire pour former les veinules collectrices qui cheminent dans le canal radiculaire jusqu'au foramen apical.

La vascularisation pulpaire conditionne la vitalité du complexe dentino-pulpaire car elle apporte aux tissus les éléments nutritionnels nécessaires à leur métabolisme et permet l'évacuation des déchets métaboliques.

Le flux sanguin dans la pulpe dentaire est relativement élevé, puisqu'il est de 40 à 50 ml/min/100g de tissu pulpaire dans une dent mature. Le débit sanguin est régulé grâce à une autorégulation locale et réflexe de la musculature vasculaire. Cette autorégulation permet de garder la pression intra pulpaire quasi constante. Cependant, le réseau capillaire pulpaire peut subir une vasodilatation lorsque la pression artérielle augmente ou lors d'un spasme veineux. Cette vasodilatation entraîne un œdème qui comprime les éléments structuraux et provoque des altérations qui peuvent aller jusqu'à la rupture de la paroi endothéliale.

La pulpe est un organe à vascularisation terminale (Kishi *et al.* 1989) et à faible compliance (rapport entre le volume du réservoir élastique et la pression du fluide qu'il contient ; ses variations permettent d'évaluer la distension du tissu). Cette condition la rend donc plus fragile du fait de l'absence de suppléance collatérale et la conduit plus facilement qu'un autre organe vers la nécrose tissulaire.

Cependant, le réseau peut se remodeler rapidement en cas de processus pathologique. De nombreuses dérivations existent dans le réseau vasculaire, notamment des anastomoses artério-veineuses pour « shunter » la zone pulpaire atteinte. Ces shunts permettent, en cas de pression intra-pulpaire au cours d'une inflammation, de réduire cette pression et de maintenir un flux sanguin normal (Kim *et al.* 1984; Yu et Abbott 2007). Des cascades de signalisations moléculaires permettent également de promouvoir la réparation du tissu. En revanche, si l'inflammation chronique s'ensuit, les mécanismes de réparation sont inhibés (Cooper *et al.* 2010).

Des vaisseaux lymphatiques sont présents dans le tissu pulpaire, et jouent un rôle dans l'absorption des fluides tissulaires et la circulation des leucocytes. Les vaisseaux lymphatiques naissent en périphérie de la chambre pulpaire au niveau du réseau sous-odontoblastique et convergent vers la partie centrale, où ils confluent en vaisseaux plus larges. Ils sortent de la pulpe par le foramen apical avant de s'anastomoser avec les vaisseaux lymphatiques parodontaux. Le drainage lymphatique s'effectue vers les ganglions sous-mentonniers et sous-mandibulaires, puis au niveau des ganglions cervicaux. Peu nombreux en conditions physiologiques, leur taille et leur nombre augmentent en conditions pathologiques (Berggreen *et al.* 2009).

La vascularisation a tendance à diminuer avec l'âge : les parois vasculaires deviennent hyperplasiques ou dystrophiques. La vitalité et le potentiel de défense de la pulpe se trouvent ainsi diminués (Piette et Goldberg 2001; Heyeraas et Kvinnsland 1992; Goldberg *et al.* 1989).

1.3.2. L'innervation pulpaire

La pulpe dentaire contient à la fois une innervation sensitive et une innervation autonome pour assurer sa vasomotricité et ses fonctions de défenses (Yu et Abbott 2007).

La densité de l'innervation pulpaire est inégale. On dénombre 8% de tubules innervés au niveau coronaire alors que cette proportion est de 1% dans la partie radiculaire (Fearnhead 1957). Au niveau des cornes pulpaires, la densité est plus élevée et se situe aux alentours de 25% (Byers et Närhi 1999).

1.3.2.1. Innervation sensitive pulpaire

L'innervation sensitive de la pulpe est assurée par des neurones en T dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion trigéminal.

Le nerf trijumeau se divise en trois branches : nerf ophtalmique, nerf maxillaire et nerf mandibulaire. Ces deux derniers donnent les nerfs alvéolaires qui se divisent au niveau des apex dentaires pour former les branches parodontales et les branches pulpaires.

Les fibres nerveuses sensibles pulpaires entrent par le foramen apical et cheminent au centre du canal pulpaire avec les vaisseaux sanguins. Ces fibres donnent de nombreuses ramifications formant le plexus de Raschkow. Trois types de terminaisons nerveuses émanent de ce plexus:

- Des boucles au niveau des corps des odontoblastes.
- Des boucles dans la prédentine
- Des terminaisons dans les tubuli, à proximité des prolongements odontoblastiques (sur 200µm d'épaisseur.) (Figure 2)

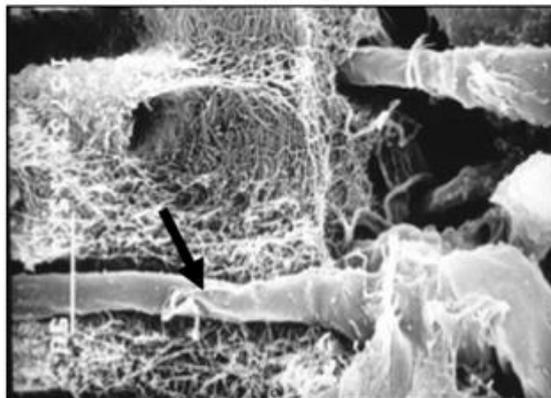


Figure 2 : terminaisons nerveuses au sein des tubuli dentinaires (x 6700, microscopie électronique à balayage) (Jean *et al.* 1986)

Les fibres sensibles sont responsables de la sensibilité pulpo-dentinaire, observée en réponse à des stimuli mécaniques, thermiques, chimiques ou électriques.

Les fibres amyéliniques pulpaires sont les fibres C, qui représentent 70% des fibres nerveuses pulpaires. Leur diamètre est de 0,1 µm à 1 µm. La vitesse de conduction est de 0,5 à 0,2 m/s. Elles sont chimiosensibles et thermosensibles. Leur seuil d'excitabilité est élevé mais la transmission des signaux est lente, expliquant les douleurs sourdes et diffuses. Les fibres C sont plus concentrées dans le centre de la pulpe mais elles s'étendent jusqu'en périphérie (Byers 1984).

Les fibres myéliniques pulpaire sont :

- Les fibres A- δ ont un diamètre de 1 μ m à 4 μ m et une vitesse de conduction de 4m/s à 30m/s. Elles véhiculent les sensibilités thermiques et algiques. Elles ont un seuil d'excitabilité faible avec une vitesse de conduction rapide. Elles interviennent lors d'une douleur aiguë et épicritique. Elles sont localisées dans la partie coronaire de la pulpe dentaire avec une plus forte densité au niveau des cornes pulpaire.
- Les fibres A- β ont un diamètre de 6 μ m à 10 μ m et une vitesse de conduction de 30m/s à 80m/s. Elles transmettent les informations tactiles et proprioceptives (c'est la perception non douloureuse) et sont donc sensibles aux vibrations. Elles ont un seuil d'excitabilité faible et une vitesse de transmission rapide.

On a longtemps pensé que le seul rôle des fibres sensibles était de transmettre des informations périphériques vers le système nerveux central mais on sait aujourd'hui qu'elles ont un rôle actif de contrôle du milieu local, notamment via le système vasculaire, et de mise en jeu du système immunitaire (Fristad *et al.* 2006). En effet, l'innervation de la pulpe dentaire peut stimuler directement les cellules de l'immunité par l'intermédiaire de neuropeptides ou par augmentation de la perméabilité vasculaire (ce qui facilite la migration et l'accumulation de cellules immunocompétentes). Ces réactions sont communément regroupées sous le terme d'« inflammation neurogénique ».

Les fibres nerveuses sensibles assurent leur fonction de détection de l'environnement grâce à différents types de récepteurs: nocicepteurs, thermo-récepteurs, mécano récepteurs, (Hermansteyne *et al.* 2008; Alvarado *et al.* 2007; Ichikawa et Sugimoto 2001), récepteurs aux cytokines et chémokines (Wadachi et Hargreaves 2006), récepteurs bactériens (TLRs) (Griffiths *et al.* 2007). Des récepteurs au glutamate ont également été identifiés (Kim *et al.* 2009). Ainsi, par l'intermédiaire de ces récepteurs, les fibres nerveuses sensibles sont impliquées dans les perceptions mécaniques, thermiques et douloureuses, mais aussi dans la réponse immunitaire innée via leurs TLRs (Lan *et al.* 2010) et l'inflammation via leur capacité à produire des chémokines.

1.3.2.2. Innervation autonome pulpaire

L'innervation de la pulpe comprend des fibres du système nerveux autonome, c'est-à-dire du système sympathique et parasympathique.

Les fibres nerveuses sympathiques pulpaire sont à l'origine de l'innervation motrice de la pulpe. Elles proviennent du ganglion cervical supérieur, suivent le trajet des fibres nerveuses sensibles et entrent à l'intérieur de la pulpe dentaire. Elles sont retrouvées dans les parties centrales de la pulpe mais ont également été décrites dans le plexus sous-odontoblastique et dans la couche odontoblastique, au niveau des cornes pulpaire (Haug *et al.* 2001; Oswald et Byers 1993; Uddman *et al.* 1984). Les fibres sympathiques sont principalement destinées au contrôle du diamètre des vaisseaux sanguins pulpaire via les péricytes, les cellules musculaires lisses des artérioles et les sphincters pré-capillaires pour moduler le débit sanguin. Elles exercent leur action via des catécholamines, c'est-à-dire la Noradrénaline, l'Adrénaline et le neuropeptide Y (Simon et Machtou 2015). Elles peuvent être activées par un stress ou par une douleur directe et peuvent moduler l'excitabilité des fibres nerveuses sensibles.

L'innervation parasympathique de la pulpe a parfois été discutée (Olgart 1996). Récemment, Borda et coll. puis, De Couto Pita et coll. ont établi les preuves fonctionnelles d'un contrôle cholinergique de l'activité vasculaire au cours de l'inflammation, par des récepteurs muscariniques via le monoxyde d'azote (NO) et les prostaglandines chez la souris (De Couto Pita *et al.* 2009; Borda *et al.* 2007).

1.4. Physiopathologie pulpaire

1.4.1. *Mécanismes d'agressions de la pulpe*

De par sa situation anatomique, la pulpe est normalement à l'abri des agresseurs présents dans le milieu extérieur et en particulier des bactéries. C'est la destruction des tissus durs qui va l'exposer aux irritants exogènes qui peuvent être des agents physiques, chimiques ou biologiques.

Les agressions mécaniques telles que les vibrations d'instruments rotatifs en contact avec la dentine, les agressions thermiques provoquées par la friction de l'instrument rotatif sur la dentine, l'agression hydraulique, l'évaporation du fluide dentinaire, les traumatismes aigus (chute, accidents, coups...) ou chroniques (surocclusion, déplacement orthodontique trop rapide), les traitements parodontaux invasifs comme le curetage de la région apicale peuvent entraîner des inflammations pulpaires ou des nécroses.

Les irritants chimiques comprennent toutes les sortes de produits de nettoyage de la dentine, les détergents et les substances désensibilisantes, auxquels s'ajoutent certains produits présents dans les matériaux de restaurations temporaires et définitifs ainsi que dans les films protecteurs. Les agents antibactériens comme le nitrate d'argent, les phénols et l'eugénol ont été utilisés avec l'intention de « stériliser » la dentine après la préparation cavitaire. L'efficacité de beaucoup de ces produits est contestable (Messer et Chen 1984), et leur toxicité est susceptible de causer des modifications inflammatoires dans la pulpe dentaire sous-jacente (Langeland 1981).

Les micro-organismes présents dans les caries dentaires sont la source principale d'irritation pulpaire. L'exposition directe de la pulpe aux micro-organismes n'est pas le seul prérequis pour déclencher une réponse et une inflammation pulpaire. Les micro-organismes de la carie produisent des toxines qui empruntent les canalicules dentinaires pour pénétrer dans la pulpe. La dentine et l'émail cariés contiennent de nombreuses espèces de bactéries, telles que *Streptococcus mutans*, les Actinomyces et les lactobacilles (Van Houte 1994; Aas *et al.* 2005; Aas *et al.* 2008). Ces micro-organismes sont acidogéniques et fermentent les carbohydrates alimentaires. Il en résulte une déminéralisation de l'émail et de la dentine. Le collagène est ensuite dégradé par des MMPs provenant de l'hôte et qui promeuvent la progression de la carie (Tjäderhane *et al.* 1998). Au fur et à mesure de la progression de la carie dans la dentine, une transition bactérienne s'opère à cause, notamment, de la baisse de la concentration en nutriments et en oxygène. La flore passe d'une majorité de bactéries Gram + à l'apparition de bactéries anaérobies et Gram – (Hoshino 1985; Aas *et al.* 2008).

Les bactéries Gram + sont généralement caractérisées par une membrane cytoplasmique lipidique, une épaisseur de peptidoglycane, et la présence d'acides teichoïques formant des LTAs (acides lipotéichoïques) qui servent d'agents de chélation d'adhésion et de ligand du TLR2.

Les bactéries Gram – ont une structure bi-membranée qui s'organise de l'extérieur vers l'intérieur en membrane externe espace périplasmique et une membrane plasmique. La membrane externe est une bicouche lipidique contenant des protéines et du LPS (lipopolysaccharide). Le LPS est un facteur de virulence des bactéries Gram – et il est le ligand du TLR4 (Poltorak *et al.* 1998). Les bactéries Gram – et + pénètrent dans les tubuli dentinaires sans rencontrer de cellules immunitaires et détruisent le tissu dentaire avant de pénétrer dans la pulpe.

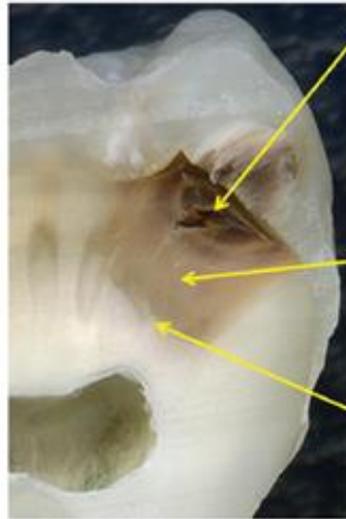
1.4.2. *Mécanismes de défense de l'organe pulpo-dentinaire face à la carie*

Lorsque la carie attaque la dentine, une réaction inflammatoire débute au niveau de la pulpe dentaire. Des réactions de défense tentent d'empêcher la pénétration des irritants bactériens : la sclérose dentinaire et le dépôt de dentine réactionnelle. Au fur et à mesure de la progression de la carie, des poussées aiguës se manifestent. Lorsque les défenses immunitaires ne peuvent plus juguler l'agression, la nécrose s'étend jusqu'à impliquer la totalité du tissu pulpaire (Piette et Goldberg 2001).

1.4.2.1. Les réactions dentinaires

1.4.2.1.1. La sclérose dentinaire

La sclérose dentinaire est observée à la périphérie des lésions carieuses dans 95,4% des dents examinées (Stanley *et al.* 1983). Les tubuli dentinaires situés en périphérie de la zone cariée sont oblitérés partiellement ou complètement par des sels phosphocalciques (Figure 3). Cette sclérose a pour conséquence la réduction de la perméabilité de la dentine et protège la pulpe de la diffusion d'irritants bactériens.



Tissu dentinaire infecté :
- déminéralisé
- ne peut être reminéralisé

Tissu dentinaire affecté :
- partiellement déminéralisé
- peut être reminéralisé
- peut apparaître sclérotique (transparent) à cause des cristaux minéraux tubulaires

Ligne hautement minéralisée (sclérotique)

Figure 3 : image de sclérose dentinaire (Mazzoni *et al.* 2015)

1.4.2.1.2. La dentine tertiaire

La synthèse de dentine tertiaire est une réaction plus tardive (après quelques dizaines de jours), qui permet d'augmenter l'épaisseur de dentine et de maintenir une distance entre la pulpe et l'agression, le plus souvent, bactérienne (Figure 4). La dentine tertiaire correspond soit à de la dentine réactionnelle si elle est synthétisée par des odontoblastes ou par différenciation des cellules de Höhl, soit à de la dentine réparatrice si il y a recrutement de cellules souches (Piette et Goldberg 2001).

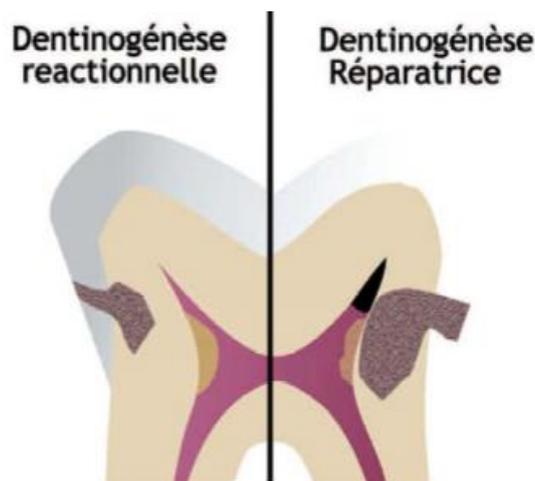


Figure 4 : différence entre la dentinogénèse réactionnelle et la dentinogénèse réparatrice (Simon *et al.* 2009)

1.4.2.1.3. Les zones mortes

La formation d'une zone morte dans la dentine est un autre type de lésion fréquemment observée en regard d'une carie. C'est une zone de dentine dans laquelle les tubules dentinaires sont dépourvus de prolongement odontoblastique. Heureusement, la pulpe saine répond à la présence de zones mortes par la différenciation de néo-odontoblastes responsables d'un dépôt d'une couche de dentine réactionnelle entraînant le scellement de ces tubules dentinaires (Piette et Goldberg 2001).

1.4.2.2. Les réactions pulpaires

Les réactions pulpaires comprennent l'inflammation, la réponse immunitaire innée et adaptative. Ces réactions sont en interaction les unes avec les autres permettant la mise en place d'une réponse immédiate non spécifique et d'une réponse plus tardive et plus spécifique de l'antigène de l'agent infectieux.

1.4.2.2.1. L'inflammation pulpaire ou pulpite

Classiquement, l'inflammation aiguë est caractérisée par l'apparition de la douleur, de la chaleur, de la rougeur, de la tuméfaction et par la perte de fonction.

La pulpite est une inflammation de la pulpe dentaire en réponse à une stimulation nocive provenant principalement d'irritants d'origine microbienne. C'est un phénomène complexe dont les caractéristiques varient selon la nature de l'agent agresseur, la surface d'exposition, l'épaisseur de dentine résiduelle, la résistance des tissus. La dynamique qui en résulte implique les cellules immunitaires, les nerfs des trois contingents, les vaisseaux sanguins et des médiateurs moléculaires.

L'inflammation a pour objectif l'élimination des agents responsables des dommages cellulaires, la détersion des cellules nécrotiques et des tissus lésés, ainsi que l'initiation de la réparation tissulaire.

Au début de la pulpite, les phénomènes inflammatoires entraînent une hyperémie, et le débit sanguin accru augmente l'accès au site des molécules et cellules de l'immunité. De manière constante, une réduction du nombre et de la taille des corps cellulaires des odontoblastes est observée, accompagnée d'une vasodilatation capillaire (donc d'une stase circulatoire) et d'une augmentation de la transsudation, induisant un accroissement de la pression intra-pulpaire (Yu et Abbott 2007). Cette augmentation de pression va activer les fibres nerveuses et provoquer l'apparition de la douleur. L'élasticité de la MEC de la pulpe dentaire peut limiter la pression intra-pulpaire et sa transmission à travers tout l'espace pulpaire. Ainsi, la diffusion d'une augmentation de pression ne diffuse pas au-delà de 1 à 2 mm de la zone enflammée (Tønder et Kvinnsland 1983).

De nombreuses études sur des pulpes dentaires humaines ont montré l'implication des odontoblastes (Jiang *et al.* 2006), des macrophages, des neutrophiles (Cooper *et al.* 2011), des cellules T (Hahn *et al.* 1989), des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6 et CXCL8) (McLachlan *et al.* 2004; Kokkas *et al.* 2007; Zehnder *et al.* 2003), de CCL2 (Durand *et al.* 2006), et des MMPs (-1, -2, -3, -8, -9) (Gusman *et al.* 2002; Wahlgren *et al.* 2002) dans la pulpite.

La pulpite est dite réversible lorsque la pulpe peut revenir à des conditions physiologiques une fois le stimulus retiré. Au cours de la lésion carieuse, si les bactéries ne sont pas éliminées, l'inflammation pulpaire se poursuit et peut devenir irréversible (Love et Jenkinson 2002). La pulpe présente alors de faibles chances de revenir à un état normal une fois le stimulus retiré.

Plus le phénomène est aigu, plus la quantité de polynucléaires neutrophiles augmente (Figure 5).

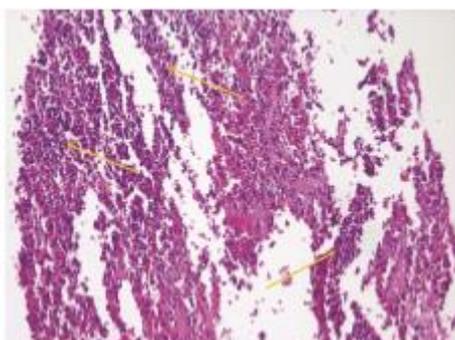


Figure 5 : inflammation aiguë sur pulpe dentaire humaine : infiltrat inflammatoire diffus essentiellement composé de neutrophiles (HE, x200) (Giuroiu *et al.* 2015)

A ce stade, le tissu peut reprendre une morphologie normale ou former un tissu cicatriciel qui se compose d'un dépôt de collagène et de prolifération de petits vaisseaux et de fibroblastes. Si l'agression perdure, un infiltrat inflammatoire se met en place, composé essentiellement de lymphocytes, de plasmocytes et de macrophages.

1.4.2.2.1.1. Réactions immunitaires innées et acquises

L'entrée de pathogènes dans la pulpe dentaire initie des interactions entre les molécules dérivées du pathogène et l'hôte. Le but de cette interaction est de provoquer une réponse immunitaire appropriée pour faire face aux agents pathogènes.

L'immunité innée, ou immunité non spécifique, est activée lors de l'invasion initiale de bactéries. Dans le cas de la pulpe dentaire, il n'y a pas de barrière épithéliale protectrice comme dans le reste du corps humain, mais l'émail, la dentine puis les odontoblastes forment les premiers obstacles aux pathogènes. Le système immunitaire inné du complexe dentino-pulpaire est constitué de macrophages, de cellules dendritiques, de cellules natural killers et de leurs cytokines qui bloquent l'invasion bactérienne et élimine les micro-organismes.

Le système inné repose sur la reconnaissance des organismes étrangers par un ensemble de motifs moléculaires, essentiels à l'établissement de l'infection chez l'hôte, appelés PAMPs (Pathogens Associated Molecular Patterns). Ces PAMPs sont reconnus par des récepteurs appelés PRRs (Pattern Recognition Receptors) qui signale un danger au système immunitaire inné. Les PRRs comprennent différentes familles de récepteurs, notamment les TLRs (Toll-Like Receptors) (Kumar *et al.* 2013). Les TLRs jouent un rôle majeur dans la reconnaissance bactérienne. Ils sont exprimés par des cellules de la réponse immunitaire, les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B mais aussi par des cellules non immunitaires, les odontoblastes, les fibroblastes et les cellules épithéliales. Les odontoblastes sont les premières cellules à réagir via ces récepteurs du fait de leur position à l'interface entre la pulpe et la dentine. Les PAMPs ligand des TLRs diffusent à travers les tubulis dentinaires. La liaison des PAMPs aux TLRs induit un grand nombre de phénomènes liés à la réponse immunitaire innée ou adaptative. Parmi ceux-ci, on trouve la sécrétion de cytokines, molécules de communication cellulaire, qui vont jouer les intermédiaires avec chacune des rôles spécifiques. Certaines sont pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, ou le facteur de nécrose tumorale TNF- α (Matsuguchi *et al.* 2003) et d'autres sont anti-inflammatoires (IL-10) (Henderson et Wilson 1996; Ginsburg 2002). Elles ne sont pas libérées au même moment de la réaction inflammatoire (Simon et Pertot 2015). On trouve également des chémokines comme CCL2, CXCL8 et CXCL10 qui participent au recrutement des cellules intervenant dans l'immunité innée ou adaptative et qui stimule l'angiogénèse.

La prise en charge de l'infection par l'immunité adaptative ou immunité spécifique, se développe de manière plus lente et est activée lorsque la lésion carieuse est au contact direct de la pulpe. Elle est

spécifique de nombreux pathogènes qui sont reconnus puis éliminés. Elle met en jeu les lymphocytes (T et B) et la production d'anticorps spécifiques, ainsi que des chimiokines.

Plusieurs composants de la réponse immunitaire innée sont nécessaires au développement de la réponse adaptative et, inversement, des produits de la réponse adaptative activent certains composants de la réponse innée (Abbas *et al.* 2014).

Parmi les constituants bactériens induisant des réactions inflammatoires, le LPS et l'acide lipotéichoïque sont les toxines bactériennes les plus étudiées. Elles activent le système immunitaire inné par des mécanismes similaires. Le LPS se lie au complexe CD14-TLR4 et active les voies de signalisation en aval, induisant la production de cytokines et de chémokines (Renard *et al.* 2015). Ces cytokines permettent d'attirer les cellules dendritiques immatures, d'induire l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire via l'expression de VEGF (Durand *et al.* 2006; Botero *et al.* 2003; Telles *et al.* 2003; Ferrara 2004). De plus, l'acide lipotéichoïque induit l'apoptose de nombreuses cellules, comme les fibroblastes. Cette réaction peut expliquer la destruction cellulaire observée dans les pulpites (Wang *et al.* 2001). L'exposition bactérienne ne peut être réduite à un seul constituant comme le LPS, il s'agit d'une stimulation complexe incluant des motifs antigéniques bactériens multiples.

1.4.2.2.1.2. Conséquences nerveuses : « douleur pulpaire »

Il a été montré que le LPS activait le système sympathique (Vayssettes-Courchay *et al.* 2005) et que les cytokines interagissaient avec les récepteurs adrénergiques (Szelényi et Vizi 2007). Par conséquent, la douleur de la pulpite ne peut être attribuée uniquement à l'augmentation de la pression pulpaire mais doit l'être également à la stimulation nerveuse par des substances algogènes.

L'ouverture des tubuli dentinaires expose les cellules pulpaires aux agents algogènes issus des bactéries, des cellules de défense ou des cellules lésées par l'agression : ces substances une fois fixées sur leurs récepteurs, entraînent pour certaines, une excitation directe des nocicepteurs et provoquent une douleur, pour d'autres une diminution des seuils d'excitation et une augmentation de la décharge neuronale, responsable d'une allodynie ou d'une hyperalgie. De plus, une extension des champs récepteurs des neurones centraux (Woolf 1983) explique que ceux-ci peuvent être activés plus facilement qu'à l'ordinaire et par des sources plus variées qu'en conditions normales.

Ces phénomènes, l'hyperalgie/allodynie et l'extension des champs récepteurs des neurones centraux, sont retrouvés fréquemment dans les pulpites avec des dents très sensibles spontanément, à la percussion-palpation, aux tests thermiques, et une douleur difficile à localiser, parfois irradiante.

Cependant, les pulpites sont parfois asymptomatiques en dépit de changements inflammatoires chroniques (Langeland 1987; Lundy et Stanley 1969). Les raisons ne sont pas connues mais plusieurs explications ont été avancées :

- l'inhibition nerveuse par certains métabolites bactériens
- l'éventuelle annulation de l'effet algogène de certaines cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-6 par libération de peptides opioïdes issus de cellules immunitaires)
- la vasoconstriction.

Les bactéries libèrent de nombreux produits et activent la production de cytokines qui peuvent avoir un effet direct ou indirect sur les fibres nerveuses. Plusieurs études ont démontré une association significative entre la douleur et la présence de certaines bactéries carieuses (Hahn *et al.* 1991; Massey *et al.* 1993). De même, la présence de LPS ou de LTA est associée à une sensibilité thermique ou nociceptive (Hahn *et al.* 1993; Khabbaz *et al.* 2001; Khabbaz *et al.* 2000; Horiba *et al.* 1991).

Le rôle des cytokines dans la douleur et dans la physiopathologie pulpaire est un champ en pleine expansion (Hahn *et al.* 2007a; Hahn *et al.* 2007b; Hahn *et al.* 2007c). Parmi elles, l'IL1- β est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la douleur, l'inflammation et la signalisation immunitaire.

