

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2018

N° 3512

**Les réactions pulpaires induites par la mise
en place de MTA et de BiodentineTM**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Lucien BUREAU

Né le 6 septembre 1992

Le 12/12/2018 devant le jury ci-dessous :

Président : Madame le Professeur Fabienne PEREZ

Assesseur : Monsieur le Docteur Alexis GAUDIN

Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Xavier BOUCHET

UNIVERSITE DE NANTES	
Président	Pr LABOUX Olivier
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Pr GIUMELLI Bernard
Assesseurs	Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Monsieur LESCLOUS Philippe Monsieur BADRAN Zahi	Madame ALLIOT-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 (Praticien Hospitalier) Madame LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier)	Madame HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel) Madame RICHARD Catherine (Praticien Attaché)
Maîtres de Conférences des Universités 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 Madame BLERY Pauline Monsieur BODIC François Madame CLOITRE Alexandra 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 Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur NIVET Marc-Henri Madame RENARD Emmanuelle Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Monsieur ABBAS Amine Monsieur AUBEUX Davy Madame BARON Charlotte Madame BEAURAIN-ASQUIER Mathilde Madame BERNARD Cécile Monsieur BOUCHET Xavier Madame BRAY Estelle Madame LE LAUSQUE Julie Madame LEMOINE Sarah Monsieur LOCHON Damien Madame MERCUSOT Marie-Caroline Monsieur NEMIROVSKY Hervé Monsieur OUVARD Pierre Monsieur RETHORE Gildas Monsieur SARKISSIAN Louis-Emmanuel Madame WOJTIUK Fabienne
Maître de Conférences	
Madame VINATIER Claire	
Enseignants Associés	
Madame LOLAH Aoula (Assistant associé)	Madame MERAMETDJIAN Laure (MC Associé) Monsieur GUIHARD Pierre (Professeur Associé)

Mise à jour le 01/09/2018

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 – 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 reconnaissant pour l'enseignement que vous nous avez dispensés,

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

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Xavier BOUCHET

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires.

Département d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie.

NANTES

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de diriger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre dynamisme et votre réactivité,

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

Au membre du jury,

Monsieur le Docteur Alexis GAUDIN

Maître de Conférences des Universités.

Praticien hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires.

Docteur de l'Université de Nantes.

Ancienne interne des hôpitaux de Toulouse.

Département d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie.

NANTES

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

Pour vos enseignements et votre disponibilité,

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

Au membre du jury,

Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Maître de Conférences des Universités.

Praticien hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires.

Docteur de l'Université de Nantes.

Chef du département de Pédodontie.

NANTES

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

Pour votre sympathie et votre investissement,

Veillez trouver ici mes plus sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
I- GENERALITES	13
1) Le complexe pulpo-dentinaire.....	13
a. La pulpe	13
i. La pulpe centrale	13
(a) Composition	13
(b) Rôles	14
ii. La pulpe périphérique.....	15
(a) Composition	15
(b) Rôles	16
b. La dentine	16
i. Composition.....	16
ii. Rôles.....	16
iii. Types de dentine.....	17
c. La dentinogenèse	17
d. Mécanismes de défense pulpo-dentinaire.....	18
i. La dentine réactionnelle	19
ii. La dentine de réparation	19
iii. La réponse inflammatoire.....	21
2) MTA	22
a. Composition	23
b. Réaction de prise.....	23
c. Présentation	23
d. Indications	24
e. Propriétés physicochimiques	24
i. Temps de prise.....	24
ii. pH.....	24
iii. Radio-opacité.....	25
iv. Résistance aux forces de compression	25
v. Résistance à l'arrachement (push out).....	25