Elle joue un rôle dans l'induction de la douleur et le maintien de l'état de douleur chronique après une lésion nerveuse (Ren et Torres 2009) ainsi que dans le contrôle microvasculaire via des effets directs sur les fibres nerveuses qui expriment son récepteur.

Par ailleurs, il a été montré qu'en cas d'anoxie, la décharge tonique des fibres nerveuses augmentait de façon importante et que cette activation dépendait du type des fibres nerveuses. Ces changements hypoxiques accompagnant les modifications vasculaires jouent donc un rôle non négligeable dans les douleurs.

1.4.2.2.2. La nécrose pulpaire

La nécrose, stade ultime de cette inflammation, résulte le plus souvent d'une agression bactérienne continue de longue durée. Elle découle de l'infection d'une pulpe vitale, pouvant évoluer vers la nécrose septique du tissu pulpaire. En outre, une pulpe nécrosée, par exemple par choc thermique ou par traumatisme, au départ naturellement stérile, peut devenir infectée.

Le système de défense assure soit l'éradication des bactéries des sites contaminés, soit une limitation de l'infection sous la forme d'une nécrose septique partielle. Les caractéristiques anatomiques propres à l'endodonte font que l'inflammation, à un stade ultérieur, s'accompagne d'une stase sanguine et d'une ischémie pouvant impliquer des morts cellulaires localement et interdisant le renouvellement des moyens de défense. La pulpe n'ayant pas de circulation collatérale, ses veinules et ses vaisseaux lymphatiques se détruisent sous l'augmentation de la pression tissulaire (Cohen et Burns 2006).

Avec la progression microbienne, la flore bactérienne évolue en raison des changements de conditions nutritionnelles et métaboliques des bactéries (anaérobies) et de l'absence de cellules de défense (González-Moles et González 2004). Le milieu pulpaire constitue une niche écologique favorable à la prolifération bactérienne grâce à l'absence d'oxygène et à la présence de nutriments. Le pH pulpaire normal est de 7,2 mais, au stade de la nécrose, il n'est plus que de 5,3. Ce pH acide est dû à la formation d'acide lactique par les germes anaérobies facultatifs. Ensuite, l'acidose tend à disparaître pour faire place à un milieu neutre et même, alcalin, favorable aux anaérobies stricts. La flore bactérienne génère des effets délétères suivant la pathogénicité et la virulence des espèces en cause. Les sous-produits bactériens libérés dans le canal sont fortement impliqués (Seltzer et Farber 1994):

- les enzymes protéolytiques favorisent la pénétration tissulaire des micro-organismes ;
- les exotoxines sont des molécules toxoïdes très antigéniques qui lysent les membranes des leucocytes ;
- les endotoxines, comme les LPS, sont des macromolécules pyrétiques provenant de la désintégration bactérienne. Elles exercent des effets pathogènes directs ou indirects impliquant la production de cytokines, de prostaglandines et d'autres médiateurs.

Lorsque les bactéries parviennent dans cette pulpe enflammée chroniquement, une réponse chémoattractante des PMNs (polymorphonucléaires) est à nouveau déclenchée. Les PMNs sont les cellules impliquées dans les premières lignes de défense contre les agents infectieux et sont une des principales sources de production d'enzymes protéolytiques au cours de l'inflammation. La dégranulation de ces enzymes est orientée vers les agresseurs mais peut par suite de lyse de la cellule, avoir pour résultat la destruction du tissu conjonctif sain adjacent au tissu infecté et contribuer ainsi à la diffusion de l'inflammation. La formation de métabolites oxygénés (superoxyde et acide hypochloreux) en même temps que la libération d'enzymes lysosomales peut conduire à la formation de micro-abcès, par destruction des cellules, des fibres et de la substance interstitielle pulpaire. Ces abcès pulpaires peuvent confluer et aboutir à une nécrose de liquéfaction. Les bactéries trouvent alors un substrat favorable à leur prolifération et envahissent progressivement la pulpe coronaire puis radiculaire. La lésion contient diverses cellules dont en plus des PMNs neutrophiles et éosinophiles, des macrophages, les lymphocytes T et B, des mastocytes et des fibroblastes.

La pulpe dentaire dispose d'une riche vascularisation terminale. Malheureusement, à l'inverse de la plupart des tissus conjonctifs aussi richement vascularisés, comme la langue par exemple, la vascularisation pulpaire est moins capable de réagir aux irritations sévères sans risque de nécrose. De plus, lors d'une atteinte carieuse profonde, la vasoconstriction sympathique est atténuée, privilégiant la vasodilatation et la progression de l'inflammation pulpaire (Olgart 1996). La conséquence de ces caractéristiques fait que le degré d'inflammation pulpaire n'a pas besoin d'être très sévère pour provoquer la nécrose pulpaire (Heyeraas et Berggreen 1999). Une fois la pulpe contaminée, le processus infectieux s'étend progressivement à l'ensemble de l'endodonte. La cinétique de développement et la symptomatologie restent très variables d'un individu à l'autre. La douleur n'est pas systématique. Environ 40% des nécroses pulpaires sont asymptomatiques (Michaelson et Holland 2002).

L'infection due à la carie dentaire constitue la principale cause de nécrose pulpaire (Piette et Goldberg 2001). La pulpe peut aussi s'atrophier ou subir une dégénérescence calcique caractérisée par la présence de minéralisation.

2. LES MOYENS ACTUELS DE DIAGNOSTIC PULPAIRE

Le diagnostic de la vitalité pulpaire est une étape essentielle car elle permet un choix raisonné de la thérapeutique à appliquer. Il s'inscrit dans une prise en charge bucco-dentaire globale du patient et implique une démarche logique, comprenant une anamnèse, un examen clinique et des examens complémentaires, au premier rang desquels se trouve la radiographie. L'ensemble des tests à notre disposition doit permettre d'établir un diagnostic différentiel afin de s'assurer que la souffrance pulpaire est bien à l'origine de la douleur du patient.

Les principes généraux de l'abord du patient vont être revus brièvement puis les moyens de diagnostic pulpaire utilisés en pratique clinique seront détaillés.

2.1. Le motif de consultation : la douleur

En odontologie, le motif de consultation le plus fréquent est la douleur (Nusstein et Beck 2003).

Celle-ci témoigne de l'altération physique d'un organe. Il faut dans un premier temps réussir à qualifier cette douleur (Jantsch *et al.* 2005). Pour cela, sept points sont à identifier : le siège, l'irradiation, le type, l'intensité, le mode de survenue, l'évolution, et les troubles réflexes associés à cette douleur.

Le praticien fait préciser l'intensité de cette dernière (une échelle visuelle analogique peut aider le patient à quantifier sa douleur (Jantsch *et al.* 2005)) et demande au patient si elle est spontanée ou provoquée. Une douleur peut être ressentie spontanément sans signe déclenchant apparent, être disproportionnée par rapport au stimulus décrit ou être absente malgré une pathologie évidente (lésion carieuse volumineuse, par exemple).

La douleur bucco-dentaire présente des caractéristiques sémiologiques qui orientent le praticien (douleur aiguë/chronique; légère/vive; sourde; térébrante; gravative; fugace; intermittente; continue; fulgurante; pulsatile; lancinante; diffuse; localisée; synalgique).

Il convient de distinguer les douleurs générées par les différentes pathologies pulpaires.

- L'inflammation pulpaire réversible : la douleur est provoquée par le froid, chaud, sucré et ou acide.
- L'inflammation pulpaire irréversible : la douleur est intense, spontanée, irradiée, pulsatile, intermittente, déclenchée par une différence de température et qui se prolonge après le stimulus en cas de pulpite aiguë ; la douleur peut être fruste voire absente en cas de pulpite chronique.
- La nécrose pulpaire : la douleur peut être présente en cas de parodontite apicale aiguë ; cela peut être asymptomatique si la parodontite apicale est chronique (l'infection s'est étendue aux tissus péri-apicaux) (Bender 2000a; Levin *et al.* 2009).

Un interrogatoire bien mené participe à la description précise de la douleur et oriente sur le diagnostic.

2.2. L'anamnèse en odontologie

L'anamnèse a pour objectif de recueillir auprès du patient ou de ses accompagnants tous les renseignements pertinents sur son identité, son âge, et ses antécédents médicaux. Cet interrogatoire permet de préciser le motif de consultation, les antécédents généraux et loco-régionaux, et l'évolution de la pathologie pour laquelle il consulte (comprenant son histoire dentaire au sens large). L'anamnèse permet aussi de connaître les éventuelles contre-indications d'un traitement, qu'il s'agisse d'un geste thérapeutique ou d'une prescription médicamenteuse.

Dans beaucoup de cas, l'histoire de la dent, ainsi que les symptômes décrits par le patient, peuvent déjà donner une hypothèse diagnostique.

L'anamnèse présente, cependant, une valeur diagnostique limitée du fait de l'interprétation subjective de la douleur, qui dépend des facteurs culturels, intellectuels et psychologiques propres au patient, d'autant plus que la douleur est un phénomène complexe, intégrant des sensations physiques, des émotions, des souvenirs, des anticipations.

2.3. L'examen clinique

L'examen clinique implique une observation de la cavité buccale dans son ensemble. Il comprend l'inspection et la palpation, exo- et endo-buccale.

L'examen exobuccal consiste à observer les principales structures de la tête et du cou pour déceler d'éventuelles anomalies. Il est mené simultanément à droite et à gauche. L'attention du praticien se porte sur des asymétries éventuelles, des lésions ou des déformations faciales, la modification de couleurs des téguments, la présence de tuméfaction, la palpation des muscles, la présence éventuelle de ganglions au niveau des chaînes ganglionnaires cervico-faciales, les articulations temporo-mandibulaires, l'ouverture buccale, les sinus.

L'examen endobuccal comprend l'examen dentaire et l'examen des tissus mous. Il permet d'évaluer globalement l'état de santé bucco-dentaire du patient. Il consiste à apprécier l'hygiène du patient, la présence ou l'absence de dents et de prothèses, l'état des dents, la présence de pertes de substance ou d'obturations, les mobilités dentaires, les fractures ou fêlures, les modifications de teinte des dents. Il permet d'apprécier également les rapports occlusaux, les tissus de soutien, et d'éventuelles lésions des tissus mous. Il est visuel puis se poursuit à l'aide d'un miroir, d'une sonde droite, d'une sonde 17 et d'une sonde parodontale. Un sondage parodontal peut être effectué si une pathologie endo-parodontale est suspectée. La palpation se pratique avec la pulpe de l'index ganté dans le vestibule et le long des procès alvéolaires à la recherche d'un point douloureux (Machtou *et al.* 1993). Elle permet de rechercher une sensibilité provoquée, une tuméfaction, un signe de fluctuation, la dureté ou la crépitation des tissus sous-jacents.

Dans le cadre spécifique du diagnostic de la vitalité pulpaire, le praticien se concentre sur l'examen de la région incriminée par le patient, et la compare aux régions voisines et controlatérales. Des aides au diagnostic telles que les techniques de détection précoce de lésions carieuses peuvent être utilisées.

2.4. L'orientation diagnostique

Aucune pathologie ne peut être traitée de façon adéquate tant qu'un diagnostic précis n'a pas été convenablement posé.

Le praticien émet une hypothèse à partir de l'interrogatoire et de l'examen clinique, et il infirme ou confirme cette hypothèse par des tests complémentaires.

2.5. Les tests de sensibilité pulpaire (exploration de la fonction nerveuse)

Ces tests sont les plus simples et les plus employés en clinique. Ils sont basés sur la réponse douloureuse ou non à la stimulation des fibres nerveuses dentaires sensitives. Les tests de sensibilité pulpaire sont pratiqués pour aider le praticien à établir un diagnostic de la vitalité pulpaire et à choisir le traitement le plus approprié. Ces tests permettent de reproduire les symptômes, de localiser la dent causale et de juger de la sévérité de la pathologie. Par conséquent, même si les tests thermiques et électriques sont couramment qualifiés de tests de vitalité pulpaire, ce terme n'est pas approprié. La subjectivité de la douleur et le seuil de sensibilité à la douleur sont des éléments variables, propres à chaque individu. Le praticien doit donc expliquer les tests au patient, faire preuve de délicatesse dans leur exécution et de prudence dans l'interprétation des résultats. Les tests de sensibilité sont d'abord et systématiquement effectués sur des dents saines dites témoins, préalablement séchées et propres, avant les dents mises en causes par le patient pour disposer d'un élément de comparaison (Newton *et al.* 2009).

Plusieurs types de tests de sensibilité sont disponibles.

2.5.1. Les tests thermiques

Les tests thermiques consistent à appliquer un stimulus froid ou chaud de courte durée sur une surface dentaire ce qui ne provoque pas de dégâts lorsque la pulpe est saine et le stimulus contrôlé (Rickoff *et al.* 1988; Ingram et Peters 1983).

2.5.1.1. Le test au froid

Le test au froid est réalisé par l'application soit d'un spray réfrigérant de dichlorotétrafluoroéthane, de dichlorofluorométhane, ou de chloroéthane (les températures varient selon les molécules entre -5 à -50°C) soit de glace carbonique (-78°C) (Jones *et al.* 2002; Weine 2004) afin de « givrer » une boulette de coton, qui sera appliqué sur la face vestibulaire de la dent testée à proximité du collet. On notera si la douleur est immédiate, et surtout, si elle persiste longtemps après le retrait du froid. La boulette de coton est retirée si le patient réagit ou elle est laissée en place jusqu'à ce qu'elle ait perdu son potentiel thermique en absence de réaction du patient (Jones *et al.* 1999; Jones *et al.* 2002; Abd-Elmeguid et Yu 2009b; Gopikrishna *et al.* 2009).

L'application du froid sur une dent à pulpe saine est responsable d'un refroidissement de l'émail puis de la dentine ce qui déclenche un mouvement du fluide transdentinaire vers l'extérieur. Cette réaction induit l'activation des fibres nerveuses A- δ , provoquant chez le patient une sensation de douleur aiguë, localisée et reproductible (Brannstrom 1986).

Par ailleurs, si le froid produit une stimulation rapide des fibres A- δ , il produit également une vasoconstriction qui diminue la pression pulpaire et l'excitabilité des fibres nerveuses (Cohen et Burns 2006). La stimulation par le froid entraîne la constriction des vaisseaux sanguins les plus petits. Cette constriction entraîne un passage accru de sang dans les vaisseaux latéraux. Lors d'un froid appliqué pendant longtemps, les fibres C adjacentes à ces vaisseaux latéraux, sont alors stimulées et provoquent une douleur intense.

Un test au froid sur dent à pulpe saine doit être positif : le patient ressent une sensation de gêne ou de douleur légère à modérée mais limitée dans le temps. Une douleur vive, intense et durable par rapport aux dents témoins permet d'orienter le diagnostic vers une inflammation pulpaire irréversible. Dans le cas d'une inflammation pulpaire chronique, le patient peut ressentir une sensation de gêne, de très légère douleur mais le plus souvent, un retard de réponse au stimulus est observé. Une douleur diminuée par le froid ou l'absence de réponse peut correspondre à une nécrose pulpaire (Michaelson et Holland 2002; Miller *et al.* 2004; Weine 2004).

Mais, dans certaines situations cliniques, le doute est possible car des sources d'erreurs existent.

Une absence de réponse au test peut être liée à des phénomènes de minéralisation. Le test au froid est fondé sur le principe des mouvements du fluide transdentinaire ressentis par les terminaisons nerveuses ou les odontoblastes. Cependant, lors des processus carieux, les ions phosphate et calcium peuvent précipiter à l'intérieur des tubuli dentinaires provoquant leur oblitération (sclérose dentinaire). Le refroidissement du fluide transdentinaire n'est alors pas, ou peu, senti par le patient. Des réponses négatives surviennent également chez les patients ayant subi un traumatisme dentaire du fait de la paresthésie transitoire des fibres nerveuses pulpaires occasionnée par le choc (sidération pulpaire) ou chez les personnes âgées du fait de l'importante quantité de dentine sclérotique. Des réponses négatives sont retrouvées sur des dents vivantes immatures chez les jeunes patients.

Sur les dents pluri-radiculées, un test au froid peut être positif du fait de la persistance de tissu vivant dans une des racines alors que les autres racines présentent une pulpe nécrosée.

De plus, il faut prendre en compte que les obturations coronaires en composite sont des isolants thermiques tandis que les obturations métalliques sont des conducteurs thermiques (Petersson *et al.* 1999; Peters *et al.* 1994; Weine 2004; Gopikrishna *et al.* 2009).

2.5.1.2. Le test au chaud

Le test au chaud est réalisé par application de pâte thermoplastique (stent's de kerr) ou de gutta percha chaude que l'on chauffe idéalement à une température de 55°C dans le cas de la pâte thermoplastique et 65°C dans le cas de la gutta percha. La gutta est le produit le plus utilisé pour réaliser ces tests. Elle se ramollit à 65°C et peut être chauffée jusqu'à 200°C. Elle est chauffée avec une flamme à alcool pour prendre un aspect ramolli, mais non fumant, puis appliquée avec pression sur la face vestibulaire des dents testées à distance de la gencive. Il est réalisé sur des dents séchées au préalable puis enduite d'un corps gras de type vaseline pour éviter que le matériau utilisé n'adhère à l'émail (Petersson *et al.* 1999; Weine 2004; Gopikrishna *et al.* 2009).

L'application du chaud sur une dent à pulpe vitale et saine est responsable d'une augmentation de température de l'émail de la dent puis de la dentine, ce qui déclenche un mouvement du fluide transdentinaire vers l'intérieur. Cela entraîne une sensation plus ou moins douloureuse et brève en cas de stimulus faible, due à l'activation des fibres nerveuses A- δ (Brannstrom 1986). En cas de stimulation intense et prolongée, une douleur intense due à l'activation des fibres C peut être ressentie (Närhi 1985). Cette sensation persiste après la cessation du stimulus.

Les réponses obtenues sont équivalentes à celles obtenues avec le test au froid. Le test s'avère positif avec une dent à pulpe saine et une dent présentant une inflammation pulpaire réversible. La douleur est exacerbée en cas d'inflammation pulpaire irréversible.

Un test au chaud très douloureux caractériserait la présence de micro-abcès à l'intérieur de la pulpe ou une nécrose complète du tissu pulpaire avec des complications infectieuses péri-apicales. La chaleur produirait dans ces cas particuliers, une expansion des gaz de putréfaction occlus dans la dent ou du pus, ce qui exerce une pression sur les fibres nerveuses pulpaires résiduelles et sur celles du péri-apex (Petersson *et al.* 1999; Weine 2004). Cette croyance reste commune mais peu probable, en réalité la chaleur appliquée sur une dent à pulpe nécrosée ne donne pas de réponse.

Facile à mettre en œuvre, ce test n'est pas toujours très fiable. Nous retrouvons ici les limites du test au froid : les dents minéralisées, les dents pluri-radiculées en raison de la possible coexistence sur une même pulpe de sites inflammatoires et de sites de nécrose, les dents permanentes immatures et la présence de restaurations. A cela, nous devons ajouter que le fait de chauffer la gutta percha ou la pâte de kerr ne permet pas de connaître la température exacte du matériau au moment des tests. Il en résulte qu'une température trop faible peut entraîner de fausses réponses négatives et qu'une température trop élevée peut être à l'origine de lésions pulpaires. Ainsi, la reproductibilité du test est difficile du fait du mauvais contrôle de la température.

Si une réponse douloureuse au test au chaud nous permet de poser le diagnostic d'une inflammation pulpaire irréversible, impliquant un traitement endodontique, il est impossible d'établir avec certitude, un diagnostic de l'état pulpaire en cas d'absence de réponse au test au chaud (Petersson *et al.* 1999; Gopikrishna *et al.* 2009).

2.5.2. Le test électrique

Le test électrique est connu depuis 1867. Ce test est décrit dans la littérature comme simple et fiable. Le test électrique est basé sur la réaction du tissu pulpaire à une stimulation provoquée par un courant électrique. L'objectif du test électrique est de discriminer une dent à pulpe vitale d'une dent à pulpe nécrosée.

Il est réalisé grâce à un « pulp tester » électrique qui envoie un courant électrique d'intensité croissante. La dent à tester est nettoyée et détartrée car le tartre, la plaque bactérienne ou les débris alimentaires peuvent empêcher le contact électrode-dent ou conduire le courant au parodonte. Puis, la dent est isolée par un champ opératoire, et séchée avec des rouleaux de coton, car le séchage à air provoque déjà une excitation pulpaire.

Le système monopolaire est le plus utilisé : le praticien maintient une électrode au contact de la dent testée, l'autre électrode est soit labiale, soit maintenue par le patient. L'extrémité de l'électrode au contact de la dent est enduite d'un agent électrolytique tel que de la pâte dentifrice puis elle est placée sur la face vestibulaire à proximité du collet de la dent (l'endroit où l'émail est le plus mince). L'intensité du courant est augmentée progressivement jusqu'à ce que le patient ressente la stimulation (sensation plus ou moins douloureuse, le plus souvent, sous forme de fourmillements) et le manifeste aussitôt.

En conditions normales, le courant induit la propagation d'un courant dépolarisant jusqu'à la pulpe permettant d'activer préférentiellement les fibres A- δ (Greenwood *et al.* 1972). Seules les fibres myélinisées sont capables d'être activées par un test électrique (Weine 2004; Lin et Chandler 2008). Les impulsions électriques sont conduites par le fluide contenu dans les tubuli dentinaires.

Une comparaison doit être faite avec des dents témoins comme pour les autres tests de sensibilité. Des valeurs de normalité correspondant à chaque type de dents sont déterminées par les fabricants (Weine 2004; Lin et Chandler 2008; Abd-Elmeguid et Yu 2009b; Gopikrishna *et al.* 2009).

Une dent à pulpe vivante répond positivement au test électrique avec des valeurs comprises dans la fourchette indiquée par le fabricant. Une dent présentant une inflammation pulpaire irréversible nécessite une intensité de courant moins élevée que la normale pour être stimulée. Une dent à pulpe nécrosée ou en voie de dégénérescence nécessite au contraire une intensité de courant électrique plus importante pour être stimulée. En cas de nécrose pulpaire, la pulpe peut ne répondre à aucun stimulus électrique quelle qu'en soit l'intensité.

Le test électrique permet d'obtenir une valeur spécifique et reproductible du seuil de réaction d'une dent. Intrinsèquement, la valeur indiquée sur l'écran est peu intéressante, sauf quand elle est maximale et que le patient ne ressent aucune douleur, auquel cas la pulpe est nécrosée. Elle sert surtout d'élément de comparaison. Cette valeur est comparée soit à celle de la dent homologue dans le cadre d'un diagnostic, soit à celle de la même dent dans le temps. Une augmentation importante dans le temps doit faire penser à une pulpe en voie de nécrose. Le test électrique est très intéressant dans le suivi à long terme des traumatismes dentaires car les résultats sont quantifiés par des valeurs numériques (Weine 2004; Lin et Chandler 2008; Abd-Elmeguid et Yu 2009b).

Cependant, il présente tout de même quelques limites.

Des faux positifs peuvent être retrouvés par la diffusion du courant aux tissus parodontaux à cause de fêlures, de fractures, de reconstitutions métalliques volumineuses, de salive sur la dent testée, mais aussi par la persistance de fibres nerveuses fonctionnelles dans une pulpe en voie de dégénérescence. Une fausse réponse positive peut également survenir par dilatation des gaz occlus lors de la nécrose pulpaire.

Les faux négatifs observés avec le test électrique sont les mêmes que ceux retrouvés avec le test au froid : les jeunes patients, pour qui la réponse de la dent permanente en cours d'évolution dépend du degré de développement radiculaire ; les dents présentant une calcification intra-pulpaire ou une restauration au composite ; les dents traumatisées (sidération pulpaire) ; les dents présentant une épaisseur importante de dentine réactionnelle.

Par ailleurs, le phénomène d'adaptation et d'accommodation rendent difficiles un nouveau test dans les minutes qui suivent la stimulation initiale (Myers 1998; Lin et Chandler 2008 ; Gopikrishna *et al.* 2009).

2.6. Les autres tests

2.6.1. *Le test de cavité*

Ce test est essentiellement utilisé pour déterminer si une pulpe est vivante ou nécrosée lorsqu'un doute subsiste après l'application des tests précédents (chaud, froid, électrique) (Machtou *et al.* 1993). Il peut arriver sur des dents présentant une atteinte carieuse importante, qu'aucun des tests évoqués jusqu'à présent ne s'avère concluant. Le praticien peut dans ce cas débiter le curetage de la lésion sans anesthésie. Une douleur vive et soudaine traduit la vitalité de la pulpe dentaire. Une absence de réaction traduit une nécrose pulpaire si le curetage va jusqu'à l'effraction pulpaire. Cependant, la réponse douloureuse ne nous renseigne pas exactement sur le degré de l'inflammation pulpaire. Le test de la cavité doit être associé à d'autres tests pour un diagnostic précis (Ingle et Bakland 1994). De plus, ce test s'avère pertinent sur des dents présentant une lésion carieuse, mais il ne peut être utilisé sur une dent indemne de lésion carieuse sur laquelle il y a un doute quant à la vitalité pulpaire (Weine 2004).

2.6.2. *Les tests de percussion*

Les tests de percussion s'effectuent en percutant délicatement les dents à tester avec le manche d'un miroir dans le sens vertical (dans l'axe de la dent) ou horizontal (perpendiculaire à l'axe de la dent). La dent suspectée n'est jamais testée en premier.

Le test de percussion verticale permet de détecter une inflammation desmodontale en stimulant les terminaisons proprioceptives et nociceptives périodontales. Cette inflammation desmodontale peut avoir une origine bactérienne (endodontique, parodontale, ou traumatisme dentaire) ou une origine non bactérienne (interférence occlusale ou traitement iatrogène). Une réponse positive à ce test signifie uniquement que les tissus parodontaux souffrent. En général, une dent avec une atteinte parodontale est plus sensible à la percussion verticale qu'une dent saine, même si une dent saine peut parfois présenter une réponse positive à ce test. En effet, des dents à pulpe vitale peuvent être très sensibles naturellement ou en cas de rhume, de sinusite, de traitement orthodontique ou de traumatismes dentaires tels que les fêlures, les fractures alvéolaires ou radiculaires, les luxations et les subluxations.

Une percussion transversale douloureuse peut être le signe d'une souffrance pulpaire alors que des dents nécrosées ne réagissent pas à ce test si l'infection demeure confinée à l'endodonte (Tronstad 1993; Hasselgren et Calev 1994).

Il est important de répéter les tests de percussion sur plusieurs dents sans ordre déterminé afin d'apprécier la constance des observations. Les résultats doivent systématiquement être comparés à ceux des dents adjacentes et antagonistes afin de permettre au patient de différencier une réponse normale d'une réponse qui signe une souffrance pulpaire ou desmodontale (Weine 2004; Torabinejad *et al.* 2008).

2.6.3. *Le test de morsure*

Le test de morsure est un élément important dans le diagnostic d'une fêlure, qui peut être à l'origine d'une souffrance pulpaire. Il est facilement réalisé avec un rouleau de coton interposé entre les deux arcades. Lorsqu'une dent est fêlée, le patient se plaint d'une douleur brève et très vive, au moment de l'occlusion et au moment du relâchement, alors que la douleur disparaît tant que les dents sont maintenues serrées (Weine 2004). Il est également possible d'utiliser un enfonce-couronne en buis ou en plastique pour réaliser ce test. Le tooth slooth® est un instrument plastique spécialement dessiné

pour le test de morsure qui permet de tester la dent, cuspside par cuspside. A ce titre, il offre une meilleure fiabilité.

2.6.4. *Le test d'anesthésie sélective*

Une anesthésie sélective peut être utile quand aucun test n'a pu mettre en évidence la dent causale. L'anesthésie intra-ligamentaire est alors conseillée. Elle s'effectue dent par dent en commençant par la dent la plus antérieure (Weine 2004). La cessation de la douleur permettant d'identifier la dent causale.

2.7. Les examens complémentaires

Il est nécessaire d'effectuer un examen radiographique des dents testées. Les résultats de la radiographie seront alors corrélés à l'examen clinique et à l'ensemble des tests accomplis pour établir un diagnostic précis.

2.7.1. *La radiographie*

La radiographie est un élément essentiel et complémentaire du diagnostic.

Le cliché radiographique rétro-alvéolaire donne la possibilité d'objectiver la profondeur des pertes de substances coronaires, la présence d'éventuelles obturations, la proximité pulpaire des lésions et des obturations, l'éventuel dépôt de dentine réactionnelle, le stade d'édification radiculaire. La radiographie permet d'affirmer ou d'infirmer les hypothèses diagnostiques mais elle présente de réelles limites. Elle fournit une image plane de structures en trois dimensions avec une superposition des éléments, et ne reflète donc pas l'anatomie telle qu'elle est.

Cependant, l'application de la technique des plans parallèles en incidence orthogonale avec un angulateur, complétée au besoin par des incidences excentrées mésialement ou distalement (Weine 2004; Iannucci et Jansen 2006), peuvent diminuer considérablement les hasards de cette interprétation (Laurichesse 2000).

2.8. Classification des pulpopathies

L'observation clinique ainsi que la réponse aux tests de sensibilité sont les seuls moyens diagnostiques dont dispose le chirurgien-dentiste à ce jour. Ceci est à la base de la classification de Baume de 1962, classification symptomatologique à but thérapeutique des pathologies pulpaires. Elle est fondée sur des symptômes et des signes cliniques, et est adaptée aux moyens thérapeutiques disponibles. Les pulpopathies y sont subdivisées d'un point de vue clinique en 4 catégories (Baume et Fiore-donno 1962) :

- Catégorie I de Baume : pulpe vivante sans symptomatologie lésée accidentellement ou proche d'une carie profonde susceptible d'être protégée par coiffage.
- Catégorie II de Baume (pulpite réversible) : pulpe vivante à symptomatologie provoquée, récente, dont la vitalité pulpaire peut être protégée par coiffage.
- Catégorie III de Baume (pulpite irréversible) : pulpe vivante à symptomatologie spontanée dont la pulpectomie suivie d'une obturation canalaire hermétique immédiate est indiquée.
- Catégorie IV de Baume : pulpe nécrosée avec, en principe, infection de la dentine radiculaire accompagnée ou non de complications péri-apicales exigeant un traitement canalaire antiseptique et une obturation hermétique.

Les décisions thérapeutiques sont, encore aujourd'hui, dictées par la classification de Baume. Partant du constat que certaines situations ne sont jamais abordées dans les classifications actuelles, Abbott en

propose une nouvelle en 2007 (Abbott et Yu 2007). Il distingue au sein des pulpites réversibles et irréversibles, les inflammations aiguës et chroniques. Les termes d'aigu et de chronique ne sont pas employés dans une signification histologique, mais sont basés sur des symptômes cliniques. Il entend par aigu « douloureux », et par chronique « non douloureux » ou seulement inconfortable. Il distingue également la nécrobiose, la pulpe nécrosée, dégénérée et les canaux déjà traités. Cette classification est très complète car elle répond à toutes les situations potentielles et propose la thérapeutique à appliquer. Cependant, les multiples critères qui caractérisent l'inflammation pulpaire ont permis d'envisager de nombreuses classifications. Ainsi, parallèlement à ces classifications purement cliniques à but thérapeutique, des classifications anatomopathologiques et histologiques apparaissent au fur et à mesure de l'évolution des connaissances sur la physiologie et la pathologie pulpaire. Encore aujourd'hui, les décisions thérapeutiques, à savoir la conservation pulpaire ou le traitement endodontique, sont souvent prises en situation de doute. Pourtant, de nombreuses perspectives de diagnostic pulpaire sont possibles, notamment avec l'exploration de la vascularisation pulpaire et le diagnostic moléculaire.

3. LES PERSPECTIVES DU DIAGNOSTIC PULPAIRE

3.1. Méthodes basées sur l'exploration de la vascularisation pulpaire

La fonction vasculaire est primordiale : c'est elle qui est prépondérante dans le maintien de la vitalité pulpaire. Elle fait l'objet d'une régulation dynamique à court et long terme qui influence la physiologie pulpaire mais également les sensations perçues.

Les méthodes d'exploration vasculaire diffèrent des tests précédents car elles ont pour objectif de détecter la présence d'un flux sanguin. La vascularisation de la pulpe peut persister sans que l'on puisse détecter une réponse nerveuse.

Seules deux techniques sont actuellement utilisables en clinique, la fluxmétrie laser Doppler et l'oxymétrie pulsée, mais essentiellement à des fins de recherche.

3.1.1. La fluxmétrie laser Doppler

L'intérêt que portent les odontologistes à la Fluxmétrie laser Doppler date de la fin des années 80 (Gazelius *et al.* 1986; Gazelius *et al.* 1988; Ingólfsson *et al.* 1994). Elle s'est révélée intéressante pour de nombreuses spécialités médicales par sa sensibilité, sa spécificité et son objectivité. Le fluxmètre laser Doppler mesure le flux des cellules sanguines à l'intérieur d'un tissu sans provoquer la moindre altération de celui-ci.

La FLD repose sur le principe de l'effet Doppler et la transmission de la lumière par les tissus dentaires. L'effet Doppler est défini comme un changement de fréquence d'une source d'ondes entretenues lorsqu'il existe un déplacement relatif de la source ou de l'observateur (Doppler 1842).

Un faisceau laser incident hélium-néon émet un faisceau monochromatique (rouge) avec une longueur d'onde allant de 600nm à 800nm à la surface de la dent, transmis à travers l'émail jusqu'à la pulpe. Une partie de la lumière mono-chromatique est diffractée par les cellules en mouvements (Musselwhite *et al.* 1997) puis re-captée par un photo-récepteur situé dans la sonde, l'autre partie est absorbée (Figure 6). Ces longueurs d'onde sont particulièrement bien adaptées à l'étude de la vascularisation : l'hémoglobine des hématies étant rouge, la majeure partie du rayonnement laser est réfléchi par ces globules rouges. De plus, elles représentent la majorité des cellules mobiles à l'intérieur de la pulpe. Les photons réfléchis par les cellules en mouvements subissent un décalage de fréquence selon le principe Doppler. Ceux qui interagissent avec les cellules immobiles sont diffractés mais ne subissent pas de décalage de fréquence. L'analyse du décalage de fréquence entre le faisceau incident et le faisceau réfléchi permet de mesurer la vitesse du mouvement et donc le flux sanguin, exprimé en Perfusion Unit (1 PU= 10 mV) (Karayilmaz et Kirzioğlu 2011; Samraj *et al.* 2003).

Ce laser est sans danger pour la pulpe car il est de faible puissance (1-2 mW).

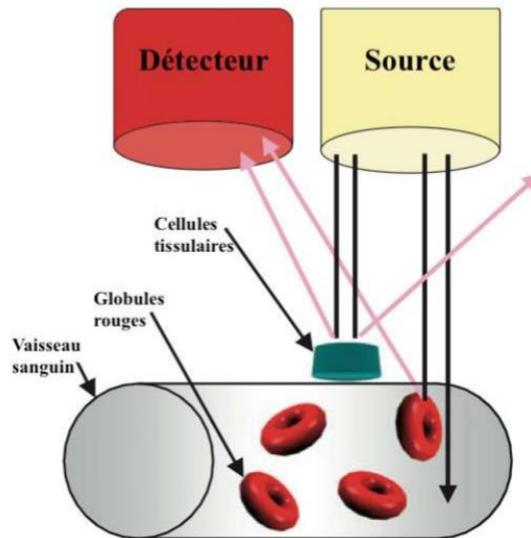


Figure 6 : effet Doppler appliqué au rayonnement laser (Jafarzadeh et Rosenberg 2009)

La mise en place du fluxmètre laser doppler comprend la pose d'un champ opératoire permettant d'isoler la dent de la salive et d'éviter la diffusion de la lumière vers les autres tissus.

La fixation de la sonde peut se faire à l'aide d'un porte-sonde collé au centre de la face vestibulaire de la dent, au niveau des pointes des papilles gingivales, à l'aide d'un CVI (Figure 7). Ce protocole a pour but d'assurer la stabilité du positionnement de la sonde ainsi que son repositionnement à l'identique au cours des enregistrements suivants.

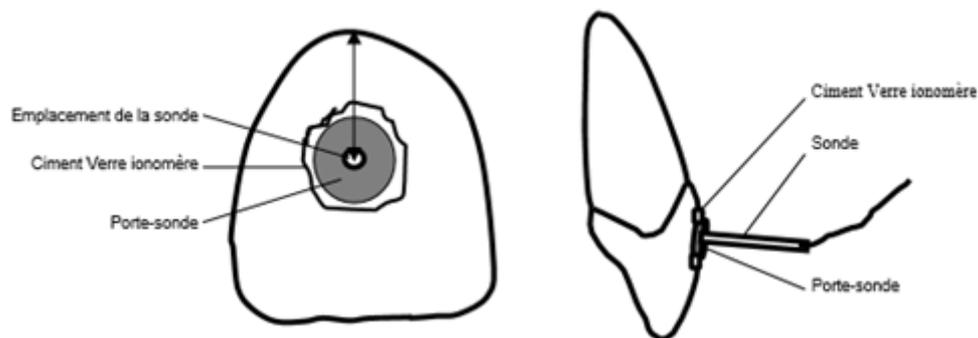


Figure 7 : schéma montrant la position de la sonde en vue vestibulaire et mésiale

Lors d'une première séance, il est également possible de réaliser une cale pour la sonde à l'aide d'une cale en silicone lourd et d'un crampon à digue. Si les mesures doivent être répétées, il est intéressant de réaliser une gouttière personnalisée (Gopikrishna *et al.* 2009). L'appareil est mis en route et les résultats sont lus entre 1 minute 30 secondes et 1h selon les études, avec une moyenne de 15 minutes/dent (Abd-Elmeguid et Yu 2009b). Cette méthode permet un suivi de la vitalité pulpaire puisque ses résultats ne sont pas opérateur-dépendant et sont ainsi comparables (Karayilmaz et Kirzioğlu 2011). Les données s'affichent sur un écran, peuvent être traitées et enregistrées par un ordinateur pour une analyse plus approfondie et un archivage.

La FLD présente un grand intérêt dans les traumatismes dentaires, comme les luxations. Elle est un bon moyen de suivre l'évolution pulpaire des dents traumatisées, puisqu'en comparant les mesures réalisées à intervalles réguliers, il est possible de détecter très tôt la survenue des complications de type ischémie et nécrose avasculaire, bien avant que ne le fasse les tests conventionnels (Karayilmaz et Kirzioğlu 2011). C'est une méthode fiable pour déterminer la vitalité d'une dent dont le plexus nerveux est lésé ou en état de sidération mais qui a conservé son flux sanguin fonctionnel.

Cette technique est précise et utile chez le jeune enfant dont les réponses aux autres tests ne sont pas fiables. Elle est indolore (Matthews et Vongsavan 1993) et sa nature non invasive aide à promouvoir la coopération du patient (Cohen et Burns 2006; Musselwhite *et al.* 1997; Samraj *et al.* 2003). Son efficacité est également reconnue sur les dents à apex immature (Mesaros et Trope 1997).

Cependant, l'utilisation du laser doppler en odontologie est freinée par plusieurs paramètres :

- Le plateau technique représente un coût important pour une utilisation au cabinet.

- Le manque de reproductibilité à cause des difficultés de calibrage :

Il est impossible de mener à bien un calibrage avec un fluxmètre laser doppler car aucun standard réel n'a été établi pour mesurer le flux sanguin des tissus. L'intensité du signal provenant de n'importe quelle cellule en mouvement dépend de la distance qui sépare cette cellule de la sonde réceptrice, et cette distance n'est pas connue. De plus, il est impossible de connaître précisément l'hématocrite pulpaire (Ht= % de globules rouges par rapport au plasma).

- Plusieurs paramètres interfèrent avec l'enregistrement du flux :

Des faux négatifs peuvent être obtenus en fonction de l'épaisseur des tissus durs, leur capacité à transmettre la lumière, la présence de caries, les restaurations (effet miroir sur une surface amélaire irrégulière ou sur les composites), la présence de calcifications et le volume pulpaire réduit. Ce sont des facteurs qui limitent l'amplitude du signal. De même, la présence d'hématies en voie de dégradation dans les tubuli dentinaires (dyschromie) peut interférer avec la transmission de la lumière (Heithersay et Hirsch 1993; Gopikrishna *et al.* 2009).

Les faux positifs sont obtenus avec des dents fêlées, fracturées ou en présence de salive. Du fait de la diffusion lumineuse, le flux sanguin parodontal peut contaminer les mesures (Ingólfsson *et al.* 1994; Hartmann *et al.* 1996). La méthode est donc utilisée seulement sur des dents avec des chambres pulpaires positionnées bien au-dessus du rebord gingival.

- Les conditions de déroulement des tests :

Une étude examinant la faisabilité de la méthode en pratique clinique, a observé des variables et des résultats incertains quand les conditions des tests ne sont pas très standardisées (Roy *et al.* 2008). En effet, il faut maîtriser au maximum les facteurs extérieurs susceptibles de faire varier les résultats. L'enregistrement présente donc des difficultés techniques de mise en œuvre : il nécessite d'être toujours dans la même pièce, la même position (le patient est astreint à quelques minutes de repos en position allongée dans le fauteuil d'examen avant l'enregistrement), de maintenir une température constante dans la salle d'examen, et de repositionner la sonde de manière parfaitement identique à chaque enregistrement (Emshoff, Moschen, et Strobl 2004; Emshoff *et al.* 2004; Strobl *et al.* 2004). Le capteur doit être maintenu immobile et en contact permanent avec la dent pour des lectures précises. Pendant la saisie des données, il est demandé au patient de ne pas bouger. La question se pose en pédodontie : obtenir une immobilité totale du patient est difficile.

Cette méthode a une faible reproductibilité puisque ces résultats varient notamment, en fonction de la longueur d'onde du laser (Gopikrishna *et al.* 2007a; Roy *et al.* 2008). Notons que cette méthode est très onéreuse (environ 6000 euros/ moniteur) pour un acte purement diagnostique et semble donc peu accessible à la majorité des chirurgiens-dentistes. Les contraintes techniques et les paramètres environnementaux difficiles à maîtriser, accentuent donc les variabilités inter- et intra-individus.

En conclusion, la FLD permet d'apprécier l'état de vascularisation pulpaire, et est considérée comme une méthode d'avenir notamment pour la précocité du diagnostic pulpaire après traumatisme dentaire. Cependant, elle doit davantage s'adapter à l'odontologie pour que son utilisation devienne courante. Elle reste donc encore au stade expérimental (Roeykens *et al.* 2002; Gopikrishna *et al.* 2009; Gazelius *et al.* 1993; Lee *et al.* 2001).

3.1.2. L'oxymétrie de pouls

L'oxymétrie a été inventée dans les années 1970 par Aoyagi Takuo. Elle est largement utilisée en médecine, principalement lors des anesthésies générales, pour mesurer le taux de saturation du sang artériel en oxygène.

Le principe de l'oxymétrie pulsée repose sur le fait qu'on peut connaître la concentration d'un soluté inconnu (ici, l'hémoglobine) dans un solvant connu (ici, le sang), grâce à l'absorption lumineuse de ce soluté. L'oxymétrie de pouls utilise les propriétés de l'hémoglobine dans le rouge et l'infrarouge : l'oxyhémoglobine absorbe plus de lumière dans l'infrarouge que la désoxyhémoglobine, et inversement dans le rouge visible. Les changements pulsatiles de volume sanguin induisent donc des variations dans la lumière rouge et infrarouge absorbée qui permettent de déterminer la saturation sanguine en oxygène.

Elle utilise un émetteur composé de 2 diodes qui émettent des lumières à 660nm (rouge) et 900-940nm (infrarouge), ainsi qu'un photorécepteur et un microprocesseur qui mesurent les taux de lumière absorbée (Figure 8). L'ordinateur calcule ensuite le taux de saturation du sang en oxygène grâce à des courbes d'absorption pré-enregistrées (Gopikrishna *et al.* 2009; Gandy 1995; Jafarzadeh et Rosenberg 2009; Gopikrishna *et al.* 2007a).

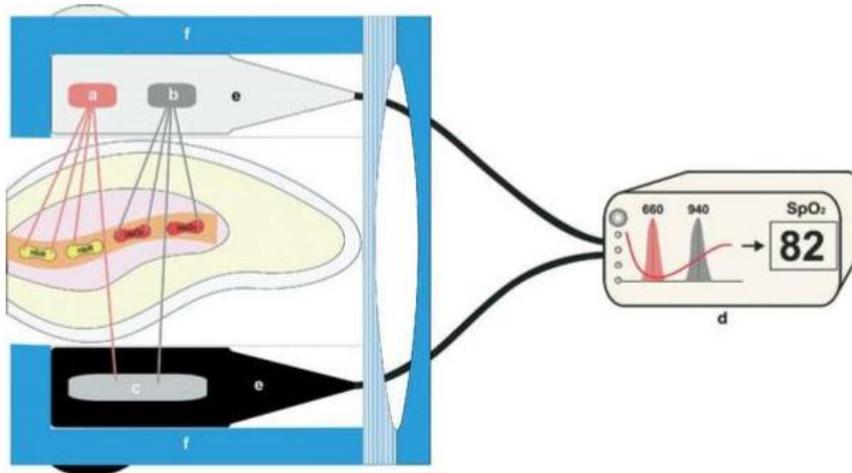


Figure 8 : mécanisme de l'oxymètre (Jafarzadeh et Rosenberg 2009)

- a) LED émettant une lumière rouge à 660nm ; b) LED émettant une lumière infrarouge à 940nm ;
- c) détecteur de photons ; d) Moniteur de l'oxymètre ; e) capteur ; f) capteur modifié et adapté à l'odontologie. HbO₂ : hémoglobine oxygénée ; HbR : Hémoglobine désoxygénée ; SpO₂ : saturation en oxygène du sang artériel.

Le changement d'absorption lumineuse dans la pulpe ne peut s'expliquer par la dilatation du volume pulpaire puisque cette dernière est emprisonnée dans la dent inextensible. Elle s'explique par la redistribution des globules rouges au sein des vaisseaux. Grâce au caractère pulsatile du sang artériel, l'appareil ignore l'absorption constante due aux tissus environnants (Gandy 1995; Goho 1999).

La réalisation d'un test de vitalité par oxymétrie de pouls nécessite un certain nombre de conditions. Si elles ne sont pas respectées, les résultats obtenus ne peuvent pas être considérés comme fiables (Gopikrishna *et al.* 2009). Le patient doit rester immobile durant l'enregistrement. Le capteur doit s'adapter à l'anatomie de la dent testée et être bien fixé. Les diodes émettrices et le photorécepteur doivent être parallèles pendant toute la durée de la mesure afin de ne perdre aucune émission lumineuse (Figure 9).



Figure 9 : Capteur fabriqué sur mesure (flèche noire : diode émettrice ; flèche bleue : photorécepteur) (Dastmalchi *et al.* 2012)

Il faut également isoler la dent à l'aide d'une digue pour éviter toute interférence du tissu gingival. Le capteur doit se situer au 1/3 moyen de la couronne, car au 1/3 occlusal la quantité de pulpe n'est pas assez importante (Samraj *et al.* 2003; Vaghela et Sinha 2011). Les résultats sont lus après une durée d'environ 30 secondes. Une valeur supérieure ou égale à 75% indique une dent vitale (Gopikrishna *et al.* 2007a; Gopikrishna *et al.* 2006).

C'est une méthode non invasive, objective et considérée comme efficace dans la détermination de la vitalité pulpaire (Jespersen *et al.* 2014; Jafarzadeh et Abbott 2010; Gandy 1995). Elle fournit des résultats fiables reproductibles et comparables entre deux mesures (Vaghela et Sinha 2011; Gopikrishna *et al.* 2006). Elle permet de mesurer la circulation pulpaire à travers l'émail et la dentine, indépendamment de la circulation gingivale (Samraj *et al.* 2003; Vaghela et Sinha 2011).

C'est une méthode qui semble appropriée à un usage pédiatrique puisqu'elle ne provoque aucune sensation désagréable et la mesure est effectuée assez rapidement. Elle est, de plus, applicable sur les dents temporaires et immatures dont l'innervation incomplète réduit l'efficacité des autres méthodes (Goho 1999). De même, elle est utile en cas de lésion où la circulation sanguine reste intacte mais les terminaisons nerveuses sont endommagées.

Si des problèmes de coût et d'encombrement se posaient il y a quelques années, les oxymètres d'aujourd'hui sont petits et peu onéreux (Samraj *et al.* 2003; Vaghela et Sinha 2011).

Puisque l'oxymétrie de pouls repose sur la mesure d'un flux sanguin, toute anomalie de ce flux donnera des résultats erronés, par exemple, le taux de CO₂ sanguin trop élevé, l'hémoglobine liée à un autre gaz que l'oxygène (comme le monoxyde de carbone, par exemple) ou l'acidité métabolique augmentée qui entraîne la désoxygénation de l'hémoglobine. De même, des anomalies extrinsèques ou liées au patient peuvent fausser les résultats : les mouvements du capteur, les dents couronnées ou restaurées, la vasoconstriction périphérique intense, l'hypotension, l'hypovolémie ou l'hypothermie (Jafarzadeh et Rosenberg 2009; Gopikrishna *et al.* 2007a; Dastmalchi *et al.* 2012).

Les sondes doivent être spécifiques de l'anatomie de la dent car la saturation en oxygène venant de la dent est souvent plus basse que celle mesurée au doigt du patient (Gopikrishna *et al.* 2007a; Gopikrishna *et al.* 2007b; Samraj *et al.* 2003). Or, un capteur adapté à l'usage dentaire n'est pas disponible dans le commerce. Ceux utilisés pour l'oreille ou le doigt ne sont pas utilisables en pratique dentaire car le système émetteur-récepteur n'est pas étanche (Jafarzadeh et Rosenberg 2009; Gopikrishna *et al.* 2007a; Goho 1999; Vaghela et Sinha 2011; Gopikrishna *et al.* 2006; Noblett *et al.* 1996).

Enfin, l'oxymétrie n'est applicable que sur une structure dentaire naturelle (Gandy 1995; Karayilmaz et Kirzioğlu 2011). Les restaurations coronaires diffractent la lumière et la diffuse aux tissus environnants. De même, les colorations dentaires sont susceptibles de fausser les résultats.

De même, la source du signal doit être importante car un flux trop faible ne permet pas de mesures fiables (Gopikrishna *et al.* 2009).

Bien que prometteuse, cette méthode est donc limitée à des dents avec du tissu pulpaire dans la partie coronaire de la dent. Il faut bien noter que ce test n'est efficace que si le flux sanguin est normal. Quelques faux négatifs peuvent être rencontrés sur des dents immatures, calcifiées ou ayant subi un traumatisme. Ainsi, cette technique demeure au stade de recherche dans le cadre de l'odontologie (Jafarzadeh et Rosenberg 2009; Gopikrishna *et al.* 2007a; Gopikrishna *et al.* 2009).

3.1.3. *La lumière transmise par photopléthysmographie*

Cette technique non-invasive est utilisée pour mettre en évidence la présence ou non d'un pouls pulpaire, en enregistrant les éventuelles variations de densité optique lors des pulsations sanguines. Pour cela, il est utilisé un générateur de lumière placé sur une face de la dent et un capteur photosensible situé sur la face opposée. Le rayon lumineux traverse l'ensemble des tissus de la dent, avant d'être recueilli par le capteur photosensible. Cette technique a été appliquée avec succès dans les études animales et humaines (Lindberg *et al.* 1991; Miwa *et al.* 2002; Ikawa *et al.* 1994). Il a été suggéré qu'il y avait moins de contamination du signal par le parodonte avec cette technique par rapport à la fluxmétrie laser Doppler.

La photopléthysmographie n'a pas fait l'objet de nombreuses recherches en raison de la lourdeur du protocole d'utilisation, bien que les premiers résultats aient été encourageants.

3.1.4. *La thermographie*

La thermographie (ou mesure de la température) comme procédure diagnostique de la vitalité pulpaire a été décrite notamment, avec l'utilisation de cristaux liquides et de thermographie infrarouge.

Les cristaux liquides, qui exposent des couleurs différentes quand ils sont chauffés, ont été employés pour déterminer la vitalité pulpaire (Howell *et al.* 1970). Il a été montré que des dents avec un apport sanguin (pulpe vitale) avaient une température superficielle plus chaude comparée aux dents qui n'avaient aucun apport sanguin.

La température de surface de la dent a aussi été mesurée grâce à un thermomètre électrique attaché à une sonde et placé au contact de la dent (Fanibunda 1986a; Fanibunda 1986b). Ces études ont montré que même après refroidissement, seules les dents vitales ont montré une augmentation de température de la surface.

L'imagerie thermographique est une méthode non invasive et fortement précise pour mesurer la température de surface du corps. Elle a été utilisée pour démontrer que, après refroidissement, les dents non vitales sont plus lentes à se réchauffer que les dents vitales (Pogrel, Yen, et Taylor 1989). La technique est complexe et requiert que les sujets soient au repos 1 heure avant le test (Kells *et al.* 2000). Une température ambiante, ainsi qu'un champ opératoire sont nécessaires pour une standardisation des résultats (Jafarzadeh *et al.* 2008). De plus, Brown et Goldgerg en 1966 ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative de température entre les dents vitales et non vitales (Brown et Goldberg 1966). Cette technique est très coûteuse pour une démarche purement diagnostique et semble donc peu accessible à la majorité des chirurgiens-dentistes.

3.1.5. *La sonde de radiation au Xénon 133*

Des matériaux radioactifs peuvent être utilisés pour mesurer la circulation sanguine pulpaire et différencier une pulpe vitale d'une pulpe nécrosée. Une solution comprenant le radio-isotope Xénon 133 est injectée dans le ligament parodontal, puis l'isotope est recherché au niveau coronaire grâce à une sonde. Bien que cette méthode soit efficace notamment pour mesurer le flux sanguin même le plus faible, elle reste onéreuse et restreinte pour l'être humain car de nombreux droits d'utilisation sont à obtenir. Cette méthode est donc décrite à titre historique et n'a pas fait l'objet de recherches ultérieures car elle s'est avérée inapplicable en cabinet dentaire (Kim *et al.* 1990; Himel 1992).

Toutes ces recherches concernant l'étude de la vascularisation pulpaire montrent l'importance qu'aurait une méthode d'investigation de la vascularisation dans le diagnostic de la vitalité pulpaire. Cependant, il subsiste des limitations à ces techniques, notamment en raison des difficultés d'utilisation au cabinet dentaire et de leur coût.

3.2. Diagnostic moléculaire de l'inflammation pulpaire

Le but ultime du diagnostic pulpaire serait de pouvoir lier l'état histo-pathologique de la pulpe à une thérapeutique appropriée à celui-ci. Par conséquent, de nouvelles alternatives comme le diagnostic de l'inflammation pulpaire via des marqueurs moléculaires pourraient être l'avenir. Nous verrons quelles sont les molécules cibles et quels fluides collecter à travers des études réalisées chez l'homme.

3.2.1. *Les molécules cibles*

Comme nous l'avons vu précédemment, au cours de l'inflammation de nombreuses molécules sont sécrétées, notamment des cytokines, des chémokines et des enzymes. Nous décrirons seulement les molécules les plus impliquées dans la réponse inflammatoire liée aux bactéries.

3.2.1.1. Les Cytokines

Les cytokines sont des protéines régulatrices intercellulaires sécrétées en petite quantité en réponse à un stimulus externe. La plupart agissent sur les cellules qui les produisent, cellules dendritiques ou macrophages (autocrine), ou sur les cellules adjacentes (paracrine). Dans le cadre de la réponse immunitaire innée contre les infections, de grandes quantités de cytokines peuvent être libérées et peuvent agir à distance du site de sécrétion (activité endocrine). Les cytokines n'agissent pas isolément mais fonctionnent en réseau. Elles peuvent être divisées en cytokines inflammatoires avec notamment les interleukines -2, -6, -8, IFN- γ et TNF- α , et non inflammatoires comme par exemple l'IL-10. Les cytokines peuvent induire la production d'agents oxydants, de prostaglandines et de ROS par les macrophages et ainsi, contribuer à l'établissement de la réponse inflammatoire. Les cytokines sont donc d'excellents marqueurs de l'inflammation (Ashida *et al.* 2011).

Le terme d'interleukine est utilisé pour décrire une cytokine responsable de la communication intercellulaire entre leucocytes.

3.2.1.1.1. Interleukine 2 (IL-2)

L'IL-2, est une cytokine sécrétée par les lymphocytes T CD4+. Elle stimule la prolifération de cellules T et signale la libération d'autres médiateurs pro-inflammatoires associés à la dégradation du tissu conjonctif (Gaffen et Liu 2004). Les résultats des études sur l'IL-2 dans les pulpes dentaires enflammées ont été quelque peu contradictoires.