vi.	Résistance à la flexion.....	25
vii.	Solubilité	26
viii.	Porosité et densité.....	26
ix.	Microdureté.....	26
x.	Dyschromie	26
xi.	Adaptation marginale	27
xii.	Fuites bactériennes comme matériau d’obturation coronaire	27
3)	BIODENTINE™	28
a.	Composition	28
b.	Réaction de prise.....	28
d.	Indications	29
e.	Propriétés physicochimiques	30
i.	Temps de prise.....	30
ii.	Densité et porosité	30
iii.	Résistance aux forces de compression	30
iv.	Résistance aux forces de flexion.....	30
v.	Radio-opacité.....	30
vi.	Microdureté.....	30
vii.	Solubilité	31
viii.	Dyschromie	31
ix.	Adaptation marginale	31
x.	pH.....	31
II-	REPONSES PULPAIRES SUITE A LA MISE EN PLACE DE MTA ET DE BIODENTINE™.....	32
1)	Introduction.....	32
2)	Biocompatibilité	34
a.	Cytotoxicité/viabilité cellulaire.....	34
i.	Test MTT	34
ii.	Cytométrie en flux	35
iii.	Test bleu Alamar	36

b.	Génotoxicité	36
i.	Test de précipitation d'ADN.....	36
ii.	Test des comètes	37
iii.	Immunofluorescence H2AX	37
3)	Réparation pulpaire.....	37
a.	Réponse inflammatoire	37
i.	Ce que l'on sait.....	38
ii.	Ce que l'on observe	39
iii.	Ce que l'on en déduit.....	39
b.	Recrutement de cellules souches.....	40
i.	Migration	40
(a)	Le test de cicatrisation (ou wound-healing assay)	40
(b)	Le test de migration Transwell	41
ii.	Prolifération	42
iii.	Différenciation	42
c.	Adhésion.....	44
4)	Angiogenèse	45
a.	Définition.....	45
b.	Apport des silicates de calcium	45
5)	Minéralisation d'une matrice extracellulaire	46
a.	Expression de gènes ostéogéniques par qRT-PCR.....	46
b.	Activité de la phosphatase alcaline	47
c.	Présence de dépôts minéralisés.....	47
d.	Composition de la couche minéralisée	49
6)	Coiffage direct <i>versus</i> indirect.....	50
a.	Angiogenèse	51
b.	Cytotoxicité.....	51
c.	Prolifération.....	52
d.	Différenciation.....	52
e.	Minéralisation	53

7) Pulpotomie partielle.....	53
III- ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE	56
1) Sélection des articles.....	56
a. Pré-sélections des études.....	56
b. Lecture des articles.....	58
2) Analyse de la littérature	58
a. Analyse de la revue de synthèse	62
b. Analyse des articles thérapeutiques	63
c. Analyse des études <i>in vitro</i>	64
3) Discussion.....	67
CONCLUSION	68
BIBLIOGRAPHIE.....	69
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	81

INTRODUCTION

La synthèse de la dentine lors de l'édification de la dent, puis tout au long de la vie, n'est pas le seul rôle de la pulpe dentaire. Le réseau nerveux qui la parcourt lui confère une fonction neurosensorielle. Son système vasculaire, quant à lui, lui impose la nutrition de l'ensemble de l'organe dentaire. Mais sa mission la plus importante, en cas d'agression, reste sa fonction réparatrice par la synthèse d'une nouvelle dentine protégeant et préservant la pulpe centrale (1).

C'est pourquoi, l'élargissement des indications et des moyens de préservation pulpaire est constamment recherché. Le but étant de trouver une alternative à la pulpectomie qui entraîne la perte de ses fonctions principales et augmente considérablement la fragilité de la dent (2). Le coiffage pulpaire se présente comme l'alternative au traitement endo-canalair. Cette technique consiste à « recouvrir les tissus dentino-pulpaire par un biomatériau placé au contact d'une plaie pulpaire (coiffage direct) ou de la dentine (coiffage indirect) afin d'obtenir la cicatrisation dentino-pulpaire et/ou l'oblitération de la pulpe exposée par un pont dentinaire néoformé », selon le Collège National des Enseignants en Odontologie Conservatrice (2011).