Chez l'homme, des niveaux significatifs élevés d'IL-2 ont été détectés dans les pulpites irréversibles dans une étude (Rauschenberger *et al.* 1997) tandis qu'il n'y a pas de niveaux significatifs reportés dans une autre étude (Anderson *et al.* 2002). L'étude d'Elsalhy et coll. en 2013, a révélé de hauts niveaux significatifs d'IL-2 dans le tissu pulpaire de dents humaines cariées asymptomatiques comparés aux dents en pulpite irréversible et aux dents saines. Cela est cohérent avec les études histologiques qui concluent que le tissu pulpaire faiblement enflammé a un haut niveau significatif d'IL-2 par rapport au tissu pulpaire fortement enflammé (Rauschenberger *et al.* 1997). Les niveaux élevés d'IL-2 dans les pulpes de dents cariées peuvent suggérer que la pulpe a initié sa réparation immunologique en stimulant la prolifération de cellules T. Et, comme l'inflammation pulpaire progresse, jusqu'au stade irréversible, la concentration d'IL-2 diminue. Cette diminution d'IL-2 représenterait un point essentiel où le tissu est dans sa dernière phase d'inflammation irréversible et va progressivement vers la nécrose.

Ainsi, corrélérer le niveau d'IL-2 avec l'état histologique et la capacité de guérison devrait conduire à une meilleure compréhension de son rôle dans l'inflammation pulpaire.

3.2.1.1.2. Interleukine 6 (IL-6)

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire rapidement sécrétée pour activer la réponse immunitaire après un dommage tissulaire conduisant à une inflammation. L'IL-6 peut aussi jouer un rôle anti-inflammatoire en inhibant le TNF- α et l'IL-1 et en activant l'IL-10 (Scheller *et al.* 2011). IL-6 induit une angiogenèse pour augmenter la perméabilité vasculaire et l'œdème inflammatoire. De plus, elle peut induire une différenciation ostéoclastique et une résorption osseuse (Nishimoto 2010).

Des niveaux significatifs élevés d'IL-6 et de leur ARNm ont été détectés dans les tissus pulpaire humains enflammés de manière irréversible (Barkhordar *et al.* 1999; Zehnder *et al.* 2003) par rapport à des pulpes saines ; ce qui n'est pas le cas dans l'étude de Nakanishi et coll. en 1995. Dans l'étude d'Elsalhy et coll. en 2013, chez l'homme, IL-6 est significativement élevé dans les pulpes de dents cariées asymptomatiques et dans les pulpites irréversibles par rapport aux pulpes saines. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les pulpes de dents cariées et les pulpites irréversibles. Comme les symptômes pulpaire sont généralement expliqués par une augmentation de pression intrapulpaire due à l'œdème (Bender 2000b), les niveaux d'IL-6 peuvent être corrélés à l'ampleur de l'inflammation et à l'œdème dans la pulpe, en plus de son rôle de médiateur dans la réponse de l'hôte.

3.2.1.1.3. Interleukine 8 (IL-8)

L'IL-8 est une puissante chimiokine avec une activité chimio-attractrice pour les neutrophiles. Elle est rapidement synthétisée dans les sites locaux d'inflammation où elle remplit sa fonction de recruteur et d'activateur de cellules inflammatoires aiguës (Remick 2005). Dans les pathologies pulpaire, IL-8 active les cellules inflammatoires pulpaire et les cellules endothéliales en plus des odontoblastes (Levin *et al.* 1999). Chez l'homme, il a été montré que la concentration d'IL-8 est plus élevée dans les pulpes en pulpite irréversible ; et seulement des quantités négligeables d'IL-8 sont présentes dans les pulpes saines (Huang *et al.* 1999 (Tableau 1) ; Silva *et al.* 2009).

Sample	n	IL-8 pg/mL/ μ g*
Normal (control)	15	0.08 \pm 0.04
Diseased (inflamed)	14	1.82 \pm 0.79

*Mean \pm SEM, $P = .037$ (t test). Any sample with a value less than 10 pg/mL was arbitrarily regarded as 0 pg/mL.

Tableau 1 : concentration d'IL-8 dans le tissu pulpaire mesurée par dosage ELISA (Huang *et al.* 1999)

De plus, l'expression de l'IL-8 est spatialement corrélée avec l'infiltrat inflammatoire (Huang *et al.* 1999). Il y a une augmentation du niveau d'ARNm d'IL-8 dans les dents symptomatiques par rapport aux dents saines (Zehnder *et al.* 2003). Dans l'étude d'Elsalhy et coll. 2013, quatre fois plus d'IL-8 a été détectée dans des pulpes humaines en pulpite irréversible par rapport aux pulpes de dents cariées asymptomatiques; et l'IL-8 est non détectable dans les pulpes saines. L'IL-8 semble donc être un bon marqueur du degré de l'inflammation pulpaire et apparait être corrélé avec les symptômes pulpaire.

3.2.1.1.4. Interleukine 1- β (IL-1 β)

IL-1 β est membre de la famille des cytokines IL-1. Elle est produite entre autres par les macrophages activés. Cette cytokine est un médiateur important de la réponse inflammatoire : l'IL-1 β induit l'inflammation et la réponse pro-apoptotique produite par des facteurs tels que les prostaglandines (Smirnova *et al.* 2002). Des niveaux plus élevés d'IL-1 β ont été détectés dans les pulpes humaines enflammées (Tableau 2) (Silva *et al.* 2009).

	Control +	Healthy	Inflamed	Control -*
IL-1 β	31.22 \pm 8.491	3.72 \pm 0.788	28.02 \pm 4.219**	0.72 \pm 0.351
IL-8	39.37 \pm 5.849	2.05 \pm 0.834	45.77 \pm 4.663**	0.85 \pm 0.437

* Readings in this case can be related to the accuracy of the microplate reader. ** statistically significant difference as compared to healthy group

Tableau 2 : concentration (pg/mL) d'IL-1 β dans des pulpes enflammées et saines (Silva *et al.* 2009)

Zehnder et coll. 2003 ont analysé par qPCR l'expression de gènes des cytokines et notamment d'IL-1 β sur des pulpes humaines. Son expression augmente significativement dans les pulpes de dents profondément cariées comparativement à des pulpes saines.

3.2.1.1.5. Tumoral Necrosis Factor α (TNF- α)

TNF- α est une cytokine impliquée dans la phase aiguë de l'inflammation systémique. Elle est produite majoritairement par les macrophages, mais peut être aussi produite par les cellules natural killers et les neutrophiles. De grandes quantités de TNF- α sont produites en réponse au LPS des bactéries Gram négatif ou à d'autres produits bactériens et à l'IL-1 (Locksley *et al.* 2001). En plus de ces diverses bio-activités, TNF possède une fonction d'activation des ostéoclastes (Safavi et Rossomando 1991).

Sur des pulpes humaines, les plus fortes concentrations ont été trouvées dans les pulpites symptomatiques irréversibles, et un peu moins dans les pulpites asymptomatiques irréversibles, tandis que la concentration la plus faible de TNF- α a été trouvée dans les échantillons sains (Pezelj-Ribaric *et al.* 2002).

L'étude d'Elsalhy et coll. en 2013 a révélé des niveaux élevés significatifs de TNF- α chez l'homme, dans les pulpites irréversibles par rapport aux pulpes normales et pas de différence significative entre les pulpes de dents cariées asymptomatiques et les pulpes en pulpite irréversible. Il a été trouvé l'expression du gène de TNF- α par qPCR (PCR quantitative) dans des pulpes humaines saines, et en pulpite réversible, alors qu'elle augmente fortement dans la pulpite irréversible. Le TNF- α semble donc être un facteur de gravité de la pulpite (Kokkas *et al.* 2007).

3.2.1.1.6. Interféron- γ (IFN- γ)

IFN- γ est sécrété par les cellules dendritiques et les macrophages, eux-mêmes activés par leur propre sécrétion. Elle promeut l'activité des NKs et augmente la présentation des AG et l'activité lysosomale des macrophages. Elle déclenche la production et la libération d'espèces réactives oxygènes qui donnent aux macrophages une activité cytostatique et cytotoxique contre les bactéries, les virus, les champignons, les protozoaires, les helminthes et les cellules tumorales (MacMicking 2009).

IFN- γ a été associé avec la maintenance de la réponse immune péri apicale dans les cas d'échecs endodontiques (Henriques *et al.* 2011), mais son association avec l'inflammation pulpaire n'a pas été rapporté. Dans l'étude d'Elsalhy et coll. en 2013, chez l'homme, des niveaux élevés d'IFN- γ ont été trouvés dans les pulpes de dents cariées asymptomatiques et les pulpes en pulpite irréversible par rapport aux pulpes saines mais sans différence significative entre les pulpes de dents cariées asymptomatiques et les pulpes en pulpite irréversible. Cela suggère donc que malgré les effets immuno-modulateurs et inflammatoires, les niveaux d'IFN- γ ne peuvent pas refléter les différences de degré d'inflammation entre les pulpes de dents cariées et les pulpes en pulpite irréversible.

3.2.1.1.7. Interleukine 10 (IL-10)

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire codée par le gène IL-10. Elle est produite principalement par les macrophages mais aussi par les lymphocytes, les mastocytes et certaines sous-populations de cellules T et B activées. L'IL-10 joue un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire.

Elle a le potentiel d'inactiver les cellules comme les macrophages activées par des ligands PRR (LPS ou LTA), amortissant ainsi l'inflammation et inhibe l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α , l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-1 β (Chanteux *et al* 2007; Mosser et Zhang 2008). L'IL-10 inhibe également les chémokines CCL3, CCL5, CCL24, CCL26 et CXCL8. En outre, l'IL-10 renforce simultanément l'expression et la production de molécules anti-inflammatoires. Sa production augmente donc durant le processus inflammatoire, exerçant un rôle immuno-modulateur (Markert 2003).

L'incidence d'ARNm d'IL-10 est significativement plus élevée dans les caries profondes que dans les caries peu profondes (Hahn *et al.* 2000). Dans l'étude d'Elsalhy et coll. en 2013, chez l'homme, des niveaux élevés d'IL-10 ont été détectés dans les pulpes de dents cariées asymptomatiques et dans les pulpes en pulpite irréversible par rapport aux pulpes saines.

En résumé, une étude a comparé les niveaux dans le sang pulpaire de l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8, IL10, TNF- α et IFN- γ dans les pulpes dentaires humaines cliniquement diagnostiquées en pulpite irréversible, pulpe saine ou pulpe asymptomatique exposée à la carie (Tableau 3).

Group	Incidence of detection					
	IL-2	IL-6	IL-8	IL-10	TNF- α	IFN- γ
Normal pulps (N = 25)	17	–	–	17	23	8
Caries exposure (N = 40)	32	21	18	39	40	28
Irreversible pulpitis (N = 43)	30	30	35	35	41	33

Tableau 3 : taux de détection des cytokines dans les pulpes saines, exposées à la carie ou en pulpite irréversible (Elsalhy *et al.* 2013).

Cette étude a également comparé les ratios des cytokines inflammatoires sur une cytokine anti-inflammatoire, l'IL-10. Les ratios d'IL-6/IL-10 et IL-8/IL-10 sont significativement élevés dans les pulpes en pulpite irréversible par rapport aux pulpes asymptomatiques exposées à la carie et aux pulpes saines. Il n'y a pas de différence significative entre les pulpes saines et les pulpes exposées à la carie. Cela suggère que les deux ratios ont le potentiel d'être de bons marqueurs de pulpite irréversible (Elsalhy *et al.* 2013).

Bien que l'aspect histologique de la pulpe n'ait pas été étudié, les résultats de ces études ont révélé un lien entre les niveaux de cytokines et les différentes conditions pulpaires diagnostiquées sur les signes et symptômes cliniques.

3.2.1.2. Les chémokines (ou chimiokines)

Les chémokines sont une grande famille de protéines dont la structure présente des homologies avec les cytokines. Elles stimulent la mobilisation des leucocytes et régulent leur migration du sang vers les tissus. Il existe environ 50 chémokines humaines. Elles sont classifiées en 4 familles dont les deux plus courantes sont les chémokines CCL (L = ligand) et la famille des CXCL. Les chémokines des sous-familles des CXCL et CCL sont produites par des leucocytes et par différents types de cellules tissulaires, tels que les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les fibroblastes (Abbas *et al.* 2014) et par les odontoblastes (Farges *et al.* 2011). La plupart de ces cellules sécrètent des chémokines suite à la reconnaissance d'agents microbiens via leur TLRs. De plus, les cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL-1 induisent la production de chémokines.

Horst et coll. ont montré par PCR (Polymerase Chain Reaction) que l'expression de nombreux gènes de cytokines et de chémokines impliquées dans l'inflammation était augmentée dans le tissu pulpaire humain de dents cariées. L'expression des gènes des chémokines CCR2, -3, -4, -5, -7, -8, -9, CCL-3 et

-23, CXCL-5 et -6 est augmentée au cours de la carie dans la pulpe et plus fortement dans la palissade des odontoblastes, de même que l'expression des gènes des cytokines IL- β , TNF- α , et IL-10 (Horst *et al.* 2011). Il a été montré par immunomarquage, sur des pulpes de dents humaines cariées, l'expression de CCL2 par les odontoblastes en regard de la carie (Durand *et al.* 2006).

3.2.1.3. Les enzymes de l'inflammation

Au cours de l'inflammation, des enzymes sont produites afin d'induire une réponse tissulaire, d'éliminer les pathogènes et de faciliter un retour à l'état sain.

3.2.1.3.1. Les métalloprotéinases (MMPs)

L'activité protéolytique des MMPs est faible à l'état sain. Leur production est induite par différents stimuli. L'expression des MMPs est régulée à la hausse par différentes cytokines incluant le TNF- α , les facteurs de croissance comme l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le TGF- β (Ala-aho et Kähäri 2005). Leur activité est également régulée par des inhibiteurs endogènes, les TIMPs. Lors d'une pulpite, il y a une expression concomitante de TIMP-1 (inhibiteur tissulaire spécifique de l'activité de MMP-9) en parallèle de la libération de MMP-9. TIMP-1 prévient les turn-over incontrôlés de la matrice extracellulaire causés (excessivement) par les taux élevés de MMP-9 (Brew et Nagase 2010). Une haute corrélation entre les niveaux évalués de MMP-9 et TIMP-1 venant des mêmes échantillons de sang pulpaire est à prévoir, au moins en ce qui concerne les échantillons avec une sévère inflammation. Comparés au MMP-9, les niveaux de TIMP-1 montrent une augmentation différée durant le processus inflammatoire au sein du tissu pulpaire humain, ce qui est cohérent avec la fonction physiologique des TIMP-1 (Mente *et al.* 2016). Il semble donc être un marqueur moins sensible dans les premiers stades de l'inflammation pulpaire.

Plusieurs études ont évalué la corrélation entre l'inflammation de la pulpe dentaire humaine et les niveaux des MMPs (MMP-1, -2, -3, -8, -9) (Wahlgren *et al.* 2002; Zehnder *et al.* 2003; Gusman *et al.* 2002; Tsai *et al.* 2005; Zehnder *et al.* 2011; Mente *et al.* 2016; Shin *et al.* 2002). Gusman et coll. ont effectués des dosages ELISA et une analyse densitométrique pour évaluer l'activité protéolytique des MMPs sur des pulpes dentaires humaines saines et enflammées. Ils ont observé que la MMP-1 n'était pas détectable et que les niveaux de MMP-2 et MMP-3 sont significativement plus faibles dans les pulpes enflammées que dans les pulpes saines ; tandis que le niveau de MMP-9 est significativement supérieur dans les pulpes enflammées comparé à celui des pulpes saines. La MMP-9 joue donc un rôle clé dans la destruction des tissus pulpaires au cours de la pulpite (Gusman *et al.* 2002). Shin et coll. ont observé une augmentation légère de MMP-1, MMP-2 et MMP-3 dans les échantillons avec pulpite aiguë par rapport aux pulpes saines (Shin *et al.* 2002). Les différences dans les niveaux de MMP déclarés dans les études respectives peuvent être expliquées par les différents critères d'inclusion des patients et les différentes techniques expérimentales. Enfin, Wahlgren et coll. 2002 ont observé que la quantité de MMP-8 est très augmentée dans les pulpites et diminue au cours des séances de traitement canalair à l'hydroxyde de calcium (Wahlgren *et al.* 2002).

Mente *et al.* 2016, compare les niveaux de MMP-9 au sein de 4 groupes :

- Groupe 1 : dents asymptomatiques avec caries profondes
- Groupe 2 : pulpes en pulpite réversible
- Groupe 3 : pulpes en pulpite irréversible avec prise d'anti-inflammatoires
- Groupe 4 : pulpes en pulpite irréversible sans prise d'anti-inflammatoires

Les niveaux de MMP-9 dans les pulpes asymptomatiques sont significativement plus faibles que dans les pulpes en pulpite réversible et irréversible (Figure 10). Une différence significative a aussi été observée entre les niveaux de MMP-9 dans le groupe 1 et 3. Le large éventail de MMP-9 observé dans le groupe 3 peut venir d'une part de l'augmentation de MMP-9 étant donné la sévérité de l'inflammation du tissu pulpaire et d'autre part de la diminution de MMP-9 en raison de la prise d'AINS.

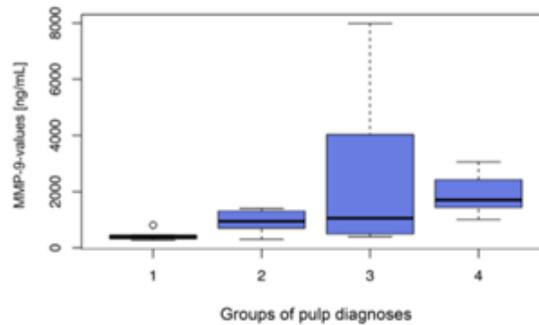


Figure 10 : boîtes à moustaches représentant les valeurs de MMP-9 (ng/mL) dans 4 groupes différents : 1) dents asymptomatiques ; 2) pulpite réversible ; 3) pulpite irréversible influencée par la prise d'AINS ; 4) pulpite irréversible non influencée par la prise d'AINS (Mente *et al.* 2016)

Les résultats indiquent que les niveaux de MMP-9 dans les échantillons de sang pulpaire peuvent être un outil de diagnostic utile pour distinguer les différents états inflammatoires du tissu pulpaire.

La détection des marqueurs enzymatiques des PMNs pourrait donc être utilisée pour définir l'avancée de la maladie pulpaire.

3.2.1.3.2. Elastase et Cathepsine G (PMN-E et PMN-CG)

Des études histologiques montrent clairement qu'une pulpite est une inflammation entraînée par les PMNs (Reeves et Stanley 1966; Langeland 1987). Les PMNs forment un mur de défense contre les envahisseurs microbiens (Nair 1997) et produisent une cascade entière d'enzymes protéolytiques (Janoff 1985; Birkedal-Hansen *et al.* 1993). L'élastase, une protéase sérique, est un composant des granules lysosomales des PMNs. La libération d'élastase avec la dégranulation des PMNs élimine les bactéries mais ce processus aboutit à la dégradation simultanée de protéoglycanes et de collagènes, les principaux composants extracellulaires de la pulpe dentaire. Les composants des PMNs ont donc été impliqués comme d'importants médiateurs dans l'inflammation pulpaire.

Des études sur le tissu pulpaire humain ont montré que les enzymes apparentées comme l'élastase (PMN-E) et la cathepsine G (PMN-CG) (Rauschenberger *et al.* 1994; Morand *et al.* 1981) sont élevées dans les pulpes enflammées par rapport à des pulpes saines. De même, Cootauco et coll. en 1993 a indiqué un marquage significatif de PMN-E et PMN-CG dans les pulpes humaines enflammées par rapport aux pulpes saines (Tableau 4). Histologiquement, la présence de ces enzymes ou de leur ARN respectifs, est fortement corrélée à l'infiltration inflammatoire (Cootauco *et al.* 1993; Tsai *et al.* 2005).

Heureusement, la réponse de l'hôte compense les destructions de ces protéases avec des inhibiteurs sériques naturels comme α -2M. α -2M (inhibiteur sérique naturel de PMN-E et PMN-CG), a été observé dans des concentrations significatives lors d'inflammations pulpaires humaines irréversibles (McClanahan *et al.* 1991). De même, l'immuno-marquage α -2M a été observé dans des quantités modérées dans les pulpes humaines enflammées et seulement en légère quantité dans les tissus sains (Cootauco *et al.* 1993).

Ces résultats suggèrent que PMN-E et PMN-CG sont libérés dans la matrice extracellulaire des pulpes enflammées irréversiblement, leur permettant la destruction du tissu conjonctif pulpaire. De la même façon, le marquage modéré α -2M dans les échantillons enflammés suggèrent une tentative physiologique pour inhiber la destruction du tissu conjonctif médiée par PMN-E et PMN-CG humaines.

	Tissue	N	Mean Rank	P
Elastase	Inflamed	17	16.588	0.005
Elastase	Healthy	9	7.667	
Cathepsin-G	Inflamed	16	14.531	0.007
Cathepsin-G	Healthy	7	6.214	

Tableau 4 : test Mann-Whitney (U) représentant les marquages de protéases dans les pulpes enflammées et saines (Cootauco *et al.* 1993).

3.2.1.4. Les prostaglandines

Les prostaglandines E2 (PGE2) induisent de nombreux effets inflammatoires (Chang *et al.* 2016) comme la douleur, la dilatation vasculaire, la migration des leucocytes, et elle a également de nombreuses fonctions dans le système immunitaire. Cohen et coll. ont déterminé les niveaux de PGE2 dans des pulpes dentaires humaines extraites, symptomatiques et asymptomatiques (Cohen *et al.* 1985). Ils ont montré que les pulpes symptomatiques ont un niveau de PGE2 plus élevé par rapport aux pulpes asymptomatiques. Les résultats de Cohen et coll. sont en cohésion avec ceux de Nakanishi et coll. en 1995 qui ont montré que les niveaux de PGE2 dans les pulpes enflammées sont élevés, alors que les niveaux de PGE2 dans les pulpes saines sont pratiquement indétectables. Ces résultats suggèrent que les taux de PGE2 reflètent l'état inflammatoire de la pulpe et pourraient servir de marqueurs de pulpite irréversible.

3.2.2. Les fluides à collecter

3.2.2.1. Le fluide gingival ou *Gingival Crevicular Fluid*

Le fluide gingival est un exsudat qui provient du sulcus. Il contient une multitude de facteurs hôtes incluant des anticorps, des antigènes bactériens, des protéines et des cytokines (Taba *et al.* 2005). L'inconvénient majeur dans l'évaluation de médiateurs de l'hôte dans le GCF est que l'inflammation des tissus, indépendamment de sa cause, est un processus non spécifique de l'immunité innée (Hahn *et al.* 2007a). Ceci rend difficile voire impossible de faire la distinction au niveau moléculaire entre une inflammation marginale et une parodontite apicale par exemple.

La collecte de GCF est une procédure non invasive, cela pourrait ainsi fournir des informations de diagnostic pour toute situation clinique donnée. Après isolement de la dent avec des rouleaux de coton, le sulcus est séché doucement avec la seringue à air. Le GCF est collecté avec des bandes de papier. Ceux-ci sont placés dans le sulcus jusqu'à ce qu'une résistance légère soit ressentie, et laissés en place pendant 30 secondes (Belmar *et al.* 2008). Les échantillons sont ensuite dilués avec une solution tampon d'élution puis centrifugés. Ils seront conservés à -20° C avant leur analyse.

Mais, les études portant sur des changements de facteurs de l'hôte dans le GCF sur des dents impliquées endodontiquement sont relativement rares. Quelques études montrent que la composition en neurotransmetteurs IL-8 ou MMP-8 diffère dans le GCF en fonction de la symptomatologie des dents (Awawdeh *et al.* 2002; Avellán *et al.* 2008; Karapanou *et al.* 2008; Shin *et al.* 2011). Shin et coll. en 2011 ont observé que l'inflammation péri-radriculaire chez l'homme peut élever les niveaux de substance P et de MMP- 8 dans le GCF et que ces niveaux diminuent lors du traitement canalair. Les essais au fauteuil détectant la MMP- 8 dans le GCF ont été développés et utilisés pour le diagnostic et la surveillance des maladies parodontales. Ces types de dispositifs ont été proposés pour être utilisés en endodontie comme de futurs outils diagnostiques (Wahlgren *et al.* 2002). Le sulcus n'est donc probablement pas, pour le moment, le site de collecte idéal pour le diagnostic moléculaire en endodontie.

3.2.2.2. Fluide dentinaire

Le fluide dentinaire est le fluide extracellulaire contenu dans les tubuli dentinaires (Coffey *et al.* 1970). La composition du fluide dentinaire n'est pas entièrement déterminée mais elle est considérée comme celle d'un fluide tissulaire contenant protéines sériques et immunoglobulines. Le changement dynamique de localisation et d'intensité des Immunoglobulines de type G (IgGs) déposées dans la dentine non infectée sous les caries semble suivre les changements de la perméabilité vasculaire durant l'inflammation. Il a été proposé que le fluide dentinaire contenu dans les tubuli dentinaires des dents vitales est composé d'un transsudat issu de la pulpe (Maita *et al.* 1990).

Les premiers prélèvements de fluide dentinaire sur la dent humaine ont été réalisés in situ par Knutsson et coll. en 1994. Après curetage de la lésion carieuse, la cavité est remplie avec une solution saline. Le contenu de la cavité est collecté après 15 minutes d'application pour analyser le niveau d'albumine sérique. Cela a mis en évidence le principal problème des collections de fluide dentinaire : le faible rendement de protéines. Dans les études in vitro, ce problème peut être surmonté en collectant la totalité du contenu du fluide d'une dent extraite par centrifugation (Geraldini *et al.* 2012). Cependant, cela n'est pas possible dans des études sur dents vitales (Sulkala *et al.* 2002).

Dans une récente étude (Zehnder *et al.* 2011), des membranes de PVDF (PolyVinylidène Fluoride) sont utilisées pour collecter le fluide dentinaire par la dentine exposée sur des pulpes cliniquement saines et des pulpes en pulpite irréversible (Figure 11). Après pose d'un champ opératoire et curetage de la lésion carieuse, la cavité d'accès a été séchée avec un souffle d'air, et une membrane filtrante stérile de PVDF a été pliée et appliquée sur la dentine exposée avec des précelles. Cette membrane est laissée en place deux minutes. Ensuite, elle est transférée dans un tube de microcentrifugation contenant une solution saline isotonique.

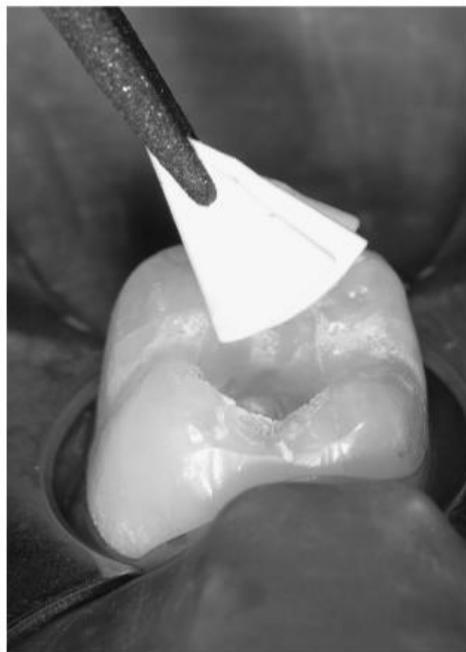


Figure 11 : membrane de PVDF utilisée pour collecter le fluide dentinaire de dents affectées par une pulpite symptomatique et de leurs homologues saines (Zehnder *et al.* 2011)

Il a été possible de mettre en évidence une enzyme liée à la destruction du tissu pulpaire (MMP-9) dans le fluide dentinaire chez l'homme (Zehnder *et al.* 2011). MMP-9 a été identifié dans 7 dents sur 16 diagnostiquées avec une pulpite irréversible, alors qu'il y a 0 échantillons positifs à MMP-9 sur les douze dents saines. La présence aléatoire de MMP-9 dans les dents en pulpite irréversible est certainement liée à la capacité modérée des membranes PVDF à absorber le fluide venant des tubules

et donc responsable d'un faible rendement de protéines. Le moyen de prélèvement utilisé a un grand impact sur l'absorption et la libération des protéines (Johnson *et al.* 1999). Par conséquent, une étude a été réalisée pour comparer les membranes à une éventuelle collection de fluide dentinaire *in vitro* et *in vivo* (Zehnder *et al.* 2014). Il a été constaté que les grandes membranes de cellulose de porc collectaient plus de molécules (ici, MMP-2) comparé aux membranes PVDF.

D'autres recherches sont nécessaires pour évaluer si oui ou non l'analyse de fluide dentinaire pourrait devenir cliniquement réalisable et significatif. Il est vrai que si des problèmes de procédures peuvent être résolus, l'analyse du fluide dentinaire améliorerait la pertinence de l'information diagnostique concernant l'état inflammatoire de la pulpe sous-jacente.

3.2.2.3. Sang pulpaire

Quand la pulpe est exposée, il est possible d'obtenir des échantillons de sang pulpaire qui contiennent des médiateurs de l'inflammation. L'analyse de ces échantillons permettrait d'améliorer les informations concernant l'état inflammatoire pulpaire et pourrait ensuite être utile pour déterminer le traitement approprié.

Un certain nombre d'études ont signalé la présence de divers facteurs immunitaires et inflammatoires dans les pulpes dentaires enflammées. Pourtant, ces facteurs ont été détectés dans le tissu pulpaire obtenu à partir de pulpectomies ou de dents extraites. Donc, ces constatations n'ont pas été utilisées pour le diagnostic pulpaire. La première personne à travailler sur l'hémogramme de sang pulpaire est le Dr Florian Prader à l'université de Zurich (Prader 1949). Il a conclu que la progression bactérienne au sein d'une dent est associée à une élévation quantitative de composants cellulaires sanguins dans la pulpe, plus précisément les PMNs.

Guthrie et coll. (Guthrie *et al.* 1965) ont comparé chez des enfants, les signes et les symptômes de dents impliquées endodontiquement, avec le prélèvement de sang pulpaire et l'état histologique de la même dent après extraction. Il est intéressant de noter qu'aucune des dents qui montraient un nombre élevé de PMNs n'a été mise dans le bon groupe à risque (histologiquement). Deux études ont évalué le sang pulpaire humain en le collectant sur des dents où la pulpe est exposée (Nakanishi *et al.* 1995; Elsalhy *et al.* 2013). Après isolation de la dent et exposition de la pulpe par un excavateur ou un rotatif à basse vitesse, le sang pulpaire est collecté avec une boulette de matériau absorbant pesée au préalable. La boulette a été laissée sur le site exposé 5 secondes pour permettre l'absorption du sang pulpaire. Le volume de l'échantillon de sang pulpaire a été déterminé en mesurant l'augmentation du poids de la boulette. L'échantillon de sang pulpaire a été dilué 100 fois dans une solution saline de phosphate (PBS). L'échantillon a ensuite été centrifugé pendant 5 minutes à 1700 et le surnageant a été collecté. Quatre matériaux absorbants ont été testés : la fibre de nylon, la fibre de téflon, la laine de coton, et la laine verre. La fibre de nylon montre une meilleure collecte pour ce système de prélèvement de sang (Nakanishi *et al.* 1995) (Tableau 5).

Dilution	Standard	Absorbent			
		Nylon Fiber	Cotton Wool	Teflon Fiber	Glass Wool
1:100000	1.988 ± 0.002*	1.920 ± 0.004	1.832 ± 0.010	1.791 ± 0.007	1.741 ± 0.011
1:200000	1.509 ± 0.008	1.473 ± 0.001	1.262 ± 0.017	1.256 ± 0.008	1.250 ± 0.006
1:400000	1.172 ± 0.014	1.026 ± 0.016	0.844 ± 0.034	0.904 ± 0.009	0.951 ± 0.012
1:800000	0.883 ± 0.020	0.813 ± 0.005	0.620 ± 0.009	0.659 ± 0.015	0.639 ± 0.030

* Mean ± SD of triplicate measurement.

Tableau 5 : densités optiques d'IgGs sériques pour déterminer le matériau le plus absorbant (Nakanishi *et al.* 1995)

Nakanishi et coll. en 1995 ont ainsi examiné les marqueurs en amont de la cascade inflammatoire. Ils ont constaté que les IgGs, les IgAs, les IgMs, les élastases, et spécifiquement les prostaglandines E2, sont élevées dans les pulpes enflammées par rapport aux dents saines, ce qui n'est pas le cas pour l'IL-1 ou l'IL-6.

Mente et coll. en 2016 collectent le sang pulpaire en utilisant des micro-tubes héparinés (Mente *et al.* 2016).

Une des raisons, au fait que ce domaine de la recherche n'a pas gagné beaucoup d'attention par le passé, est peut-être que l'échantillonnage du sang pulpaire exige de pénétrer l'espace pulpaire. Or, cela diminue le risque pour la pulpe de survivre (Bjørndal *et al.* 2010). Cela améliorerait les prises de décision notamment lors d'une thérapeutique de coiffage pulpaire, option actuellement controversée à cause de la nature imprédictible du résultat (Barthel *et al.* 2000; Al-Hiyasat *et al.* 2006).

Dans toutes les études réalisées qui ont comparé cliniquement les pulpes saines et enflammées en évaluant les marqueurs liés aux PMNs dans le GCF, le sang pulpaire et le fluide dentinaire, une différence significative a été trouvée entre les deux états. Seules les études sur dents humaines ont été incluses (Tableau 6).

Reference	Substrate	Target molecule(s)	Significant result**
Karapanou et al. 2008 (82)	GCF	IL-8	yes
Shin et al. 2011 (83)	GCF	MMP-8	yes
Belmar et al. 2008 (84)	GCF	MMP-9	yes
Nakanishi et al. 1995 (90)	Pulpal blood	Elastase, prostaglandin E2	yes
Elsalhy et al. 2013 (91)	Pulpal blood	IL-8	yes
Zehnder et al. 2011 (99)	Dentinal fluid	MMP-9	yes

**Différence significative $\leq 5\%$ entre les dents saines et enflammées cliniquement/histologiquement.

Tableau 6 : études sur les marqueurs de PMNs pour diagnostiquer l'état inflammatoire de la pulpe (Zehnder *et al.* 2014)

3.2.3. Les tests au fauteuil sont-ils possibles ?

Les études sur l'inflammation pulpaire sont de plus en plus nombreuses mais restent relativement toutes centrées sur le dosage d'une ou deux molécules. Aucune étude montrant l'ensemble des cellules immunitaires impliquées et les modifications moléculaires dans un modèle d'inflammation n'a, à ce jour, été réalisée. Mieux connaître l'inflammation est un préambule indispensable à la perspective d'un diagnostic moléculaire.

D'autres recherches sont indiquées pour établir un protocole standardisé pour recueillir, traiter et évaluer la réponse inflammatoire dans le tissu pulpaire. Actuellement, il n'y a pas de recommandations abordant la question de la dégradation des protéines lors du prélèvement des échantillons *in vivo*. Dans le cas d'altérations pulpaires, les paramètres biologiques, tels que l'augmentation de l'expression du gène de cytokine spécifique pourrait aider à prédire la gravité de la maladie et à définir des stratégies de traitement. Un inconvénient est la quantité infime de tissu disponible empêchant les mesures d'ARNm, de protéines et de leur activité biologique dans le même échantillon (Zehnder *et al.* 2003). Des questions demeurent encore, faut-il une masse ou un volume pulpaire minimum nécessaire pour détecter les niveaux de protéines et comment cette information peut-elle être mise en œuvre sur le plan clinique pour diagnostiquer la maladie pulpaire.

En dentisterie, peu de tests diagnostiques sophistiqués ont été mis sur le marché. La principale raison de cela est probablement que le coût et le temps de ces tests ne justifient pas leur application. Néanmoins, il est important de noter qu'en parodontie, les méthodes moléculaires sont parfois utilisées en pratique clinique (Horz et Conrads 2007). Les décisions peu fondées de certaines thérapeutiques conservatrices peuvent causer de sévères douleurs aux patients. Idéalement, ces tests de diagnostic moléculaire devraient être effectués au fauteuil mais l'analyse des fluides collectés (vus précédemment), se fait, la plupart du temps, avec des analyses d'expression de gènes par PCR ou des

observations en immunohistochimie. Il est donc difficile de différer un rendez-vous avec le patient sous prétexte qu'il faut attendre un résultat de laboratoire, surtout si le patient souffre. Les facteurs de l'hôte, peuvent, en théorie, être évalués à 3 niveaux : expression de gènes (ARNm), protéine, et protéine active. Les essais ciblant le niveau d'expression des gènes seront probablement inapplicables au fauteuil. Le seul test GCF qui est sur le marché permet de mesurer dans les poches parodontales, la MMP-8 active et l'activité des PMNs (Mäntylä *et al.* 2003; Sorsa *et al.* 2010). Ce test est basé sur le principe d'immuno-chromatographie, utilisant deux anticorps spécifiques des différents épitopes de MMP-8.

Beaucoup d'études sont encore nécessaires pour faire avancer le diagnostic moléculaire en endodontie mais il est sûr que la poursuite d'une telle approche bio-moléculaire pourrait aider dans la prévention des maladies inflammatoires localisées, comme les pulpites.

4. LES LIMITES DU DIAGNOSTIC PULPAIRE ACTUEL

Une majorité d'études s'accordent à reconnaître la difficulté à établir un diagnostic clinique précis de l'état pathologique de la pulpe, compte tenu de la diversité des facteurs étiologiques, et surtout, des différentes formes histo-pathologiques que peut présenter la même altération. Les cliniciens sont régulièrement en situation de doute lorsqu'ils doivent décider si la pulpe dentaire est conservable ou non. L'avenir se tournant vers un éventuel diagnostic moléculaire, nous étudierons, tout d'abord, s'il existe des corrélations entre le diagnostic clinique et histologique. Puis, nous évaluerons la précision des tests diagnostiques pulpaire actuels en les comparant. Enfin, nous détaillerons les circonstances limitant la valeur de ces tests.

4.1. Corrélations entre le diagnostic clinique et histologique

La classification des pulpites en pulpite réversible ou irréversible basée sur le pronostic de traitement a simplifié le diagnostic, mais il est important de savoir comment cela est corrélé avec l'état histologique du tissu pulpaire.

La symptomatologie des pulpites est très variée avec des douleurs ressenties et décrites, provoquées et/ou spontanées (Dummer et *al.* 1980). Parmi les signes et symptômes ne sont pertinents pour le traitement que quelques signes pathognomoniques (Klausen et *al.* 1985). Le problème est donc d'identifier ces éventuels signes, notamment ceux qui signent le passage de l'inflammation réversible à l'inflammation irréversible. En 2008, Un tableau récapitulatif sur le diagnostic des pathologies pulpaire et périapicales et le traitement de l'urgence a été réalisé par la Haute Autorité de Santé en tenant compte de la littérature existante (Tableau 7).

Signes et symptômes	Diagnostic pulpaire	Diagnostic périapical	Traitement de l'urgence
Douleur vive après l'application d'un stimulus (froid, sucre...) qui cesse après le stimulus	Pulpite réversible (hyperhémie)	Normal	Traitement de la plaie dentinaire et obturation de la cavité coronaire (temporaire ou définitive)
Douleur vive après l'application d'un stimulus (froid, sucre...) qui dure après le stimulus. Douleur spontanée, irradiée, pulsative.	Pulpite irréversible	Normal	Pulpotomie
Douleur vive après l'application d'un stimulus (froid, sucre...) qui dure après le stimulus. Douleur spontanée, irradiée, pulsative. Sensibilité à la pression et/ou à la percussion	Pulpite irréversible	Desmodontite apicale aiguë	Pulpectomie
Douleur spontanée, sourde, pulsative Pas de sensibilité thermique Sensibilité à la pression et/ou à la percussion Gonflement localisé ou diffus possible	Nécrose	Abcès apical aigu	Drainage

Tableau 7 : diagnostic des pathologies pulpaire et péri-apicales, et traitement de l'urgence (Recommandations de la Haute Autorité de Santé, 2008)

Ricucci et coll. en 2014 ont évalué, chez l'homme, la corrélation entre le diagnostic clinique d'une pulpe saine, d'une pulpite réversible (pulpe conservable) et irréversible (pulpe non conservable) et le diagnostic histologique. Des critères cliniques et histologiques ont été choisis pour classer les pulpes en pulpe saine, pulpite réversible et irréversible (Tableau 8). Dans les deux premières conditions, la pulpe peut être conservée, tandis que dans la dernière, elle doit être partiellement ou totalement éliminée.

	Critères Cliniques	Critères histologiques
Pulpe saine	<p>Absence de douleur spontanée Sensibilité moyenne au froid et au sucre Réponse normale ou légèrement douloureuse aux tests thermiques Douleur générée avec l'application du stimulus, qui cesse en quelques secondes ou immédiatement après l'avoir retiré Absence de douleur à la percussion et à la palpation Conditions péri-radicaux normales à la radiographie</p>	<p>Pas de changement dans le complexe dentino-pulpaire Tubuli dentinaires parallèles les uns aux autres dans la dentine sans réduction de leur nombre Pas de réduction de la couche d'odontoblaste ou de la taille des odontoblastes Absence de dentine tertiaire ou autres calcifications Absence de cellules inflammatoires, de vaisseaux dilatés ou de bactéries</p>
Pulpite réversible	<p>Absence de douleur spontanée Sensibilité moyenne au froid et au sucre Réponse normale ou légèrement douloureuse aux tests thermiques Douleur générée avec l'application du stimulus, qui cesse en quelques secondes ou immédiatement après l'avoir retiré Absence de douleur à la percussion et à la palpation Conditions péri-radicaux normales à la radiographie</p>	<p>Pulpes atrophiques ou non enflammées, avec moins de fibroblastes mais une plus grande quantité de collagène Couche odontoblastique réduite ou aplatie Présence de couches épaisses de dentine tertiaire réduisant le volume de l'espace pulpaire Lymphocytes et cellules du plasma observées à des concentrations modérées sous les zones les plus profondes de la carie Absence de bactéries, de zones de coagulation ou de nécrose liquéfiante</p>
Pulpite irréversible	<p>Présence de douleurs sévères insomniantes, irradiantes, pulsatiles et ressemblant à des décharges électriques Episodes douloureux répétés, Automédication avec des analgésiques Douleur provoquée ou spontanée, interrompant les activités quotidiennes Difficulté à localiser la dent douloureuse Réponses exagérées aux tests de sensibilité, et la douleur ne cesse pas après avoir retiré le stimulus Percussions non douloureuses ou légèrement positive Pas de changement évident au niveau péri-radicaux à la radiographie, hormis un espace ligamentaire élargi parfois</p>	<p>Nécrose partielle ou totale de la pulpe coronaire Zone de liquéfaction ou de coagulation entourée par des masses de polynucléaires neutrophiles vivants et morts (PMN) Halo dense formé par une concentration de cellules inflammatoires chroniques (lymphocytes, macrophages et cellules du plasma) Agrégats bactériens observés dans le tissu pulpaire nécrotique ou les tubuli de la dentine Présence ou absence de communication directe entre la cavité carieuse et la chambre pulpaire</p>

Tableau 8 : critères cliniques et histologiques pour le diagnostic pulpaire (Ricucci *et al.* 2014)

Le diagnostic clinique des pulpes saines et des pulpites réversibles correspond au diagnostic histologique dans 96,6%. La correspondance du diagnostic clinique et histologique des pulpites irréversibles a lieu dans 84,4%. La classification de l'état pulpaire, en pulpes saines, réversibles et irréversibles a donc de fortes chances de guider vers la bonne thérapeutique dans la majorité des cas. Malgré le nombre élevé de cas correspondant au diagnostic de pulpite irréversible, quelques dents seraient encore traitées inutilement. La pulpite est habituellement réversible avant que la pulpe ne soit directement exposée à la carie. Cependant, comme observé dans cette étude, dans le cas de lésions carieuses profondes, la pulpe peut être en inflammation irréversible avant un contact direct avec la carie. Dans l'étude de Riccuci et coll. 2014, pour 2 dents, en l'absence de symptômes cliniques, et une réponse normale aux tests de sensibilité, le diagnostic histologique était une inflammation irréversible (Figure 12).

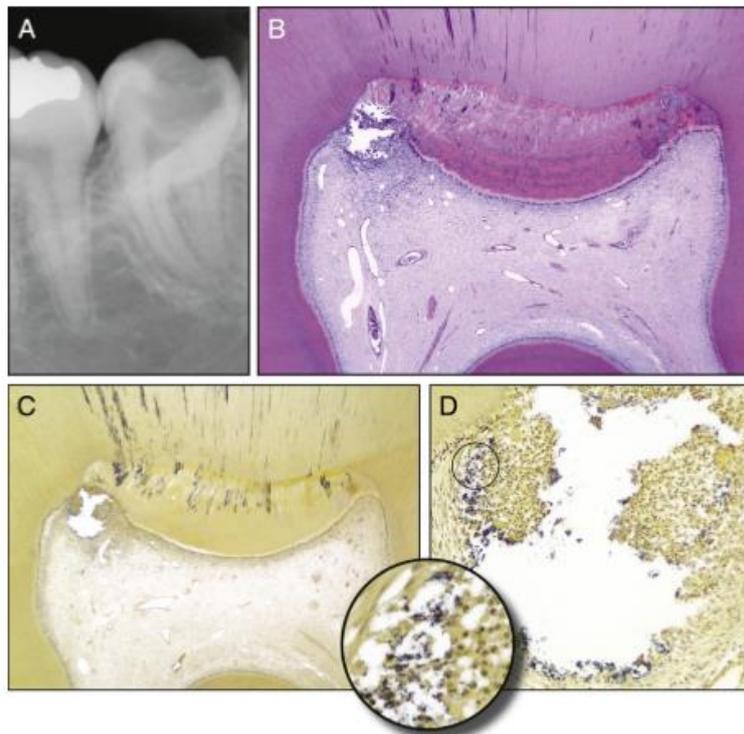


Figure 12 : Illustration de la réversibilité clinique ne correspondant pas à la réversibilité histologique. La radiographie (A) montre une carie occlusale profonde et le diagnostic clinique était celui d'une inflammation pulpaire réversible. La coupe histologique (B) montre la présence d'une zone de nécrose limitée en regard de la corne pulpaire mésiale. Une grande quantité de dentine tertiaire peut être observée au niveau du plafond de la chambre pulpaire. L'agrandissement du micro-abcès (D) montre les bactéries entourées de PMNs. (Riccuci *et al* 2014)

Pour 5 dents dont le diagnostic clinique était une inflammation irréversible, le diagnostic histologique était en fait, une inflammation réversible, avec une accumulation localisée de cellules inflammatoires sous les tubules dentinaires affectés, une vasodilatation et une formation de dentine tertiaire mais l'absence de nécrose et d'infection bactérienne (Figure 13).



Figure 13 : Illustration de l'irréversibilité clinique ne correspondant pas à l'irréversibilité histologique. La radiographie (A) montre une carie profonde atteignant la pulpe. Les coupes histologiques (B-D) mésio-distales montrent une inflammation et une hyperhémie, mais pas de nécrose. La coupe (E) montre que les bactéries sont confinées à la transition entre la dentine secondaire et tertiaire. La pulpe canalaire (F) a un aspect physiologique. (Riccuci *et al.* 2014)

De nombreuses études n'ont pas retrouvé de corrélation entre le diagnostic clinique et l'état histologique de la pulpe (Seltzer *et al.* 1963; Newton *et al.* 2009). Rodd et Boissonade en 2005 observent une augmentation de la vascularisation en cas de lésion carieuse mais qui reste limitée aux cornes pulpaire. Par ailleurs, ils n'ont pas observé de différence de vascularisation entre les pulpes symptomatiques, ce qui renforce une absence de corrélation entre le statut histo-pathologique de la pulpe et les symptômes rapportés par le patient (Baume 1970; Tyldesley et Mumford 1970; Dummer *et al.* 1980).

Hasler et Mitchell en 1970 montrent également qu'il n'y a pas d'association évidente entre les résultats des tests et la condition de l'état inflammatoire pulpaire : dans leur étude, la sensibilité à la percussion se produit sur 80% des dents sans que l'état inflammatoire soit concerné. Toutes les dents ayant un minimum ou pas d'inflammation répondent anormalement au froid ou au chaud ou aux 2. De plus, les examens histologiques révèlent la présence d'inflammations pulpaire sévères malgré l'absence de symptômes.

Les symptômes ont largement été acceptés comme des indicateurs de l'état inflammatoire de la pulpe. Il est, en général, largement admis que la présence de symptômes « légers » concerne les pulpites réversibles tandis que les symptômes plus sévères sont associés à des pulpites irréversibles (Levin *et al.* 2009). Cependant, Mejare et coll. en 2012 a conclu qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour déterminer si la présence, la nature et la durée des symptômes de la pulpite offrent des informations précises sur le niveau de l'inflammation pulpaire.

4.2. Evaluation des méthodes diagnostiques actuelles

Les tests qui reposent sur l'exploration de la fonction nerveuse ou de la fonction vasculaire (Rowe et Pitt Ford 1990; Gopikrishna *et al.* 2009; Abd-Elmeguid et Yu 2009a; Abd-Elmeguid et Yu 2009b) permettent dans la majorité des cas d'atteindre leur objectif c'est-à-dire d'évaluer la fonction pulpaire. Mais ils ne sont malheureusement pas complètement fiables et conduisent parfois à des faux négatifs

(dents pulpées dont la stimulation ne provoque pas de sensation) et à des faux positifs (dents à pulpes nécrosées dont la stimulation provoque une sensation).

Pour évaluer l'efficacité d'un test diagnostique, plusieurs paramètres sont à considérer. La relation entre les résultats des tests positifs ou négatifs, et la présence ou l'absence de pulpes « malades » peut être exprimée en sensibilité et en spécificité.

- La sensibilité d'un test est définie par la proportion de patients qui ont la maladie et dont le test est positif, c'est-à-dire de **vrais positifs** (malades que le test détecte correctement). Plus un test est sensible, moins il y aura de faux négatifs, donc mieux il détectera la maladie. Par exemple, un test dont la sensibilité est de 0,80 aura 80% de chance de détecter la maladie.
- La spécificité est la proportion de patients qui n'ont pas la maladie et dont le test est négatif, c'est-à-dire les **vrais négatifs** (patients sains que le test détecte correctement). Plus un test est spécifique, moins il y aura de faux positifs. Par exemple, un test dont la spécificité est de 0,90 aura 90% de chance d'être négatif si le patient est sain.

Pour pouvoir comparer les tests, il est nécessaire d'avoir des « tests références ». Le gold standard est la meilleure méthode disponible contre laquelle les performances des autres tests diagnostiques sont évalués. Ici, le gold standard pour déterminer l'état réel de la pulpe dentaire est l'examen histologique de la pulpe. Contrairement au gold standard, une référence standard n'identifie pas nécessairement la condition avec 100% de précision. La mauvaise utilisation d'un gold ou référence standard peut produire différentes formes de biais.

4.2.1. Comparaison et précision des tests de diagnostic pulpaire

Mejàre et coll. en 2012 a comparé 18 études portant sur la précision des tests diagnostiques à évaluer l'état de la pulpe dans les dents traumatisées ou cariées.

❖ Test au froid

Dans un échantillon de 80 patients (Gopikrishna *et al.* 2007a), le test au froid au tétrafluoroéthane a correctement identifié la nécrose pulpaire dans 81% des dents et les pulpes vitales dans 92% des dents. Dans les autres études, (Seltzer *et al.* 1963; Tyldesley et Mumford 1970; Garfunkel *et al.* 1973; Dummer *et al.* 1980; Olgart *et al.* 1988; Georgopoulou et Kerani 1989; Evans *et al.* 1999; Petersson *et al.* 1999; Kamburoğlu et Paksoy 2005; Weisleder *et al.* 2009), la spécificité des différents tests au froid varie de 10 à 98%. Tandis que la sensibilité, avec une exception, atteint plus de 75%.

❖ Test au chaud

6 études, (Seltzer *et al.* 1963; Garfunkel *et al.* 1973; Dummer *et al.* 1980; Olgart *et al.* 1988; Georgopoulou et Kerani 1989; Petersson *et al.* 1999), ont rapporté des valeurs de sensibilité et de spécificité très variables pour la provocation thermique par la chaleur.

❖ Test électrique

Une étude de qualité modérée (Gopikrishna *et al.* 2007a) a examiné 80 dents monocanalisaires affectées par une carie profonde indiquant une pulpite irréversible. Le test électrique pulpaire a identifié correctement 71% de pulpes nécrotiques et 92% de pulpes vitales. A une exception (Georgopoulou et Kerani 1989), le test électrique dans les études suivantes (Seltzer *et al.* 1963; Johnson *et al.* 1970; Olgart *et al.* 1988; Evans *et al.* 1999; Kamburoğlu et Paksoy 2005; Weisleder *et al.* 2009) a montré une haute spécificité (supérieure à 90%). La sensibilité varie de manière importante dans toutes les études précédentes (entre 21 et 87%).

❖ Combinaison de tests

2 études ont examiné la précision des tests combinés (Seltzer *et al.* 1963; Weisleder *et al.* 2009.). Dans l'étude de Seltzer et coll., combinant test au froid et test au chaud, la spécificité est augmentée par comparaison avec les résultats de chaque test séparément, tandis que la sensibilité diminue.

Dans l'étude de Weisleder et coll., la combinaison de tests au froid (dioxyde de carbone et Endo-ice) et de test électrique améliore la capacité à correctement identifier les pulpes nécrosées (sensibilité 96%) et les pulpes vitales (spécificité 92%).

Ces tests thermiques et électriques ne sont malheureusement pas totalement fiables (Fuss *et al.* 1986) même s'il existe une corrélation significative entre l'absence de réponse aux tests et la présence d'une pulpe complètement nécrosée (Seltzer *et al.* 1963; Lundy et Stanley 1969).

❖ Oxymétrie de pouls

Gopikrishna et coll. en 2007, ont évalué l'efficacité d'un oxymètre de pouls dentaire sur-mesure en comparaison avec les tests électriques et thermiques. La sensibilité et la spécificité pour chaque test ont été calculés (Tableau 9). L'oxymètre de pouls a correctement identifié toutes les pulpes non vitales (sensibilité 100%) et presque toutes les pulpes vitales (spécificité 95%). D'après les résultats de l'étude, l'oxymètre de pouls dentaire sur mesure semble plus efficace, plus précis, et plus objectif que les autres tests pour évaluer la vitalité pulpaire (Gopikrishna *et al.* 2007a).

	Test au froid	Test électrique	Oxymètre de pouls
Spécificité (%)	0,92	0,92	0,95
Sensibilité (%)	0,81	0,71	1,00

Tableau 9 : comparaison de la sensibilité et de la spécificité du test au froid, du test électrique et de l'oxymètre de pouls (Gopikrishna *et al.* 2007a)

Gopikrishna et coll. en 2007 ont comparé l'efficacité de l'oxymètre de pouls sur mesure avec les tests électriques et thermiques pulpaires en mesurant l'état de vitalité pulpaire de dents récemment traumatisées. Les tests de vitalité pulpaire sur 17 incisives maxillaires traumatisées ont été réalisés avec un oxymètre sur mesure, un test électrique et un test thermique pendant une période de 6 mois. La proportion de dents traumatisées montrant une réponse positive au test thermique et électrique a augmenté au fur et à mesure du temps alors que l'oxymètre de pouls a donné des résultats de vitalité positifs qui sont restés constants pendant toute la période de l'étude et chez tous les patients (tableau 10) (Gopikrishna *et al.* 2007b).

Tests	Jour 0	Jour 28	2 mois	3 mois
Oxymètre de pouls	100	100	100	100
Test électrique	0	29,4	82,35	94,11
Test thermique	0	29,4	82,35	94,11

Tableau 10 : proportion de dents récemment traumatisées montrant une réponse positive (en %) (Gopikrishna *et al.* 2007b)

Selon les résultats de Bargrizan et coll. en 2016, l'oxymétrie pulsée donne des valeurs de saturation en oxygène qui sont corrélées avec les stades de développement de la racine. Les valeurs de saturation en oxygène dans la dent avec apex fermé sont moins élevées que dans celles avec apex ouverts.

En effet, pendant le développement de la racine, le diamètre apical diminue et réduit le flux sanguin (Goho 1999).

Les valeurs de saturations en oxygène obtenues des dents avec apex ouverts et fermés sont moins élevées que celles obtenues au niveau des doigts du patient (Radhakrishnan *et al.* 2002; Calil *et al.*

2008; Gopikrishna *et al.* 2006; Goho 1999). Plusieurs facteurs comme la diffraction des infrarouges par les prismes d'émail et de la dentine, ainsi que la diffusion de la lumière au parodonte permettraient d'expliquer les valeurs de saturation en oxygène plus faibles dans les dents par rapport à celles des doigts (Schmitt *et al.* 1991; Fein *et al.* 1997).

Les résultats de Bargrizan et coll. en 2016 montrent qu'il n'y a pas de corrélation statistique significative entre les valeurs obtenues avec les dents et celles obtenues avec les doigts. Un résultat similaire est rapporté dans l'étude de Calil et coll. en 2008 et de Goho et coll. en 1999. Cela suggère que les variations de saturation en oxygène systémique n'affecte pas la saturation en oxygène de la dent, et que donc les valeurs de la dent pourraient être fiables dans des conditions systémiques variables.