Pendant de nombreuses années, l'hydroxyde de calcium a fait figure de référence comme matériau de coiffage pulpaire. Grâce à l'étude plus approfondie du complexe pulpo-dentinaire et à une meilleure compréhension de ses processus physiopathologiques, de nouveaux biomatériaux ont fait leur apparition (3).

Tout d'abord le Minéral Trioxide Aggregate (MTA), premier silicate de calcium introduit sur le marché en 1998. C'est un dérivé du ciment de Portland utilisé jusqu'alors dans les travaux publics (4).

Par la suite, de nouveaux matériaux à base de silicate de calcium sont apparus, notamment la Biodentine™, produit français commercialisé par Septodont depuis 2010. Le fabricant le présente comme un substitut dentinaire bioactif aux multiples indications dont l'intérêt majeur est la préservation de la vitalité pulpaire (5).

L'objectif de ce travail est d'étudier les réactions au sein de la pulpe dentaire suite à la mise en place de MTA ou de Biodentine™. Pour ce faire, un rappel sur le complexe dentino-pulpaire ainsi que sur le MTA et la Biodentine™ sera développé dans une première partie. Dans un second temps, les réactions pulpaire que ce soit au niveau cellulaire, inflammatoire ou de la minéralisation seront abordées plus en détails. Une analyse de la littérature sera présentée dans une troisième et dernière partie.

I- GENERALITES

1) Le complexe pulpo-dentinaire

Le complexe pulpo-dentinaire est situé au cœur de la dent. Il est recouvert d'émail dans sa partie coronaire et de cément au niveau radiculaire. Il est composé de 2 grandes parties : la dentine et la pulpe.

a. La pulpe

La pulpe peut être, au niveau histologique, séparée en 2 régions : la première périphérique dite « dentinogénétique », et la seconde centrale, appelée « pulpe centrale ».

i. La pulpe centrale

C'est un tissu conjonctif lâche spécialisé.

(a) Composition (1)

- Matrice extracellulaire : Elle est composée de collagènes (essentiellement des collagènes fibrillaires de type I et III et de type V et VI en moindre quantité), de glycosaminoglycanes, de glycoprotéines (fibronectine), d'élastine, de métalloprotéases matricielles et de lipides.
- Fibroblastes : Cellules majoritaires dans la pulpe centrale ayant pour activité principale la synthèse et le remaniement de la matrice extracellulaire.
D'aspect généralement fusiforme, ils sont reliés entre eux par des jonctions communicantes et des desmosomes. On différencie les fibroblastes présents dans la pulpe jeune, avec une activité de synthèse importante, des fibrocytes, plutôt présent dans les pulpes plus âgées et dont l'activité synthétique est réduite.
- Cellules mésenchymateuses indifférenciées : Polyédriques avec un volume important, elles sont les précurseurs des cellules différenciées, notamment des fibroblastes et des odontoblastes.
Elles sont principalement localisées au centre de la pulpe et dans la zone sous odontoblastique à proximité des vaisseaux sanguins.

- Cellules immunocompétentes : On distingue trois types cellulaires principaux :
 - Les cellules dendritiques, responsables de l'immunosurveillance, vont permettre la capture des antigènes protéiques étrangers et leur présentation aux lymphocytes T.
 - Les lymphocytes T vont activer les macrophages.
 - Les macrophages sont responsables de la défense immunitaire locale et éliminent les bactéries.
- Vaisseaux sanguins : La vascularisation pulpaire se fait par une seule artère pénétrant le foramen apical. Cette artère se divise en artérioles au niveau de la pulpe radiculaire pour se ramifier en capillaires dans la zone coronaire.
- Fibres nerveuses : L'innervation pulpaire provient principalement du nerf trijumeau. La pulpe est richement innervée. Les nerfs pénètrent dans la pulpe par le foramen apical en suivant le trajet des vaisseaux avec lesquels ils constituent un véritable pédicule vasculo-nerveux. Ils se ramifient ensuite dans la chambre pulpaire pour terminer dans la couche acellulaire de Weil.
- Réseau lymphatique : Draine le fluide pulpaire en excès en direction des canaux lymphatiques. Il se déverse dans les ganglions sous-maxillaires et sous-mentaux.

(b) Rôles (6)

La pulpe mature a pour principales fonctions :

- Fonction nutritive : Le système vasculaire pulpaire permet l'apport de précurseurs aux odontoblastes pour qu'ils puissent en synthétiser et ainsi procéder à l'apposition dentinaire.
- Fonction neurosensorielle : Grâce à une riche innervation pulpaire, toutes les agressions du tissu dentinaire (carie, abrasion) se traduisent par la transmission d'une information douloureuse au cerveau.
- Fonction réparatrice : La mise en place et l'élaboration de dentine réactionnelle ou de réparation lors d'agressions dentinaires sont assumées par la pulpe.

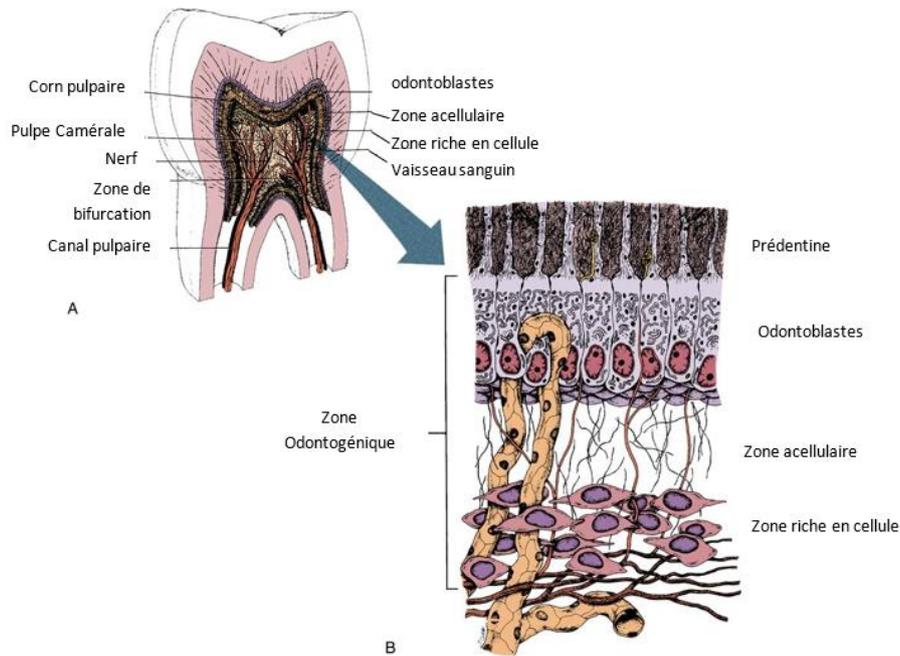


Figure 1 – Schéma de la pulpe périphérique (7)

ii. La pulpe périphérique

(a) Composition (1)

- Zone la plus périphérique : Elle est constituée d'odontoblastes, responsables de la synthèse de la dentine lors du développement dentaire embryonnaire, post natal et durant toute la vie. Cette expansion dentinaire se fait au détriment du volume pulpaire.
- La couche acellulaire de Weil : Cette zone sous odontoblastique est surtout présente en regard des cornes pulpaires. D'une épaisseur d'environ 40 μm , elle est composée en grande partie du plexus de Raschkow, associant fibres nerveuses sensibles et autonomes et un ensemble de capillaires sanguins sous odontoblastiques. On y trouve également des prolongements cytoplasmiques et ramifiés appartenant à des cellules de la pulpe centrale sous-jacente.
- La couche sous odontoblastique de Höhl : Cette zone est affectée à la surveillance immunitaire. De faible épaisseur, elle est constituée de cellules mésenchymateuses indifférenciées, fibroblastiques, dendritiques, de capillaires sanguins et de fibres nerveuses amyéliniques.