❖ Fluxmétrie laser Doppler

Certains auteurs mettent en avant son utilité pour distinguer une dent vitale d'une dent nécrosée. D'autres ont démontré les difficultés pour enregistrer de manière sensible le flux sanguin pulpaire. De nombreuses études ont pris pour objectif d'évaluer les capacités de la fluxmétrie laser Doppler à distinguer les dents non vitales des dents vitales (Olgart *et al.* 1988; Ingólfsson *et al.* 1994; Evans *et al.* 1999).

Les enregistrements simultanés des signaux fluxmétriques et des données cardiaques du patient, se font par l'intermédiaire d'un électrocardiographe et parfois d'un capteur de pouls (Figure 14). C'est grâce à ses données simultanées que les caractéristiques des signaux provenant d'une dent saine ont été identifiées (Figure 15).

Musselwhite et coll. en 1997 et Gazelius et coll. en 1986 ont montré qu'après une injection de solution anesthésique sur des dents humaines, la valeur numérique du signal enregistré diminuait au bout de 10 minutes avec une disparition complète des oscillations, puis ré-augmentait lentement avec réapparition des oscillations. Il montre ainsi l'effet de la vasoconstriction et la possibilité de détecter le flux sanguin pulpaire avec le laser Doppler.

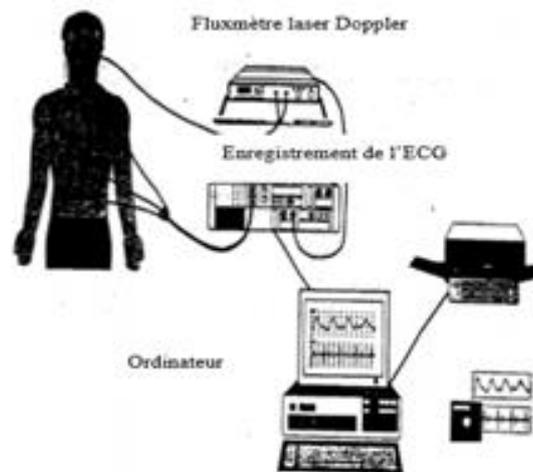


Figure 14 : Equipement nécessaire aux enregistrements simultanés du flux pulpaire et de l'ECG (électrocardiogramme) (Musselwhite *et al.* 1997)

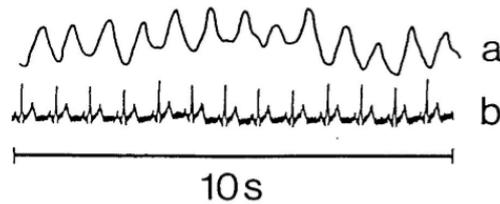


Figure 15 : Enregistrement en fluxmétrie laser Doppler réalisé sur une incisive centrale vitale (a) et ECG correspondant (b) (Gazelius *et al.* 1986)

Olgart et coll. en 1988 ont réalisé des enregistrements sur 33 dents ayant subi un traumatisme plus d'un an avant l'étude et présentant des signes de nécrose (dyschromie, lésion radio-claire apicale et test électrique négatif). Les enregistrements des dents nécrosées ont montré des valeurs numériques en PU inférieures à celles des dents témoins. De plus, l'absence d'oscillations synchrones avec le rythme cardiaque a été constatée sur 29 des dents nécrosées alors que les dents témoins présentaient des oscillations synchronisées avec le rythme cardiaque.

Evans et coll. en 1999 et Olgart et coll. en 1988 rapportent une sensibilité et une spécificité élevée pour la fluxmétrie laser Doppler, respectivement, 88-100% et 100%. Ces études ont permis de montrer qu'avec les tests conventionnels, certaines dents vitales ne répondaient pas positivement et qu'un grand nombre de dents non vitales étaient détectées comme vitales. En revanche, la fluxmétrie laser Doppler a permis une discrimination fiable entre dents vitales et dents non vitales.

Karayilmaz et coll. en 2011 a démontré qu'il s'agissait d'une méthode plus fiable que l'oxymétrie de pouls pour tester les dents traumatisées dès la survenue du traumatisme (Karayilmaz et Kirzioğlu 2011). Le diagnostic de la vitalité pulpaire des dents traumatisées est difficile car la dent traumatisée peut rester insensible aux tests conventionnels pendant une longue période sans pour autant être nécrosée. Le retour à une vascularisation normale après un traumatisme dentaire est beaucoup plus rapide que la récupération de la sensibilité. Seule l'évaluation du flux sanguin pulpaire peut donner une meilleure estimation de la vitalité pulpaire dans le suivi du traumatisme à long terme et éviterait des thérapeutiques inadéquates (Olgart *et al.* 1988; Emshoff, Moschen, et Strobl 2004; Emshoff *et al.* 2004; Strobl *et al.* 2004).

Plusieurs études ont comparé le temps écoulé après le traumatisme avant d'obtenir une réponse positive aux différents tests effectués (Tableau 11). Les dents traumatisées qui ont évolué de manière favorable ont produit des signaux fluxmétriques caractéristiques de dents vitales dans des délais plus courts qu'avec les tests de sensibilité conventionnels. Diagnostiquer le flux sanguin pulpaire permet donc de différer ou de pratiquer le traitement endodontique dans des délais plus courts et d'éviter les complications cliniques dues à l'absence de traitement d'une dent nécrosée.

	Fluxmétrie laser Doppler	Test au froid	Test électrique
Gazelius et coll., 1988	6 semaines	Non effectué	9 mois
Heithersay et Hirsch, 1993	10 semaines	15 semaines	15 semaines
Ebihara et coll., 1996	2 mois	19 mois	12 mois
Mesaros et Trope, 1997	76 jours	118 jours	Non effectué
Lee et coll., 2001	3 mois	6 mois	Non effectué

Tableau 11 : temps écoulé après traumatisme dentaire avant d'obtenir une réponse positive aux différents tests

L'ensemble de ces études a montré que la FLD permettait d'obtenir des résultats plus fiables que les tests de sensibilité conventionnels.

❖ Marqueurs biologiques

Dans l'étude de Guthrie et coll. en 1965, des échantillons de sang sont prélevés sur des pulpes exposées par la carie ou par traumatisme. Les échantillons sont analysés, et les globules blancs sont comptés. Le nombre de globules blancs n'est pas corrélé avec l'étendue de l'inflammation évaluée par analyse histologique (sensibilité= 36% ; spécificité=64%). Par conséquent, aucune preuve scientifique n'a permis de prouver la valeur des marqueurs biologiques dans le diagnostic pulpaire.

Study design	Authors and year of publication	Sensitivity										Specificity									
		Laser Doppler flowmetry	Pulse oximetry	Electric pulp tester	CO ₂ snow	Endo-ice	Ethyl chloride	Ice sticks	Coolan	Heated gutta-percha	Laser Doppler flowmetry	Pulse oximetry	Electric pulp tester	CO ₂ snow	Endo-ice	Ethyl chloride	Ice sticks	Coolan	Heated gutta-percha		
Cohort	Petersson <i>et al.</i> (1999)	-	-	0.72	-	-	0.83	-	-	0.86	-	-	-	-	0.93	-	-	-	0.41		
	Evans <i>et al.</i> (1999)	1	-	0.87	-	-	0.92	-	-	-	-	-	-	-	0.89	-	-	-	-		
	Kamburoğlu & Paksoy (2005)	-	-	0.83	-	-	-	-	0.93	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.98		
	Gopikrishna <i>et al.</i> (2007)	-	1	0.71	-	0.81	-	-	-	-	-	-	-	0.95	0.92	-	-	-	-		
	Weisleder <i>et al.</i> (2009) ^a	-	-	0.75	0.89	0.92	-	-	-	-	-	-	-	-	0.92	0.76	0.76	-	-		
Case-control	Fuss <i>et al.</i> (1986) (adult) ^b	-	-	1	0.98	0.98	0.53	0.31	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-		
	Fuss <i>et al.</i> (1986) (youth) ^b	-	-	0.79	0.98	1.0	0.43	0.47	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	-		
	Peters <i>et al.</i> (1994) ^b	-	-	0.67	0.94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.997	0.95	-	-	-		
	Karayilmaz & Kirzioğlu (2011)	1	0.81	0.92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.95	0.88	-	-	-		

Tableau 12 : Valeurs de sensibilité et de spécificité des tests pulpaires dans les études sélectionnées (Alghaihy et Qualtrough, 2016)

Toutes les études sélectionnées dans l'article d'Alghaithy et Qualtrough en 2016 rapportent les valeurs de sensibilité (identification de cas positifs pour la maladie) et de spécificité (identification de cas indemnes de la maladie) pour les tests conventionnels et les tests vasculaires (Tableau 12).

La fluxmétrie laser Doppler a été jugée très fiable pour évaluer la santé pulpaire, car elle a maintenu une sensibilité et une spécificité égale à un, et a rempli les conditions préalables d'un gold standard dans deux études (Evans *et al.* 1999, Karayilmaz *et al.* 2011). L'échantillon de dents étudiées était varié (stade de développement, histoire du traumatisme, état de santé pulpaire et présence ou absence de restauration) et ceci a permis de montrer que la fluxmétrie pouvait évaluer l'état pulpaire dans des circonstances cliniques différentes, et dans lesquelles d'autres tests avaient échoué ou montré une faible précision.

Les valeurs de sensibilité obtenues en utilisant l'oxymètre de pouls sont assez variées. Les deux études rapportent une spécificité de 0,95 ce qui est décevant, quand les frais de cette technique et les difficultés de celle-ci sont élevés (Karayilmaz *et al.* 2011 ; Gopikrishna *et al.* 2007a).

Le test électrique pulpaire se trouve être plus fiable à détecter les pulpes saines que les tissus pulpaire malades (Fuss *et al.* 1986 ; Peters *et al.* 1994 ; Evans *et al.* 1999 ; Petersson *et al.* 1999 ; Kamburoglu *et al.* 2005 ; Gopikrishna *et al.* 2007 ; Weisleder *et al.* 2009). Le contraire a été rapporté par Karayilmaz et coll. en 2011. Cette découverte contradictoire peut avoir été causée par la non exclusion de dents avec antécédents de traumatisme : il en résulte des fausses réponses négatives. La même étude fait état d'une spécificité inférieure. Cette étude n'incluant pas une description détaillée des méthodes utilisées pour le test électrique, il est possible qu'une mauvaise isolation avec le champ opératoire durant le test puisse avoir donné des fausses réponses positives. Ces réponses peuvent être provoquées par la stimulation de dents adjacentes ou du parodonte avec le courant électrique (Närhi *et al.* 1979; Cooley *et al.* 1984; Myers 1998). Peters et coll. en 1994 rapporte une sensibilité de 0,67 pour le test électrique, la valeur la plus faible par rapport aux autres études. De même, la faible sensibilité peut s'expliquer par la transmission du courant aux dents adjacentes et à la gencive non isolée.

Parmi les différents tests au froid, la glace carbonique et l'Endo-ice® (Coltene) se sont révélés presque aussi prévisible pour déterminer la santé pulpaire (Fuss *et al.* 1986 ; Weisleder *et al.* 2009). Les deux ont été diagnostiquement supérieurs au chlorure d'éthane et aux bâtons de glace dans la détection de dents avec du tissu pulpaire malade (Fuss *et al.* 1986), probablement en raison des grandes différences dans la perte de température de chacun sur la surface de la dent (Pitt Ford et Patel 2004).

Cependant, il n'y a pas de différence dans la capacité des 4 types de tests au froid à parfaitement détecter les dents avec du tissu pulpaire sain (spécificité égale à 1) (Fuss *et al.* 1986). La glace carbonique et l'Endo-ice® se trouvent être significativement plus fiables que le test électrique pulpaire pour évaluer la santé pulpaire des dents immatures (Fuss *et al.* 1986). Les seuils d'excitation accrus des dents immatures aux tests électriques (Fulling et Andreasen 1976) sont liés au développement progressif des terminaisons nerveuses, qui ne sont pas complètes avant 4 ou 5 ans après l'éruption et la mise en fonction de la dent (Bernick 1964).

Bien qu'une multitude de méthodes ait été étudiée profondément, aucun consensus n'a été atteint quant à la méthode ou l'association de méthodes qui donnerait l'information la plus précise (Levin *et al.* 2009).

4.2.2. *Limites des tests pulpaires*

Tous ces tests sont donc utiles au quotidien, mais il convient de garder à l'esprit que les réponses à ces tests peuvent être biaisées dans de nombreuses circonstances.

- La diffusion du stimulus

Les tissus durs, et notamment l'émail, du fait de sa densité minérale importante et de son organisation compacte, s'opposent à la pénétration du stimulus qui diffuse alors aux structures parodontales adjacentes. Cette diffusion est donc responsable de faux positifs et de faux négatifs (Petersson *et al.* 1999). L'innervation de la pulpe et du parodonte par les branches terminales d'un même neurone rend parfois les tests mécaniques difficile à interpréter. Le patient peut donc ne rien ressentir, ou ressentir une sensation qui, en réalité, ne proviendra pas de la pulpe. Il demeure une certaine confusion quant à l'origine du message nerveux.

Les tests électriques sont particulièrement sensibles à ces limitations. Ils doivent donc être l'objet d'une attention particulière (isolation de la dent, pose d'une pâte conductrice entre l'électrode et la dent, choix du site de stimulation) (Mumford et Newton 1969b; Mumford et Newton 1969a; Myers 1998; Lin *et al.* 2007). Les problèmes de diffusion de stimulus sont accentués par la présence d'obturations ou d'éléments métalliques qui conduisent mieux la chaleur et l'électricité que les tissus dentaires et peuvent les diffuser aux structures adjacentes. Par ailleurs, le courant électrique diffusant le long des lignes de moindre résistance, une pulpe nécrosée peut par exemple transmettre l'électricité au parodonte. Le problème est particulièrement difficile à résoudre pour les dents pluri-radiculées présentant une nécrose partielle.

- La dent immature

Les dents à racine immature ont des seuils de sensibilité plus élevés et nécessitent des stimuli plus importants que les dents normales pour provoquer une réponse (Fulling et Andreasen 1976; Klein 1978). Des réponses négatives sont retrouvées sur des dents vivantes chez les jeunes patients car leur innervation est éparse, ce qui les rend moins réceptives aux stimuli thermiques que les dents matures, l'innervation n'arrivant à maturité qu'avec la fermeture des apex radiculaires (Nanci, 2007).

- Le traumatisme

Du fait de la rupture des fibres nerveuses ou d'un problème fonctionnel lié au traumatisme (inflammation, anoxie, sidération nerveuse), les fibres nerveuses peuvent ne pas répondre en dépit d'une vascularisation conservée (Olgart *et al.* 1988; Teitler *et al.* 1972).

Cave et coll. en 2002 ont montré que des dents sujettes à des forces orthodontiques ont des seuils de réponse aux tests électriques plus élevés que les autres. Le retour de la réponse en cas de choc ou d'activation orthodontique peut prendre plusieurs semaines (Ozcelik *et al.* 2000).

- L'état psychique/physiologique du sujet

Dummer et coll. en 1980 ont rapporté que la réponse aux tests varie dans le temps. Ce manque de reproductibilité traduit vraisemblablement les variations de l'état physiologique et psychique du patient. L'application d'un stimulus à la surface de la dent constitue une situation particulière où le patient appréhende l'effet de la stimulation ou anticipe les réponses attendues par le praticien ; il existe donc un contexte particulier qui va conduire certains sujets à déclarer des sensations non ressenties (Cooley et Robison 1980). Il est à noter que tous les tests pulpaires courants comptent uniquement sur la réponse subjective du patient à un stimulus selon de multiples facteurs tels que l'anxiété, le contexte culturel ou l'humeur du patient. Ce stimulus peut donc être perçu différemment.

Par ailleurs, la stimulation dentaire entraîne en règle générale celle des mécanorécepteurs parodontaux responsables d'une sensation que le patient peut interpréter à tort comme issue de la pulpe. Il est donc nécessaire de renouveler les tests en incluant des phases où le stimulus n'est pas appliqué réellement (coton sans le froid par exemple, application de l'électrode sans passage de courant, etc.). L'état psychologique et émotionnel du patient et, notamment, sa consommation de molécules neurotropes

telles que les benzodiazépines, l'alcool mais aussi la prise d'antalgiques et d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) peuvent modifier les seuils de sensibilité (Rost et Schenck 1978). En effet, le seuil douloureux peut diminuer avec le stress ou augmenter avec la prise de sédatifs.

Les tests de sensibilité sont par ailleurs, difficilement interprétables en odontologie pédiatrique.

4.2.3. *Limites des études actuelles*

La littérature ciblant le diagnostic de l'état de la pulpe dentaire est vaste. Toutefois, la plupart des publications se compose de descriptions de méthodes, de techniques et de matériel pour l'évaluation de l'état pulpaire. En revanche, seulement quelques études ont été conçues pour évaluer la précision des tests ou des méthodes.

Aucune des études retenues par Mejare et coll. en 2012 n'est de qualité élevée, c'est-à-dire avec un faible risque de biais. 2 études sont de qualité modérée et les 16 autres sont de faible qualité.

Une explication concernant le manque de qualité des études est la difficulté à obtenir un test de référence. De plus, au sein des études, ces tests sont insuffisamment décrits. Intactes, des dents saines sont souvent utilisées comme test de référence sans que l'état réel de ces pulpes soit examiné (autrement que par la réponse positive au test thermique ou au test électrique). L'utilisation de ce type de cas-témoin surestime la précision du test (Rutjes *et al.* 2006; Knottnerus 1995). De plus, il n'est généralement pas possible de discerner si le test de référence a été interprété indépendamment et sans connaissance des résultats du test évalué. Si les évaluateurs interprètent le test de référence en connaissant les résultats du test évalué, il y a un risque accru de surestimer la précision du diagnostic (Lijmer *et al.* 1999).

Avec les avancées techniques et les thérapeutiques de plus en plus conservatrices, moins de dents sont extraites aujourd'hui et donc moins sont disponibles pour la recherche. De plus, la prévalence des pulpes avec une sévère inflammation et/ou nécrosées est relativement élevée dans les études car les échantillons se composent de dents destinées au traitement endodontique ou à l'extraction. Les résultats basés sur ces échantillons ont donc un risque inhérent de « biais », c'est-à-dire que la population de cette étude ne peut pas représenter les patients qui seraient exposés aux tests en pratique quotidienne. Les études dans lesquelles le spectre sélectionné de patients se trouve être biaisé (Fuss *et al.* 1986; Karayilmaz et Kirzioğlu 2011; Evans *et al.* 1999; Kamburoğlu et Paksoy 2005) ont rapporté des valeurs de sensibilité et de spécificité qui sont plus élevées que celles dans les études où l'échantillon est représentatif de la catégorie de patients observés en pratique dentaire quotidienne (Peters *et al.* 1994; Petersson *et al.* 1999; Weisleder *et al.* 2009; Gopikrishna *et al.* 2007b).

Le biais de spectre augmente donc la spécificité, la sensibilité et la précision diagnostique des tests (Rutjes *et al.* 2005). Il en résulte qu'une attentive description de l'échantillon de patients et la façon dont ils sont sélectionnés est crucial pour savoir si oui ou non il est acceptable de généraliser les résultats.

Il est nécessaire d'améliorer la conception, la conduite et les rapports des études sur les méthodes de diagnostic pulpaire. Les outils pour guider la performance de chaque étude peut être trouvé dans les normes de présentation de la précision diagnostique (Bossuyt *et al.* 2003).

Actuellement, les preuves scientifiques sont insuffisantes pour évaluer la précision des signes cliniques, symptômes ou tests suivants à déterminer l'état de la pulpe :

- L'hypersensibilité au chaud, la réponse au froid, la stimulation électrique ou la sensibilité aux percussions de dents asymptomatiques avec caries profondes
- La présence, la nature ou la durée de la douleur pour distinguer une inflammation pulpaire réversible d'une inflammation irréversible.

L'« evidence-based » est aussi insuffisante pour évaluer la précision :

- Des tests combinés pour déterminer la condition pulpaire

- Des tests électriques et thermiques ou des méthodes pour mesurer la circulation sanguine pulpaire afin de savoir si la pulpe est vitale ou non
- Des marqueurs biologiques de l'inflammation pour prédire le résultat d'un traitement destiné à maintenir une pulpe exposée vitale et asymptomatique.

CONCLUSION

Le diagnostic de la vitalité pulpaire est un enjeu crucial dans la pratique de la chirurgie dentaire. Pourtant, le décalage entre les connaissances sur l'histologie de la pulpe et les méthodes de diagnostic clinique est immense.

Les tests d'exploration de la vitalité pulpaire se classent en deux grandes catégories : ceux qui explorent la réponse nerveuse à une stimulation mécanique, thermique ou électrique et ceux qui explorent l'état de la vascularisation. Aucun de ces tests n'est idéal. Cependant, c'est sur l'innervation que s'apprécient bon nombre de situations cliniques en l'absence de tests histologiques fiables et utilisables à des coûts raisonnables en clinique. Les tests de sensibilité tels que le test au froid ou le test électrique sont à l'heure actuelle les plus utilisés en pratique quotidienne. Bien que sujet à l'erreur, ces tests peuvent fournir des informations diagnostiques précieuses dans les mains d'un clinicien expérimenté. Savoir appliquer ces tests de manière précise et connaître leurs limites contribue de manière significative à l'interprétation des résultats. Le diagnostic ne doit jamais être posé sur la seule base de résultats obtenus en utilisant les tests pulpaires mais doit être évalué à l'aide d'une combinaison d'informations issues de l'examen clinique et radiologique, de l'historique du patient, des tests de vitalité et de l'expérience clinique du praticien.

Nous avons vu que les tests de sensibilité ne donnaient qu'une indication sur la réponse nerveuse et en aucun cas sur celui de la vascularisation. Or, l'existence d'un flux sanguin fonctionnel est la seule garantie de la vitalité pulpaire. La mesure de ce flux par la fluxmétrie laser Doppler révèle les résultats les plus fiables et les plus précis, surtout dans les situations cliniques où les tests de sensibilité sont attendus être peu fiables, en particulier après traumatisme. Pourtant, son coût et ses contraintes techniques en font un outil peu approprié en pratique quotidienne. Elle demeure néanmoins une technique intéressante en recherche dans le cadre d'une utilisation expérimentale. L'oxymétrie de pouls quant à elle, présente l'avantage d'être beaucoup moins onéreuse et plus facile à mettre en œuvre, pour des résultats quasi équivalents. Cependant, aucun capteur spécifique à l'usage dentaire n'est commercialisé à l'heure actuelle.

Bien qu'une multitude de méthodes ait été étudiées, aucun consensus n'a été atteint quant à la méthode ou l'association de méthodes qui donnerait l'information la plus précise. Beaucoup de progrès sont encore à faire, que ce soit par la commercialisation de capteurs d'oxymétrie spécifiques à la pratique dentaire, l'amélioration de l'accessibilité de la FLD ou la réalisation d'études aux protocoles plus encadrés et aux niveaux de preuves plus élevés. Le but ultime du diagnostic pulpaire est de connaître l'état histologique précis de la pulpe au moment de l'examen. Bien qu'ils représentent un énorme progrès dans ce domaine, les tests par mesure de flux sanguin ne peuvent atteindre ce niveau de précision.

De plus en plus d'études se concentrent à étudier et à comprendre l'inflammation pulpaire afin de pouvoir établir un diagnostic à partir de marqueurs moléculaires. Cependant, de nombreuses avancées sont encore nécessaires avant que la biologie moléculaire soit utilisable en pratique quotidienne et permette de préciser l'état inflammatoire de la pulpe ainsi que son caractère réversible ou non. Pourtant, ceci améliorerait les prises de décision concernant les thérapeutiques de vitalité pulpaire, option actuellement controversée à cause de la nature imprédictible du résultat (Barthel et *al.* 2000; Al-Hiyasat et *al.* 2006).

BIBLIOGRAPHIE

1. Aas, Jørn A., Ann L. Griffen, Sara R. Dardis, Alice M. Lee, Ingar Olsen, Floyd E. Dewhirst, Eugene J. Leys, et Bruce J. Paster. 2008. « Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults ». *Journal of Clinical Microbiology* 46 (4): 1407-17.
2. Aas, Jørn A., Bruce J. Paster, Lauren N. Stokes, Ingar Olsen, et Floyd E. Dewhirst. 2005. « Defining the normal bacterial flora of the oral cavity ». *Journal of Clinical Microbiology* 43 (11): 5721-32.
3. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. 2014. *Cellular and molecular immunology : with student consult online access*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
4. Abbott, P. V., et C. Yu. 2007. « A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system ». *Australian Dental Journal* 52 (1 Suppl): S17-31.
5. Abd-Elmeguid, Ashraf, et Donald C. Yu. 2009a. « Dental pulp neurophysiology: part 1. Clinical and diagnostic implications ». *Journal of Canadian Dental Association* 75 (1): 55-59.
6. Abd-Elmeguid, Ashraf, et Donald C. Yu. 2009b. « Dental pulp neurophysiology: part 2. Current diagnostic tests to assess pulp vitality ». *Journal of Canadian Dental Association* 75 (2): 139-43.
7. Ala-aho Risto, Kähäri V-M. 2005. « Collagenases in cancer ». *Biochimie*. 87(3-4):273–86.
8. Alghaithy, R. A., et A. J. E. Qualtrough. 2016. « Pulp sensibility and vitality tests for diagnosing pulpal health in permanent teeth: a critical review ». *International Endodontic Journal*. 49 (2): 117–220.
9. Al-Hiyasat, Ahmad S., Kefah M. Barrieshi-Nusair, et Mohammad A. Al-Omari. 2006. « The radiographic outcomes of direct pulp-capping procedures performed by dental students: a retrospective study ». *Journal of the American Dental Association* 137 (12): 1699-1705.
10. Alvarado, Lisa T., Griffin M. Perry, Kenneth M. Hargreaves, et Michael A. Henry. 2007. « TRPM8 axonal expression is decreased in painful human teeth with irreversible pulpitis and cold hyperalgesia ». *Journal of Endodontics* 33 (10): 1167-71.
11. Anderson, Lisa M., Thom C. Dumsha, N. J. McDonald, et John K. Spitznagel. 2002. « Evaluating IL-2 levels in human pulp tissue ». *Journal of Endodontics* 28 (9): 651-55.
12. Ashida, Hiroshi, Hitomi Mimuro, Michinaga Ogawa, Taira Kobayashi, Takahito Sanada, Minsoo Kim, et Chihiro Sasakawa. 2011. « Cell death and infection: a double-edged sword for host and pathogen survival ». *The Journal of Cell Biology* 195 (6): 931-42.
13. Avellán, Nina-Li, Timo Sorsa, Taina Tervahartiala, Clemens Forster, et Pentti Kemppainen. 2008. « Experimental tooth pain elevates substance P and matrix metalloproteinase-8 levels in human gingival crevice fluid ». *Acta Odontologica Scandinavica* 66 (1): 18-22.
14. Awawdeh, Lama A., Fionnuala T. Lundy, Gerard J. Linden, Chris Shaw, John G. Kennedy, et Philip-John Lamey. 2002. « Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in gingival crevicular fluid associated with painful human teeth ». *European Journal of Oral Sciences* 110 (3): 185-91.