(b) Rôles (6)

Par l'intermédiaire des odontoblastes, la pulpe périphérique a pour fonction principale la dentinogénèse. Elle assure aussi un rôle au niveau de la sensibilité dentinaire et dans l'activation immunitaire lors d'une agression dentinaire.

b. La dentine (1)

i. Composition

- Phase minérale (70%) : Principalement constituée d'hydroxyapatite carbonatée et magnésée.
- Phase organique (20%) : 90% est représenté par le collagène, essentiellement de type I mais aussi de type I trimère, type III et type V. Les 10 % restants représentent des glycoprotéines non-collagéniques impliquées dans la minéralisation (phosphoprotéine dentinaire (DPP) et phosphophoryne sialoprotéine dentinaire (DSP)). En plus faible quantité, on retrouve des protéoglycans, des métalloprotéases matricielles, des facteurs de croissance et divers composants parmi lesquels des protéines de l'émail, des protéines sériques et des phospholipides.
- Phase aqueuse (10%)

ii. Rôles

La dentine est un tissu conjonctif minéralisé représentant la majeure partie de la dent. Elle assure le support de l'organe mais surtout lui confère ses propriétés élastiques. La dentine assure également la protection de la pulpe.

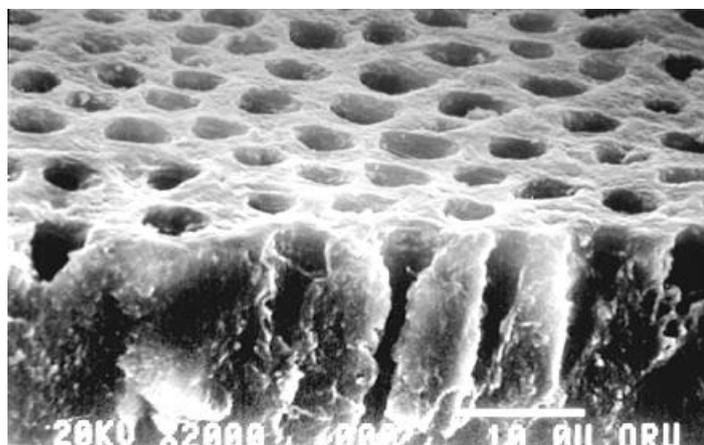


Figure 2 – Image par microscopie électronique à balayage de dentine (8).

iii. Types de dentine

On différencie anatomiquement trois types de dentine :

- Le manteau dentinaire (ou Mantle dentine) : D'une épaisseur de 7 à 30 μm elle représente la couche la plus périphérique de la dentine coronaire. Sa particularité est d'être dépourvue de canalicules du fait de sa synthèse par des odontoblastes encore non polarisés.
- L'orthodentine (dentine circumpulpaire) : Elle fait suite au manteau dentinaire et correspond à la dentine synthétisée par les odontoblastes polarisés. Elle est constituée de canalicules dentinaires contenant les prolongements odontoblastiques, de dentines intercanaliculaires (dentines issues de la minéralisation de la prédentine) et de dentines péricanaliculaires (apposées le long des parois des tubuli).
- La prédentine : Couche synthétisée par les odontoblastes et constituant la matrice extracellulaire de la dentine avant minéralisation.

Il existe également une autre terminologie permettant de distinguer différentes dentines selon la période de formation dentinaire par rapport au développement dentaire :

- La dentine primaire : Elle correspond à la dentine synthétisée à partir de la polarisation des odontoblastes jusqu'à la mise en fonction de la dent sur l'arcade.
- La dentine secondaire : C'est la dentine formée tout au long de la vie (entre 4 et 10 μm par jour).
- La dentine tertiaire : Elle est synthétisée lors d'agressions dentinaires. On différencie la dentine réactionnelle, formée lorsque la palissade odontoblastique est préservée, de la dentine de réparation mise en place lors de la destruction de la palissade odontoblastique.

c. La dentinogenèse (1)

La dentine est le fruit de l'activité de synthèse, de sécrétion et de remaniement des odontoblastes.

Ces derniers sont des cellules hautement différenciées dérivées des crêtes neurales. Ils forment une palissade recouvrant la périphérie de la pulpe et se composent de deux parties : un corps cellulaire situé dans la pulpe et un prolongement cytoplasmique à l'intérieur des tubuli dentinaires.

Dans un premier temps, les odontoblastes vont synthétiser du collagène dentinaire et des protéines non collagéniques de la matrice extracellulaire, à la jonction entre le corps cellulaire et le prolongement cytoplasmique ; c'est la prédentine.

Une agrégation extracellulaire et une migration des fibrilles présentes dans la prédentine vont se produire vers la zone de minéralisation et créer la dentine intercanaliculaire. La zone intermédiaire, située entre la prédentine non minéralisée et la dentine minéralisée, s'appelle la métadentine.

S'enchaînent ensuite plusieurs cycles de sécrétions de prédentine et de minéralisations qui éloignent le corps cellulaire de l'odontoblaste de la jonction amélo-dentinaire au détriment du volume pulpaire.

Enfin, se produit la sécrétion de la dentine péricanaliculaire autour de la dentine intercanaliculaire.

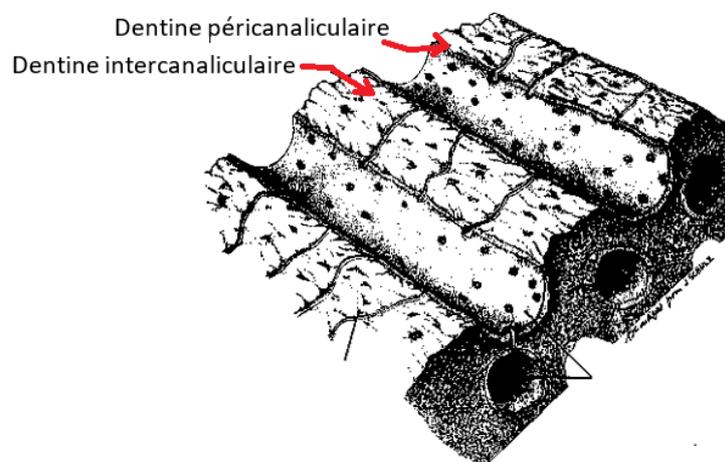


Figure 3 – Schéma montrant la dentine péritubulaire et intertubulaire (7)

d. Mécanismes de défense pulpo-dentinaire (1)

L'un des moyens de défense de la pulpe face à une agression est la synthèse de dentine tertiaire. Cette dernière comprend deux types de dentine dont la structure diffère en fonction de l'importance de l'agression et des cellules impliquées. On distingue la dentine réactionnelle et la dentine de réparation.

i. La dentine réactionnelle

- Lors d'agressions dentinaires relativement faibles : Lésions carieuses peu profondes ou arrêtées.

Les odontoblastes primaires sont activés et sécrètent de la dentine réactionnelle, plus ou moins tubulaire, et portant la plupart des caractéristiques de l'orthodentine. (9)

La dentine réactionnelle est synthétisée par les odontoblastes préexistant et dans ce cas la palissade odontoblastique est préservée. (10)