15. Bargrizan, Majid, Mohammad Asna Ashari, Mohsen Ahmadi, et Jamileh Ramezani. 2016. « The use of pulse oximetry in evaluation of pulp vitality in immature permanent teeth ». *Dental Traumatology* 32 (1): 43-47.
16. Barkhordar, R. A., C. Hayashi, et M. Z. Hussain. 1999. « Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions ». *Endodontics and Dental Traumatology* 15 (1): 26-27.
17. Barthel, C. R., B. Rosenkranz, A. Leuenberg, et J. F. Roulet. 2000. « Pulp capping of carious exposures : treatment outcome after 5 and 10 years: a retrospective study ». *Journal of Endodontics* 26 (9): 525-28.
18. Baume LJ, Fiore-Donno G. Vues nouvelles sur le diagnostic différentiel des pulpopathies. *Médecine et Hygiène (Genève)* 1962; 20:543-571.
19. Baume, L. J. 1970. « Dental pulp conditions in relation to carious lesions ». *International Dental Journal* 20 (2): 309-37.
20. Belmar MJ, Pabst C, Martinez B, Hernandez M. 2008. « Gelatinolytic activity in gingival crevicular fluid from teeth with periapical lesions. » *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology* 105:801-806.
21. Bender, I. B. 2000a. « Pulpal pain diagnosis-a review ». *Journal of Endodontics* 26 (3): 175-79.
22. Bender, I. B. 2000b. « Reversible and irreversible painful pulpitis: diagnosis and treatment ». *Australian Endodontic Journal* 26 (1): 10-14.
23. Berggreen, Ellen, Sivakami R. Haug, Lilian E. Mkonyi, et Athanasia Bletsas. 2009. « Characterization of the dental lymphatic system and identification of cells immunopositive to specific lymphatic markers ». *European Journal of Oral Sciences* 117 (1): 34-42.
24. Bernick, S. 1964. « Differences in nerve distribution between erupted and non-erupted human teeth ». *Journal of Dental Research* 43 (6): 406-11.
25. Birkedal-Hansen, H., W. G. Moore, M. K. Bodden, L. J. Windsor, B. Birkedal-Hansen, A. DeCarlo, et J. A. Engler. 1993. « Matrix metalloproteinases: a review ». *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 4 (2): 197-250.
26. Bjørndal, Lars, Claes Reit, Gitte Bruun, Merete Markvart, Marianne Kjaeldgaard, Peggy Näsman, Marianne Thordrup, et al. 2010. « Treatment of deep caries lesions in adults: randomized clinical trials comparing stepwise vs. direct complete excavation, and direct pulp capping vs. partial pulpotomy ». *European Journal of Oral Sciences* 118 (3): 290-97.
27. Bogović, Ana, Jana Nižetić, Nada Galić, Davor Zelježić, Vedran Micek, et Marin Mladinić. 2011. « The effects of hyaluronic acid, calcium hydroxide, and dentin adhesive on rat odontoblasts and fibroblasts ». *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju* 62 (2): 155-61.
28. Borda, Enri, César Furlan, Betina Orman, Silvia Reina, et Leonor Sterin-Borda. 2007. « Nitric oxide synthase and PGE2 reciprocal interactions in rat dental pulp: cholinergic modulation ». *Journal of Endodontics* 33 (2): 142-47.
29. Bossuyt, Patrick M., Johannes B. Reitsma, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Paul P. Glasziou, Les M. Irwig, Jeroen G. Lijmer, et al. 2003. « Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative ». *Academic Radiology* 10 (6): 664-69.

30. Botero, Tatiana M., Maria G. Mantellini, Wenyong Song, Carl T. Hanks, et Jacques E. Nör. 2003. « Effect of lipopolysaccharides on vascular endothelial growth factor expression in mouse pulp cells and macrophages ». *European Journal of Oral Sciences* 111 (3): 228-34.
31. Boyde, A., N. N. Ali, et S. J. Jones. 1984. « Resorption of dentine by isolated osteoclasts in vitro ». *British Dental Journal* 156 (6): 216-20.
32. Brannstrom, M. 1986. « The hydrodynamic theory of dentinal pain: sensation in preparations, caries, and the dentinal crack syndrome ». *Journal of Endodontics* 12 (10): 453-57.
33. Brew, Keith, et Hideaki Nagase. 2010. « The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1803 (1): 55-71.
34. Brown, A. C., et M. P. Goldberg. 1966. « Surface temperature and temperature gradients of human teeth in situ ». *Archives of Oral Biology* 11 (10): 973-82.
35. Byers, M. R. 1984. « Dental sensory receptors ». *International Review of Neurobiology* 25: 39-94.
36. Byers, M. R., et M. V. Närhi. 1999. « Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions ». *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 10 (1): 4-39.
37. Calil, E., C. L. Caldeira, G. Gavini, et E. M. Lemos. 2008. « Determination of pulp vitality in vivo with pulse oximetry ». *International Endodontic Journal* 41 (9): 741-46.
38. Catón, Javier, Nagihan Bostanci, Eumorphia Remboutsika, Cosimo De Bari, et Thimios A. Mitsiadis. 2011. « Future dentistry: cell therapy meets tooth and periodontal repair and regeneration ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 15 (5): 1054-65.
39. Cave, S. G., T. J. Freer, et H. M. Podlich. 2002. « Pulp-test responses in orthodontic patients ». *Australian Orthodontic Journal* 18 (1): 27-34.
40. Chang, Mei-Chi, Szu-I. Lin, Li-Deh Lin, Chiu-Po Chan, Ming-Shu Lee, Tong-Mei Wang, Po-Yuan Jeng, Sin-Yuet Yeung, et Jjiang-Huei Jeng. 2016. « Prostaglandin E2 stimulates EP2, adenylylase, phospholipase C, and intracellular calcium release to mediate cyclic adenosine monophosphate production in dental pulp cells ». *Journal of Endodontics* 42 (4): 584-88.
41. Chanteux H, Guisset AC, Pilette C, Sibille Y. 2007. « LPS induces IL-10 production by human alveolar macrophages via MAPKinases- and Sp1-dependent mechanisms ». *Respiratory Research* 8(1):71.
42. Coffey, C. T., M. J. Ingram, et A. M. Bjorndal. 1970. « Analysis of human dentinal fluid ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 30 (6): 835-37.
43. Cohen J, Reader A, Fertel R, Beck F, Meyers WJ. 1985. « A radioimmunoassay determination of the concentrations of prostaglandines E2 et F2 α in painful and asymptomatic human dental pulps. » *Journal of Endodontics* 11:330-5.
44. Cohen, Stephen, et Richard C. Burns, éd. 2006. *Pathways of the pulp*. 9th éd. St. Louis: Mosby.
45. Cooley, R. L., et S. F. Robison. 1980. « Variables associated with electric pulp testing ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 50 (1): 66-73.

46. Cooley, R. L., J. Stillely, et R. M. Lubow. 1984. « Evaluation of a digital pulp tester ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 58 (4): 437-42.
47. Cooper, P. R., J. L. McLachlan, S. Simon, L. W. Graham, et A. J. Smith. 2011. « Mediators of inflammation and regeneration ». *Advances in Dental Research* 23 (3): 290-95.
48. Cooper, Paul R., Yusuke Takahashi, Lee W. Graham, Stephane Simon, Satoshi Imazato, et Anthony J. Smith. 2010. « Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex ». *Journal of Dentistry* 38 (9): 687-97.
49. Cootauco, C. J., C. R. Rauschenberger, et R. K. Nauman. 1993. « Immunocytochemical distribution of human PMN elastase and cathepsin-G in dental pulp ». *Journal of Dental Research* 72 (11): 1485-90.
50. Dastmalchi, Nafiseh, Hamid Jafarzadeh, et Saeed Moradi. 2012. « Comparison of the efficacy of a custom-made pulse oximeter probe with digital electric pulp tester, cold spray, and rubber cup for assessing pulp vitality ». *Journal of Endodontics* 38 (9): 1182-86.
51. De Couto Pita, Alejandra, Enri Borda, Sabrina Ganzinelli, Daniela Passafaro, et Leonor Sterin-Borda. 2009. « Cholinoceptor modulation on nitric oxide regulates prostaglandin E(2) and metalloproteinase-3 production in experimentally induced inflammation of rat dental pulp ». *Journal of Endodontics* 35 (4): 529-36.
52. Doppler JC. « on the colored light of the double stars and certain other stars of the heavens. » Prague: Royal Bohemian Society of Sciences, 1842.
53. Dummer, P. M., R. Hicks, et D. Huws. 1980. « Clinical signs and symptoms in pulp disease ». *International Endodontic Journal* 13 (1): 27-35.
54. Durand, Stéphanie H., Vincent Flacher, Annick Roméas, Florence Carrouel, Evelyne Colomb, Claude Vincent, Henry Magloire, et al. 2006. « Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in vitro differentiated human odontoblasts ». *Journal of Immunology* 176 (5): 2880-87.
55. Elsally, M., F. Azizieh, et R. Raghupathy. 2013. « Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation ». *International Endodontic Journal* 46 (6): 573-80.
56. Emshoff, R., I. Emshoff, I. Moschen, et H. Strobl. 2004. « Diagnostic characteristics of pulpal blood flow levels associated with adverse outcomes of luxated permanent maxillary incisors ». *Dental Traumatology* 20 (5): 270-75.
57. Emshoff, Rüdiger, Ivano Moschen, et Heinrich Strobl. 2004. « Use of laser Doppler flowmetry to predict vitality of luxated or avulsed permanent teeth ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 98 (6): 750-55.
58. Evans, D., J. Reid, R. Strang, et D. Stirrups. 1999. « A comparison of laser Doppler flowmetry with other methods of assessing the vitality of traumatised anterior teeth ». *Endodontics and Dental Traumatology* 15 (6): 284-90.
59. Fanibunda, K. B. 1986a. « The feasibility of temperature measurement as a diagnostic procedure in human teeth ». *Journal of Dentistry* 14 (3): 126-29.
59. Fanibunda, K. B. 1986b. « Diagnosis of tooth vitality by crown surface temperature measurement: a clinical evaluation ». *Journal of Dentistry* 14 (4): 160-64.

60. Farges, J.-C., A. Romeas, M. Melin, J.-J. Pin, S. Lebecque, M. Lucchini, F. Bleicher, et H. Magloire. 2003. « TGF-beta1 induces accumulation of dendritic cells in the odontoblast layer ». *Journal of Dental Research* 82 (8): 652-56.
61. Farges, Jean-Christophe, Aurélie Bellanger, Maxime Ducret, Elisabeth Aubert-Foucher, Béatrice Richard, Brigitte Alliot-Licht, Françoise Bleicher, et Florence Carrouel. 2015. « Human odontoblast-like cells produce nitric oxide with antibacterial activity upon TLR2 activation ». *Frontiers in Physiology* 6: 185.
62. Farges J -C, Carrouel F, Keller J-F, Baudouin C, Msika P, et al. 2011. « Cytokine production by human odontoblast-like cells upon Toll-like receptor-2 engagement ». *Immunobiology*. 2016 (4):513-17.
63. Fearnhead, R. W. 1957. « Histological evidence for the innervation of human dentine ». *Journal of Anatomy* 91 (2): 267-77.
64. Fein, M. E., A. H. Gluskin, W. W. Goon, B. B. Chew, W. A. Crone, et H. W. Jones. 1997. « Evaluation of optical methods of detecting dental pulp vitality ». *Journal of Biomedical Optics* 2 (1): 58-73.
65. Ferrara, Napoleone. 2004. « Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress ». *Endocrine Reviews* 25 (4): 581-611.
66. Fristad, I., E. Berggreen, et S. R. Haug. 2006. « Delta opioid receptors in small and medium-sized trigeminal neurons supporting the dental pulp of rats ». *Archives of Oral Biology* 51 (4): 273-81.
67. Fulling, H. J., et J. O. Andreasen. 1976. « Influence of maturation status and tooth type of permanent teeth upon electrometric and thermal pulp testing ». *Scandinavian Journal of Dental Research* 84 (5): 286-90.
68. Fuss, Z., H. Trowbridge, I. B. Bender, B. Rickoff, et S. Sorin. 1986. « Assessment of reliability of electrical and thermal pulp testing agents ». *Journal of Endodontics* 12 (7): 301-5.
69. Gaffen, Sarah L., et Kathleen D. Liu. 2004. « Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications ». *Cytokine* 28 (3): 109-23.
70. Gandy, S. R. 1995. « The use of pulse oximetry in dentistry ». *Journal of the American Dental Association* 126 (9): 1274-76, 1278.
71. Garfunkel, A., J. Sela, et M. Ulmansky. 1973. « Dental pulp pathosis. Clinicopathologic correlations based on 109 cases ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 35 (1): 110-17.
72. Gazelius, B., U. Lindh-Strömberg, H. Pettersson, et P. A. Oberg. 1993. « Laser Doppler technique-a future diagnostic tool for tooth pulp vitality ». *International Endodontic Journal* 26 (1): 8-9.
73. Gazelius, B., L. Olgart, et B. Edwall. 1988. « Restored vitality in luxated teeth assessed by laser Doppler flowmeter ». *Endodontics and Dental Traumatology* 4 (6): 265-68.
74. Gazelius, B., L. Olgart, B. Edwall, et L. Edwall. 1986. « Non-invasive recording of blood flow in human dental pulp ». *Endodontics and Dental Traumatology* 2 (5): 219-21.
75. Georgopoulou, M., et M. Kerani. 1989. « The reliability of electrical and thermal pulp tests. A clinical study ». *Stomatologia* 46 (5): 317-26.

76. Geraldeli, Saulo, Yalan Li, Mary M. B. Hogan, Leo S. Tjaderhane, David H. Pashley, Teresa A. Morgan, M. Bridget Zimmerman, et Kim A. Brogden. 2012. « Inflammatory mediators in fluid extracted from the coronal occlusal dentine of trimmed teeth ». *Archives of Oral Biology* 57 (3): 264-70.
77. Ginsburg, Isaac. 2002. « Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation ». *The Lancet. Infectious Diseases* 2 (3): 171-79.
78. Giuroiu, Cristian Levente, Irina-Draga Căruntu, Ludmila Lozneau, Anca Melian, Maria Vataman, et Sorin Andrian. 2015. « Dental Pulp: correspondences and contradictions between clinical and histological diagnosis ». *BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 960321, 7 pages.
79. Goho, C. 1999. « Pulse oximetry evaluation of vitality in primary and immature permanent teeth ». *Pediatric Dentistry* 21 (2): 125-27.
80. Goldberg, Michel, Pierre Farge, Michel Hérítier, et Maryse Klapisz-Wolikow. 1989. *Manuel d'histologie et de biologie buccale: la dent et ses tissus de soutien*. Paris: Masson.
81. Goldberg, Michel, et Anthony J. Smith. 2004. « Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering ». *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 15 (1): 13-27.
82. Goldberg, M., N. Six, C. Chaussain, P. DenBesten, A. Veis, et A. Poliard. 2009. « Dentin extracellular matrix molecules implanted into exposed pulps generate reparative dentin: a novel strategy in regenerative dentistry ». *Journal of Dental Research* 88 (5): 396-99.
83. Goldberg, M., et M. Takagi. 1993. « Dentine proteoglycans: composition, ultrastructure and functions ». *The Histochemical Journal* 25 (11): 781-806.
84. González-Moles, Miguel Angel, et Nabila M. González. 2004. « Bacterial infections of pulp and periodontal origin ». *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal* 9 (Suppl): 34-36; 32-34.
85. Gopikrishna, Velayutham, Gali Pradeep, et Nagendrababu Venkateshbabu. 2009. « Assessment of pulp vitality: a review ». *International Journal of Paediatric Dentistry* 19 (1): 3-15.
86. Gopikrishna, Velayutham, Kush Tinagupta, et Deivanayagam Kandaswamy. 2007a. « Evaluation of efficacy of a new custom-made pulse oximeter dental probe in comparison with the electrical and thermal tests for assessing pulp vitality ». *Journal of Endodontics* 33 (4): 411-14.
87. Gopikrishna, Velayutham, Kush Tinagupta, et Deivanayagam Kandaswamy. 2007b. « Comparison of electrical, thermal, and pulse oximetry methods for assessing pulp vitality in recently traumatized teeth ». *Journal of Endodontics* 33 (5): 531-35.
88. Gopikrishna, V., D. Kandaswamy, et Tina Gupta. 2006. « Assessment of the efficacy of an indigenously developed pulse oximeter dental sensor holder for pulp vitality testing ». *Indian Journal of Dental Research* 17 (3): 111-13.
89. Greenwood, F., H. Horiuchi, et B. Matthews. 1972. « Electrophysiological evidence on the types of nerve fibres excited by electrical stimulation of teeth with a pulp tester ». *Archives of Oral Biology* 17 (4): 701-9.
90. Griffiths, M., J. W. Neal, et P. Gasque. 2007. « Innate immunity and protective neuroinflammation: new emphasis on the role of neuroimmune regulatory proteins ». *International Review of Neurobiology* 82: 29-55.

91. Gronthos, S., M. Mankani, J. Brahim, P. G. Robey, et S. Shi. 2000. « Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (25): 13625-30.
92. Gusman, Heloisa, Ronaldo B. Santana, et Matthias Zehnder. 2002. « Matrix metalloproteinase levels and gelatinolytic activity in clinically healthy and inflamed human dental pulps ». *European Journal of Oral Sciences* 110 (5): 353-57.
93. Guthrie, T. J., R. E. McDonald, et D. F. Mitchell. 1965. « Dental pulp hemogram ». *Journal of Dental Research* 44 (8): 678-82.
94. Hahn, Chin-Lo, et Frederick R. Liewehr. 2007a. « Relationships between caries bacteria, host responses, and clinical signs and symptoms of pulpitis ». *Journal of Endodontics* 33 (3): 213-19.
95. Hahn, Chin-Lo, et Frederick R. Liewehr. 2007b. « Innate immune responses of the dental pulp to caries ». *Journal of Endodontics* 33 (6): 643-51.
96. Hahn, Chin-Lo, et Frederick R. Liewehr. 2007c. « Update on the adaptive immune responses of the dental pulp ». *Journal of Endodontics* 33 (7): 773-81.
97. Hahn, C. L., A. M. Best, et J. G. Tew. 2000. « Cytokine induction by streptococcus mutans and pulpal pathogenesis ». *Infection and Immunity* 68 (12): 6785-89.
98. Hahn, C. L., W. A. Falkler, et G. E. Minah. 1991. « Microbiological studies of carious dentine from human teeth with irreversible pulpitis ». *Archives of Oral Biology* 36 (2): 147-53.
99. Hahn, C. L., W. A. Falkler, et G. E. Minah. 1993. « Correlation between thermal sensitivity and microorganisms isolated from deep carious dentin ». *Journal of Endodontics* 19 (1): 26-30.
100. Hahn, C. L., W. A. Falkler, et M. A. Siegel. 1989. « A study of T and B cells in pulpal pathosis ». *Journal of Endodontics* 15 (1): 20-26.
101. Hartmann, A., J. Azérad, et Y. Boucher. 1996. « Environmental effects on laser doppler pulpal blood-flow measurements in man ». *Archives of Oral Biology* 41 (4): 333-39.
102. Hasler, J. E., et D. F. Mitchell. 1970. « Painless pulpitis ». *Journal of the American Dental Association* 81 (3): 671-77.
103. Hasselgren, G., et D. Caley. 1994. « Endodontics emergency treatment sound and simplified ». *The New York State Dental Journal* 60 (6): 31-33.
104. Haug, S. R., E. Berggreen, et K. J. Heyeraas. 2001. « The effect of unilateral sympathectomy and cavity preparation on peptidergic nerves and immune cells in rat dental pulp ». *Experimental Neurology* 169 (1): 182-90.
105. Heithersay, G. S., et R. S. Hirsch. 1993. « Tooth discoloration and resolution following a luxation injury: significance of blood pigment in dentin to laser doppler flowmetry readings ». *Quintessence International* 24 (9): 669-76.
106. Henderson, B., et M. Wilson. 1996. « Cytokine induction by bacteria: beyond lipopolysaccharide ». *Cytokine* 8 (4): 269-82.
107. Henriques, Luiz Carlos Feitosa, Luciana Carla Neves de Brito, Warley Luciano Fonseca Tavares, Leda Quércia Vieira, et Antônio Paulino Ribeiro Sobrinho. 2011. « Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment ». *Journal of Endodontics* 37 (12): 1659-62.

108. Hermansteyne, T. O., K. Markowitz, L. Fan, et M. S. Gold. 2008. « Mechanotransducers in rat pulpal afferents ». *Journal of Dental Research* 87 (9): 834-38.
109. Heyeraas, K. J., et E. Berggreen. 1999. « Interstitial fluid pressure in normal and inflamed pulp ». *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists* 10 (3): 328-36.
110. Heyeraas, K. J., et I. Kvinnsland. 1992. « Tissue pressure and blood flow in pulpal inflammation ». *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslääkäriseuran Toimituksia* 88 (Suppl 1): 393-401.
111. Himel, V. T. 1992. « Diagnostic procedures for evaluating pulpally involved teeth ». *Current Opinion in Dentistry* 2 (juin): 72-77.
112. Horiba, N., Y. Maekawa, Y. Abe, M. Ito, T. Matsumoto, et H. Nakamura. 1991. « Correlations between endotoxin and clinical symptoms or radiolucent areas in infected root canals ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 71 (4): 492-95.
113. Horst, Orapin V, Jeremy A Horst, Ram Samudrala, et Beverly A Dale. 2011. « Caries induced cytokine network in the odontoblast layer of human teeth ». *BMC Immunology* 12 (1): 9.
114. Horz, Hans-Peter, et Georg Conrads. 2007. « Diagnosis and anti-infective therapy of periodontitis ». *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 5 (4): 703-15.
115. Hoshino, E. 1985. « Predominant obligate anaerobes in human carious dentin ». *Journal of Dental Research* 64 (10): 1195-98.
116. Howell, R. M., R. C. Duell, et T. P. Mullaney. 1970. « The determination of pulp vitality by thermographic means using cholesteric liquid crystals. A preliminary study ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 29 (5): 763-68.
117. Huang, George T.-J., Wataru Sonoyama, Yi Liu, He Liu, Songlin Wang, et Songtao Shi. 2008. « The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering ». *Journal of Endodontics* 34 (6): 645-51.
118. Huang, G. T., A. P. Potente, J. W. Kim, N. Chugal, et X. Zhang. 1999. « Increased interleukin-8 expression in inflamed human dental pulps ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 88 (2): 214-20.
119. Iannucci, Joen M., et Laura Jansen. 2006. *Dental radiography: principles and techniques*. Philadelphia: W.B. Saunders.
120. Ichikawa, H., et T. Sugimoto. 2001. « VR1-Immunoreactive primary sensory neurons in the rat trigeminal ganglion ». *Brain Research* 890 (1): 184-88.
121. Ikawa, M., H. Horiuchi, et K. Ikawa. 1994. « Optical characteristics of human extracted teeth and the possible application of photoplethysmography to the human pulp ». *Archives of Oral Biology* 39 (10): 821-27.
122. Ingle Ide John, et Leif K. Bakland, éd. 1994. *Endodontics*. Baltimore: Williams and Wilkins.
123. Ingólfsson, A. E., L. Tronstad, et C. E. Riva. 1994. « Reliability of laser Doppler flowmetry in testing vitality of human teeth ». *Endodontics and Dental Traumatology* 10 (4): 185-87.

124. Ingram, T. A., et D. D. Peters. 1983. « Evaluation of the effects of carbon dioxide used as a pulpal test. Part 2. In vivo effect on canine enamel and pulpal tissues ». *Journal of Endodontics* 9 (7): 296-303.
125. Jafarzadeh, H., et P. V. Abbott. 2010. « Review of pulp sensibility tests. Part II: electric pulp tests and test cavities ». *International Endodontic Journal* 43 (11): 945-58.
126. Jafarzadeh, Hamid, et Paul A. Rosenberg. 2009. « Pulse oximetry: review of a potential aid in endodontic diagnosis ». *Journal of Endodontics* 35 (3): 329-33.
127. Jafarzadeh, Hamid, Christopher I. Udoeye, et Jun-Ichiro Kinoshita. 2008. « The application of tooth temperature measurement in endodontic diagnosis: a review ». *Journal of Endodontics* 34 (12): 1435-40.
128. Janoff, A. 1985. « Elastase in tissue injury ». *Annual Review of Medicine* 36: 207-16.
129. Jantsch, H. H. F., P. Kemppainen, R. Ringler, H. O. Handwerker, et C. Forster. 2005. « Cortical representation of experimental tooth pain in humans ». *Pain* 118 (3): 390-99.
130. Jean A, Kerebel B et Kerebel LM. 1986. « Scanning electron microscope study of the pre-dentin-pulpal border zone in human dentin. » *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1986; 61: 392-398.
131. Jespersen, James J., John Hellstein, Anne Williamson, William T. Johnson, et Fang Qian. 2014. « Evaluation of dental pulp sensibility tests in a clinical setting ». *Journal of Endodontics* 40 (3): 351-54.
132. Jiang, Hong-Wei, Wei Zhang, Bang-Peng Ren, Jin-Feng Zeng, et Jun-Qi Ling. 2006. « Expression of Toll like Receptor 4 in Normal Human Odontoblasts and Dental Pulp Tissue ». *Journal of Endodontics* 32 (8): 747-51.
133. Johnson, R. B., C. F. Streckfus, X. Dai, et M. A. Tucci. 1999. « Protein recovery from several paper types used to collect gingival crevicular fluid ». *Journal of Periodontal Research* 34 (6): 283-89.
134. Johnson, R. H., S. F. Dachi, et J. V. Haley. 1970. « Pulpal hyperemia--a correlation of clinical and histologic data from 706 teeth ». *Journal of the American Dental Association* 81 (1): 108-17.
135. Jones, D. M. 1999. « Effect of the type carrier used on the results of dichlorodifluoromethane application to teeth ». *Journal of Endodontics* 25 (10): 692-94.
136. Jones, Vincent R., Eric M. Rivera, et Richard E. Walton. 2002. « Comparison of carbon dioxide versus refrigerant spray to determine pulpal responsiveness ». *Journal of Endodontics* 28 (7): 531-33.
137. Jontell, M., G. Bergenholtz, A. Scheynius, et W. Ambrose. 1988. « Dendritic cells and macrophages expressing class II antigens in the normal rat incisor pulp ». *Journal of Dental Research* 67 (10): 1263-66.
138. Jontell, M., M. N. Gunraj, et G. Bergenholtz. 1987. « Immunocompetent cells in the normal dental pulp ». *Journal of Dental Research* 66 (6): 1149-53.
139. Jontell, M., T. Okiji, U. Dahlgren, et G. Bergenholtz. 1998. « Immune defense mechanisms of the dental pulp ». *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 9 (2): 179-200.
140. Kamburoğlu, Kivanç, et Candan Semra Paksoy. 2005. « The usefulness of standard endodontic diagnostic tests in establishing pulpal status ». *The Pain Clinic* 17 (2): 157-65.

141. Karapanou, Virginia, Duraisamy Kempuraj, et Theoharis C. Theoharides. 2008. « Interleukin-8 is increased in gingival crevicular fluid from patients with acute pulpitis ». *Journal of Endodontics* 34 (2): 148-51.
142. Karayilmaz, H., et Z. Kirzioğlu. 2011. « Comparison of the reliability of laser Doppler flowmetry, pulse oximetry and electric pulp tester in assessing the pulp vitality of human teeth ». *Journal of Oral Rehabilitation* 38 (5): 340-47.
143. Kells, B. E., J. G. Kennedy, P. A. Biagioni, et P. J. Lamey. 2000. « Computerized infrared thermographic imaging and pulpal blood flow: Part 2. Rewarming of healthy human teeth following a controlled cold stimulus ». *International Endodontic Journal* 33 (5): 448-62.
144. Khabbaz, M. G., P. L. Anastasiadis, et S. N. Sykaras. 2000. « Determination of endotoxins in caries: association with pulpal pain ». *International Endodontic Journal* 33 (2): 132-37.
145. Khabbaz, M. G., P. L. Anastasiadis, et S. N. Sykaras. 2001. « Determination of endotoxins in the vital pulp of human carious teeth: association with pulpal pain ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 91 (5): 587-93.
146. Kim, S., H. H. Lipowsky, S. Usami, et S. Chien. 1984. « Arteriovenous distribution of hemodynamic parameters in the rat dental pulp ». *Microvascular Research* 27 (1): 28-38.
147. Kim, S., M. Liu, K. Markowitz, G. Bilotto, et J. Dörscher-Kim. 1990. « Comparison of pulpal blood flow in dog canine teeth determined by the laser Doppler and the 133xenon washout methods ». *Archives of Oral Biology* 35 (5): 411-13.
148. Kim, Yun Sook, Young Jae Kim, Sang Kyoo Paik, Yi Sul Cho, Tae Geon Kwon, Dong Kuk Ahn, Sung Kyo Kim, Atsushi Yoshida, et Yong Chul Bae. 2009. « Expression of metabotropic glutamate receptor mGluR5 in human dental pulp ». *Journal of Endodontics* 35 (5): 690-94.
149. Kishi, Y., N. Shimozato, et K. Takahashi. 1989. « Vascular architecture of cat pulp using corrosive resin cast under scanning electron, microscopy ». *Journal of Endodontics* 15 (10): 478-83.
150. Klausen, B., M. Helbo, et E. Dabelsteen. 1985. « A differential diagnostic approach to the symptomatology of acute dental pain ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 59 (3): 297-301.
151. Klein, H. 1978. « Pulp responses to an electric pulp stimulator in the developing permanent anterior dentition ». *ASDC Journal of Dentistry for Children* 45 (3): 199-202.
152. Knottnerus, J. A. 1995. « Diagnostic prediction rules: principles, requirements and pitfalls ». *Primary Care* 22 (2): 341-63.
153. Knutsson, G., M. Jontell, et G. Bergenholtz. 1994. « Determination of plasma proteins in dentinal fluid from cavities prepared in healthy young human teeth ». *Archives of Oral Biology* 39 (3): 185-90.
154. Kokkas, A. B., A. Goulas, K. Varsamidis, V. Mirtsou, et D. Tziafas. 2007. « Irreversible but not reversible pulpitis is associated with up-regulation of tumour necrosis factor-alpha gene expression in human pulp ». *International Endodontic Journal* 40 (3): 198-203.
155. Kumar, Sushil, Harshad Ingle, Durbaka Vijaya Raghava Prasad, et Himanshu Kumar. 2013. « Recognition of bacterial infection by innate immune sensors ». *Critical reviews in microbiology* 39 (3): 229-46.

156. Lan, Liu Si, Yang Jian Ping, Wang Li Na, Jiang Miao, Qiu Qiao Cheng, Ma Zhen Ni, Liu Lei, et al. 2010. « Down-regulation of Toll-like receptor 4 gene expression by short interfering RNA attenuates bone cancer pain in a rat model ». *Molecular Pain* 6: 2.
157. Langeland, K. 1981. « Management of the inflamed pulp associated with deep carious lesion ». *Journal of Endodontics* 7:169.
158. Langeland, K. 1987. « Tissue response to dental caries ». *Endodontics and Dental Traumatology* 3 (4): 149-71.
159. Laurichesse. 2000. *Endodontie clinique*. Paris: Cdp.
160. Lee, J. Y., K. Yanpiset, A. Sigurdsson, et W. F. Vann. 2001. « Laser Doppler flowmetry for monitoring traumatized teeth ». *Dental Traumatology* 17 (5): 231-35.
161. Levin, L. G., A. Rudd, A. Bletsa, et H. Reisner. 1999. « Expression of IL-8 by cells of the odontoblast layer in vitro ». *European Journal of Oral Sciences* 107 (2): 131-37.
162. Levin, Linda G., Alan S. Law, G. R. Holland, Paul V. Abbott, et Robert S. Roda. 2009. « Identify and define all diagnostic terms for pulpal health and disease states ». *Journal of Endodontics* 35 (12): 1645-57.
163. Lijmer, J. G., B. W. Mol, S. Heisterkamp, G. J. Bonsel, M. H. Prins, J. H. van der Meulen, et P. M. Bossuyt. 1999. « Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests ». *Journal of the American Medical Association* 282 (11): 1061-66.
164. Lin, Jack, Nicholas Chandler, David Purton, et Brian Monteith. 2007. « Appropriate electrode placement site for electric pulp testing first molar teeth ». *Journal of Endodontics* 33 (11): 1296-98.
165. Lin, J., et N. P. Chandler. 2008. « Electric pulp testing: a review ». *International Endodontic Journal* 41 (5): 365-74.
166. Lindberg, L. G., T. Tamura, et P. A. Oberg. 1991. « Photoplethysmography. Part 1. Comparison with Laser Doppler Flowmetry ». *Medical and Biological Engineering and Computing* 29 (1): 40-47.
167. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. 2001. « The TNF and TNF Receptor Superfamilies ». *Cell*. 104(4):487-501
168. Love, R. M., et H. F. Jenkinson. 2002. « Invasion of dentinal tubules by oral bacteria ». *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 13 (2): 171-83.
169. Lundy, T., et H. R. Stanley. 1969. « Correlation of pulpal histopathology and clinical symptoms in human teeth subjected to experimental irritation ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 27 (2): 187-201.
170. Machtou, Pierre, David Bensoussan, Anna G. Cohen, Aline Hartmann, et Herbert B. Schilder. 1993. *Endodontie*. Paris: CdP.
171. MacMicking, John D. 2009. « Recognizing macrophage activation and host defense ». *Cell Host and Microbe* 5 (5): 405-7.
172. Maita E, Tao L, Simpson M, Pashley DH (1990). «Dentinal fluid dynamics, *in vivo*. » (abstract). *Journal of Dental Research* 69:356.

173. Mäntylä, Päivi, Mathias Stenman, Denis F. Kinane, Sari Tikanoja, Hanne Luoto, Tuula Salo, et Timo Sorsa. 2003. « Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis ». *Journal of Periodontal Research* 38 (4): 436-39.
174. Markert, Udo R. 2003. « Local immunotherapy in allergy: prospects for the future ». *Chemical Immunology and Allergy* 82: 127-35.
175. Massey, W. L., D. M. Romberg, N. Hunter, et W. R. Hume. 1993. « The association of carious dentin microflora with tissue changes in human pulpitis ». *Oral Microbiology and Immunology* 8 (1): 30-35.
176. Matsuguchi, Tetsuya, Akimitsu Takagi, Takeshi Matsuzaki, Masato Nagaoka, Kimika Ishikawa, Teruo Yokokura, et Yasunobu Yoshikai. 2003. « Lipoteichoic acids from lactobacillus strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2 ». *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 10 (2): 259-66.
177. Matthews, B., et N. Vongsavan. 1993. « Advantages and limitations of laser doppler flow meters ». *International Endodontic Journal* 26 (1): 9-10.
178. Mazzoni, A., L. Tjäderhane, V. Checchi, R. Di Lenarda, T. Salo, F. R. Tay, D. H. Pashley, et L. Breschi. 2015. « Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability ». *Journal of Dental Research* 94 (2): 241-51.
179. McClanahan SB, Turner DW, Kaminski EJ, Osetek EM, Heuer MA (1991). « Natural modifiers of the inflammatory process in the human dental pulp ». *Journal of Endodontics* 17:589-593.
180. McLachlan, Julia L., Alastair J. Sloan, Anthony J. Smith, Gabriel Landini, et Paul R. Cooper. 2004. « S100 and cytokine expression in caries ». *Infection and Immunity* 72 (7): 4102-8.
181. Messer HH, Chen RS. 1984. « The duration of effectiveness of root canal medicaments ». *Journal of Endodontics* 10: 240.
182. Mejäre, I. A., S. Axelsson, T. Davidson, F. Frisk, M. Hakeberg, T. Kvist, A. Norlund, et al. 2012. « Diagnosis of the condition of the dental pulp: a systematic review ». *International Endodontic Journal* 45 (7): 597-613.
183. Mente, Johannes, Jelena Petrovic, Holger Gehrig, Sarah Rampf, Annemarie Michel, Alexander Schürz, Thorsten Pfefferle, Daniel Saure, et Ralf Erber. 2016. « A prospective clinical pilot study on the level of matrix metalloproteinase-9 in dental pulpal blood as a marker for the state of inflammation in the pulp tissue ». *Journal of Endodontics* 42 (2): 190-97.
184. Mesaros, S. V., et M. Trope. 1997. « Revascularization of traumatized teeth assessed by laser Doppler flowmetry: case report ». *Endodontics and Dental Traumatology* 13 (1): 24-30.
185. Michaelson, P. L., et G. R. Holland. 2002. « Is pulpitis painful? ». *International Endodontic Journal* 35 (10): 829-32.
186. Miller, Stuart O., James D. Johnson, John D. Allemang, et James M. Strother. 2004. « Cold testing through full-coverage restorations ». *Journal of Endodontics* 30 (10): 695-700.
187. Mitsiadis, T. A., et C. Rahiotis. 2004. « Parallels between tooth development and repair: conserved molecular mechanisms following carious and dental injury ». *Journal of Dental Research* 83 (12): 896-902.

188. Miura, Masako, Stan Gronthos, Mingrui Zhao, Bai Lu, Larry W. Fisher, Pamela Gehron Robey, et Songtao Shi. 2003. « SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (10): 5807-12.
189. Miwa, Zenzo, Motohide Ikawa, Hideyo Iijima, Makoto Saito, et Yuzo Takagi. 2002. « Pulpal blood flow in vital and nonvital young permanent teeth measured by transmitted-light photoplethysmography: A Pilot Study ». *Pediatric Dentistry* 24 (6): 594-98.
190. Morand, M. A., H. Schilder, J. Blondin, P. J. Stone, et C. Franzblau. 1981. « Collagenolytic and elastinolytic activities from diseased human dental pulps ». *Journal of Endodontics* 7 (4): 156-60.
191. Mosser, David M., et Xia Zhang. 2008. « Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine ». *Immunological Reviews* 226 (12): 205-18.
192. Mumford, J. M., et A. V. Newton. 1969a. « Transduction of hydrostatic pressure to electric potential in human dentin ». *Journal of Dental Research* 48 (2): 226-29.
193. Mumford, J. M., et A. V. Newton. 1969b. « Zone of excitation when electrically stimulating human teeth ». *Archives of Oral Biology* 14 (12): 1383-88.
194. Musselwhite, J. M., B. Klitzman, W. Maixner, et E. J. Burkes. 1997. « Laser Doppler flowmetry: a clinical test of pulpal vitality ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 84 (4): 411-19.
195. Myers, J. W. 1998. « Demonstration of a possible source of error with an electric pulp tester ». *Journal of Endodontics* 24 (3): 199-200.
196. Nair, P. N. 1997. « Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response ». *Periodontology 2000* 13 (2): 121-48.
197. Nakanishi, T., T. Matsuo, et S. Ebisu. 1995. « Quantitative analysis of immunoglobulins and inflammatory factors in human pulpal blood from exposed pulps ». *Journal of Endodontics* 21 (3): 131-36.
198. Nanci A, A.R Ten Cate. 2007. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
199. Närhi, M. V. 1985. « The characteristics of intradental sensory units and their responses to stimulation ». *Journal of Dental Research* 64 (Spec No) (4): 564-71.
200. Närhi, M., A. Virtanen, J. Kuhta, et T. Huopaniemi. 1979. « Electrical stimulation of teeth with a pulp tester in the cat ». *Scandinavian Journal of Dental Research* 87 (1): 32-38.
201. Newton, Carl W., Michael M. Hoen, Harold E. Goodis, Bradford R. Johnson, et Scott B. McClanahan. 2009. « Identify and determine the metrics, hierarchy, and predictive value of all the parameters and/or methods used during endodontic diagnosis ». *Journal of Endodontics* 35 (12): 1635-44.
202. Nishimoto, N. 2010. « Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 87 (4): 483-87.
203. Noblett, W. C., L. R. Wilcox, F. Scamman, W. T. Johnson, et A. Diaz-Arnold. 1996. « Detection of pulpal circulation in vitro by pulse oximetry ». *Journal of Endodontics* 22 (1): 1-5.

204. Nusstein, John M., et Mike Beck. 2003. « Comparison of preoperative pain and medication use in emergency patients presenting with irreversible pulpitis or teeth with necrotic pulps ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 96 (2): 207-14.
205. Ohshima, H., O. Sato, I. Kawahara, T. Maeda, et Y. Takano. 1995. « Responses of immunocompetent cells to cavity preparation in rat molars: an immunohistochemical study using OX6-monoclonal antibody ». *Connective Tissue Research* 32 (1-4): 303-11.
206. Okiji, T., N. Kawashima, T. Kosaka, A. Matsumoto, C. Kobayashi, et H. Suda. 1992. « An Immunohistochemical study of the distribution of immunocompetent cells, especially macrophages and Ia antigen-expressing cells of heterogeneous populations, in normal rat molar pulp ». *Journal of Dental Research* 71 (5): 1196-1202.
297. Okiji, T., I. Morita, H. Suda, et S. Murota. 1992. « Pathophysiological roles of arachidonic acid metabolites in rat dental pulp ». *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslääkäriseuran Toimituksia* 88 (Suppl 1): 433-38.
208. Olgart, L. 1996. « Neural control of pulpal blood flow ». *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 7 (2): 159-71.
209. Olgart, L., B. Gazelius, et U. Lindh-Strömberg. 1988. « Laser doppler flowmetry in assessing vitality in luxated permanent teeth ». *International Endodontic Journal* 21 (5): 300-306.
210. Onyekwelu, Obinna, Maisa Seppala, Maria Zoupa, et Martyn T. Cobourne. 2007. « Tooth development: 2. Regenerating teeth in the laboratory ». *Dental Update* 34 (1): 20-22, 25-26, 29.
211. Oswald, R. J., et M. R. Byers. 1993. « The injury response of pulpal NPY-IR sympathetic fibers differs from that of sensory afferent fibers ». *Neuroscience Letters* 164 (1-2): 190-94.
212. Özçelik, B., T. Kuraner, B. Kendir, et E. Aşan. 2000. « Histopathological evaluation of the dental pulps in crown-fractured teeth ». *Journal of Endodontics* 26 (5): 271-73.
213. Peters, D. D., J. C. Baumgartner, et L. Lorton. 1994. « Adult pulpal diagnosis. I. Evaluation of the positive and negative responses to cold and electrical pulp tests ». *Journal of Endodontics* 20 (10): 506-11.
214. Petersson, K., C. Söderström, M. Kiani-Anaraki, et G. Lévy. 1999. « Evaluation of the ability of thermal and electrical tests to register pulp vitality ». *Endodontics and Dental Traumatology* 15 (3): 127-31.
215. Pezelj-Ribaric, Sonja, Ivica Anic, Ivana Brekalo, Ivana Miletic, Milena Hasan, et Marica Simunovic-Soskic. 2002. « Detection of tumor necrosis factor alpha in normal and inflamed human dental pulps ». *Archives of Medical Research* 33 (5): 48-84.
216. Piette, Etienne, et Michel Goldberg. 2001. *La dent normale et pathologique*. Bruxelles: De Boeck Supérieur.
217. Pitt Ford, Thomas R., et Shanon Patel. 2004. « Technical equipment for assessment of dental pulp status ». *Endodontic Topics* 7 (1): 2-13.
218. Pogrel, M. A., C. K. Yen, et R. C. Taylor. 1989. « Studies in tooth crown temperature gradients with the use of infrared thermography ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 67 (5): 583-87.

219. Poltorak, A., X. He, I. Smirnova, M. Y. Liu, C. Van Huffel, X. Du, D. Birdwell, et al. 1998. « Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene ». *Science (New York)* 282 (5396): 2085-88.
220. Prader, F. 1949. « das lokale blutbild bei pulpitischer ersteröffnung ». *Schweizerische Monatsschrift für Zahnheilkunde* 59 (1): 6-11.
221. Radhakrishnan, Sangeeth, A. K. Munshi, et Amitha M. Hegde. 2002. « Pulse oximetry: a diagnostic instrument in pulpal vitality testing ». *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 26 (2): 141-45.
222. Rauschenberger, C. R., J. C. Bailey, et C. J. Cootauco. 1997. « Detection of human IL-2 in normal and inflamed dental pulps ». *Journal of Endodontics* 23 (6): 366-70.
223. Rauschenberger, C. R., S. B. McClanahan, E. D. Pederson, D. W. Turner, et E. J. Kaminski. 1994. « Comparison of human polymorphonuclear neutrophil elastase, polymorphonuclear neutrophil cathepsin-G, and alpha 2-macroglobulin levels in healthy and inflamed dental pulps ». *Journal of Endodontics* 20 (11): 546-50.
224. Reeves, R., et H. R. Stanley. 1966. « The relationship of bacterial penetration and pulpal pathosis in carious teeth ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 22 (1): 59-65.
225. Remick, Daniel G. 2005. « Interleukin-8 ». *Critical Care Medicine* 33 (12 Suppl): S466-67.
226. Ren, Ke, et Richard Torres. 2009. « Role of interleukin-1beta during pain and inflammation ». *Brain Research Reviews* 60 (1): 57-64.
227. Renard, E., A. Gaudin, G. Bienvenu, J. Amiaud, J. C. Farges, M. C. Cuturi, A. Moreau, et B. Alliot-Licht. 2015. « Immune cells and molecular networks in experimentally induced pulpitis ». *Journal of Dental Research* 95(2): 196-205.
228. Rickoff, B., H. Trowbridge, J. Baker, Z. Fuss, et I. B. Bender. 1988. « Effects of thermal vitality tests on human dental pulp ». *Journal of Endodontics* 14 (10): 482-85.
229. Ricucci, Domenico, Simona Loghin, et José F. Siqueira. 2014. « Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses ». *Journal of Endodontics* 40 (12): 1932-39.
230. Rodd, Helen D., et Fiona M. Boissonade. 2005. « Vascular status in human primary and permanent teeth in health and disease ». *European Journal of Oral Sciences* 113 (2): 128-34.
231. Roeykens, Herman, Georges Van Maele, Luc Martens, et Roeland De Moor. 2002. « A two-probe laser Doppler flowmetry assessment as an exclusive diagnostic device in a long-term follow-up of traumatised teeth: a case report ». *Dental Traumatology* 18 (2): 86-91.
232. Rost, A., et E. G. Schenck. 1978. « The effect of tramadol and other analgesics on the pain threshold in human dental pulp (author's transl) ». *Arzneimittel-Forschung* 28 (1a): 181-83.
233. Rowe, A. H., et T. R. Pitt Ford. 1990. « The assessment of pulpal vitality ». *International Endodontic Journal* 23 (2): 77-83.
234. Roy, Elisabeth, Brigitte Alliot-Licht, Sylvie Dajejan-Trutaud, Christine Fraysse, Alain Jean, et Valerie Armengol. 2008. « Evaluation of the ability of laser Doppler flowmetry for the assessment of pulp vitality in general dental practice ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 106 (4): 615-20.

235. Rutjes, Anne W. S., Johannes B. Reitsma, Marcello Di Nisio, Nynke Smidt, Jeroen C. van Rijn, et Patrick M. M. Bossuyt. 2006. « Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies ». *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 174 (4): 469-76.
236. Rutjes, Anne W. S., Johannes B. Reitsma, Jan P. Vandenbroucke, Afina S. Glas, et Patrick M. M. Bossuyt. 2005. « Case-control and two-gate designs in diagnostic accuracy studies ». *Clinical Chemistry* 51 (8): 1335-41.
237. Safavi, K. E., et E. F. Rossomando. 1991. « Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis ». *Journal of Endodontics* 17 (1): 12-14.
238. Samraj, R. V., Indira, R., Srinivasan, M. R., & Kumar, A. (2003). « Recent advances in pulp vitality testing ». *Endodontology* 15(1), 14-19.
239. Scheller, Jürgen, Athena Chalaris, Dirk Schmidt-Arras, et Stefan Rose-John. 2011. « The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 ». *Biochimica Et Biophysica Acta* 1813 (5): 878-88.
240. Schmitt, J. M., R. L. Webber, et E. C. Walker. 1991. « Optical determination of dental pulp vitality ». *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 38 (4): 346-52.
241. Seltzer, S., I. B. Bender, et M. Ziontz. 1963. « The dynamics of pulp inflammation: correlations between diagnostic data and actual histologic findings in the pulp ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 16 (août): 969-77.
242. Seltzer, S., et P. A. Farber. 1994. « Microbiologic factors in endodontology ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 78 (5): 634-45.
243. Shin SJ, Lee JI, Baek SH, Lim SS. 2002. « Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions ». *Journal of Endodontics* 28: 313–315.
244. Shin, Su-Jung, Woocheol Lee, Jae-II Lee, Seung-Ho Baek, Kee-Yeon Kum, Won-Jun Shon, et Kwang-Shik Bae. 2011. « Matrix metalloproteinase-8 and substance P levels in gingival crevicular fluid during endodontic treatment of painful, nonvital teeth ». *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 112 (4): 548-54.
245. Silva, Alessandra Cecília Oliveira, Miriam Rubio Faria, Alexandra Fontes, Marcia Sampaio Campos, et Bruno Neves Cavalcanti. 2009. « Interleukin-1 beta and interleukin-8 in healthy and inflamed dental pulps ». *Journal of Applied Oral Science* 17 (5): 527-32.
246. Simon Stéphane, Paul Cooper, Philip Lumley, Ariane Berdal, Phillip Tomson, Anthony J Smith. 2009. « Understanding pulp biology for routine clinical practice ». *Endodontic practice today* 3 (3): 171-184.
247. Simon S, Machtou P et Pertot W. 2015. *Endodontie*, chapitre 2: Physiologie de la pulpe saine. Collection JPIO. Rueil-Malmaison: CdP.
248. Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, Birchall JP, Pearson JP. 2002. « Role of the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion ». *European cytokine Network* 13(2):161-72.
249. Sonoyama, Wataru, Yi Liu, Takayoshi Yamaza, Rocky S. Tuan, Songlin Wang, Songtao Shi, et George T.-J. Huang. 2008. « Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study ». *Journal of Endodontics* 34 (2): 166-71.

250. Sorsa, T., M. Hernández, J. Leppilähti, S. Munjal, L. Netuschil, et P. Mäntylä. 2010. « Detection of gingival crevicular fluid MMP-8 levels with different laboratory and chair-side methods ». *Oral Diseases* 16 (1): 39-45.
251. Stanley, H. R., J. C. Pereira, E. Spiegel, C. Broom, et M. Schultz. 1983. « The detection and prevalence of reactive and physiologic sclerotic dentin, reparative dentin and dead tracts beneath various types of dental lesions according to tooth surface and age ». *Journal of Oral Pathology* 12 (4): 257-89.
252. Strobl, Heinrich, Markus Haas, Burghard Norer, Stefan Gerhard, et Rüdiger Emshoff. 2004. « Evaluation of pulpal blood flow after tooth splinting of luxated permanent maxillary incisors ». *Dental Traumatology* 20 (1): 36-41.
253. Sulkala, M., M. Larmas, T. Sorsa, T. Salo, et L. Tjäderhane. 2002. « The localization of matrix metalloproteinase-20 (MMP-20, enamelysin) in mature human teeth ». *Journal of Dental Research* 81 (9): 603-7.
254. Szelényi, J., et E. S. Vizi. 2007. « The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1113 (oct): 311-24.
255. Taba, Mario, Janet Kinney, Amy S. Kim, et William V. Giannobile. 2005. « Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases ». *Dental Clinics of North America* 49 (3): 551-71.
256. Teitler, D., D. Tzadik, E. Eidelman, null Odont, et A. Chosack. 1972. « A clinical evaluation of vitality tests in anterior teeth following fracture of enamel and dentin ». *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 34 (4): 649-52.
257. Telles, P. D. S., C. T. Hanks, M. a. a. M. Machado, et J. E. Nör. 2003. « Lipoteichoic acid up-regulates VEGF expression in macrophages and pulp cells ». *Journal of Dental Research* 82 (6): 466-70.
258. Tjäderhane, L., H. Larjava, T. Sorsa, V. J. Uitto, M. Larmas, et T. Salo. 1998. « The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions ». *Journal of Dental Research* 77 (8): 1622-29.
259. Tønder, K. J., et I. Kvinnsland. 1983. « Micropuncture measurements of interstitial fluid pressure in normal and inflamed dental pulp in cats ». *Journal of Endodontics* 9 (3): 105-9.
260. Torabinejad Mahmoud, et Richard E. Walton. 2008. *Endodontics: Principles and Practice*. 4^e éd. St. Louis: Saunders.
261. Tronstad, Leif. 1993. *Endodontie clinique*. Traduit par Pierre Laudenbach. Paris: Flammarion Médecine-Sciences.
262. Tsai, Chung-Hung, Yi-Juai Chen, Fu-Mei Huang, Ying-Fang Su, et Yu-Chao Chang. 2005. « The upregulation of matrix metalloproteinase-9 in inflamed human dental pulps ». *Journal of Endodontics* 31 (12): 860-62.
263. Tyldesley, W. R., et J. M. Mumford. 1970. « Dental pain and the histological condition of the pulp ». *The Dental Practitioner and Dental Record* 20 (10): 333-36.
264. Tziafas, D., A. J. Smith, et H. Lesot. 2000. « Designing new treatment strategies in vital pulp therapy ». *Journal of Dentistry* 28 (2): 77-92.

265. Uddman, R., T. Grunditz, et F. Sundler. 1984. « Neuropeptide Y: occurrence and distribution in dental pulps ». *Acta Odontologica Scandinavica* 42 (6): 361-65.
266. Vaghela, DakshitaJoy, et AshishAmit Sinha. 2011. « Pulse oximetry and laser Doppler flowmetry for diagnosis of pulpal vitality ». *Journal of Interdisciplinary Dentistry* 1 (1): 14.
267. Van Houte, J. 1994. « Role of micro-organisms in caries etiology ». *Journal of Dental Research* 73 (3): 672-81.
268. Vayssettes-Courchay, Christine, Françoise Bouysset, et Tony J. Verbeuren. 2005. « Sympathetic activation and tachycardia in lipopolysaccharide treated rats are temporally correlated and unrelated to the baroreflex ». *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 120 (1-2): 35-45.
269. Wadachi, R., et K. M. Hargreaves. 2006. « Trigeminal nociceptors express TLR-4 and CD14: a mechanism for pain due to infection ». *Journal of Dental Research* 85 (1): 49-53.
270. Wahlgren, J., T. Salo, O. Teronen, H. Luoto, T. Sorsa, et L. Tjäderhane. 2002. « Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in pulpal and periapical inflammation and periapical root-canal exudates ». *International Endodontic Journal* 35 (11): 897-904.
271. Wang, P. L., S. Shirasu, M. Daito, et K. Ohura. 2001. « Streptococcus mutans lipoteichoic acid-induced apoptosis in cultured dental pulp cells from human deciduous teeth ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 281 (4): 957-61.
272. Weine, Franklin S. 2004. *Endodontic therapy*. Baltimore: Mosby.
273. Weisleder, Rebeca, Shizuko Yamauchi, Daniel J. Caplan, Martin Trope, et Fabricio B. Teixeira. 2009. « The validity of pulp testing: a clinical study ». *Journal of the American Dental Association* 140 (8): 1013-17.
274. Woolf, C. J. 1983. « Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity ». *Nature* 306 (5944): 686-88.
275. Yu, C., et P. V. Abbott. 2007. « An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury ». *Australian Dental Journal* 52 (1 Suppl): S4-16.
276. Yu, Jinhua, Zhihong Deng, Junnan Shi, Huihong Zhai, Xin Nie, Heng Zhuang, Yucheng Li, et Yan Jin. 2006. « Differentiation of dental pulp stem cells into regular-shaped dentin-pulp complex induced by tooth germ cell conditioned medium ». *Tissue Engineering* 12 (11): 3097-3105.
277. Zehnder, Matthias, Nicolas Delaleu, Yunling Du, et Matthias Bickel. 2003. « Cytokine gene expression - Part of host defence in pulpitis ». *Cytokine* 22 (3-4): 84-88.
278. Zehnder, Matthias, Dan-Krister Rechenberg, Nagihan Bostanci, Filiz Sisman, et Thomas Attin. 2014. « Comparison of vehicles to collect dentinal fluid for molecular analysis ». *Journal of Dentistry* 42 (8): 1027-32.
279. Zehnder, Matthias, Florian J. Wegehaupt, et Thomas Attin. 2011. « A first study on the usefulness of matrix metalloproteinase 9 from dentinal fluid to indicate pulp inflammation ». *Journal of Endodontics* 37 (1): 17-20.

FERRAND (Lucie). – Le diagnostic pulpaire : limites et perspectives.
-15 f. ; 12 tabl. ; 279 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2016)

RESUME

La clé du succès en odontologie conservatrice et en endodontie repose sur le diagnostic pulpaire. Une multitude de thérapeutiques découle de la détermination de l'état pulpaire. Il est donc crucial de poser le diagnostic le plus précis et le plus fiable pour être en mesure de décider si la pulpe est conservable ou non.

En pratique clinique quotidienne, il est d'usage de compléter l'examen clinique par des tests de sensibilité, évaluant la réponse nerveuse de la pulpe. Ces tests présentent de nombreuses limites. Ils dépendent notamment de la réponse à un stimulus perçu par le patient et de l'interprétation de cette réponse par le chirurgien-dentiste.

Ainsi, depuis un certain nombre d'années, la recherche s'intéresse aux perspectives de diagnostic pulpaire, notamment avec l'exploration de la vascularisation pulpaire et le diagnostic moléculaire.

Le but de ce travail sera donc de décrire et d'évaluer la précision des tests à la disposition du chirurgien-dentiste et d'explorer les nouvelles alternatives de diagnostic pulpaire.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Odontologie conservatrice - Endodontie

MOTS CLES MESH

Test pulpaire / Dental pulp test

Sensibilité et spécificité / sensitivity and specificity

Fluxmétrie laser Doppler / Laser-doppler flowmetry

Oxymétrie / oxymetry

Techniques de diagnostic moléculaire / Molecular diagnostic technique

JURY

Président : Professeur Pérez F.

Assesseur : Professeur Licht B.

Directeurs : Docteur Gaudin A. et Docteur Renard E.

Assesseur : Docteur Bouchet X.

ADRESSE DE L'AUTEUR

2 rue Andrée Chédid – 44100 Nantes

lucieferrand@orange.fr