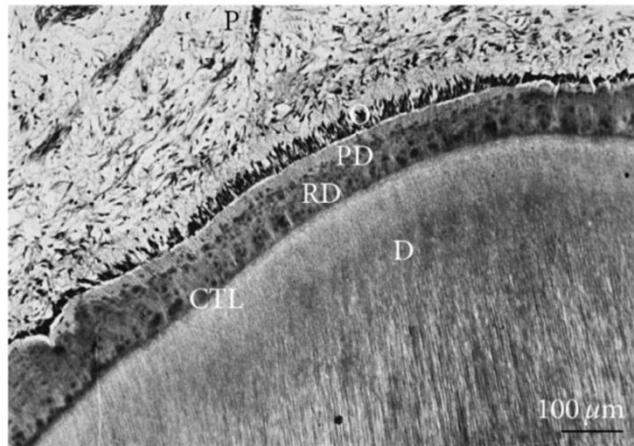


Figure 4 – Coupe histologique montrant la pulpe (P), les odontoblastes (O), la pré-dentine (PD), la dentine réactionnelle (RD) et la dentine secondaire (D) (11)

- Dans le cas d'une agression carieuse proche pulpaire :

Les toxines bactériennes ou les molécules nocives relarguées par le matériau de restauration peuvent provoquer la mort cellulaire des odontoblastes. Dans ce cas, les cellules souches de la couche sous odontoblastique de Höhl vont pouvoir se différencier et sécréter de la dentine réactionnelle. (12)

ii. La dentine de réparation

En condition clinique, la guérison, lors d'une effraction pulpaire avec régénération complète de la dentine, est impossible en raison de la destruction des odontoblastes et des cellules de Höhl.

Des cellules souches et progénitrices de la pulpe centrales sont alors recrutées (13). Leur prolifération, migration et différenciation en cellule « odontoblaste-like » permet la synthèse d'une matrice extracellulaire qui sera par la suite minéralisée.

Cette cascade d'événements conduit à la mise en place de la dentine de réparation (9).

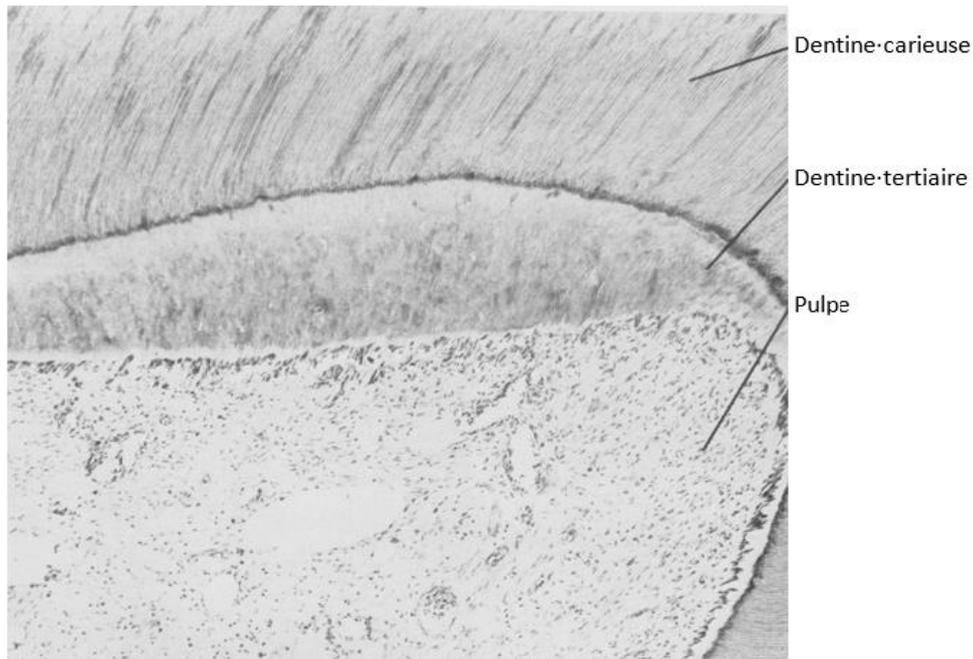


Figure 5 – Coupe histologique montrant la dentine de réparation (14)

Apparaît alors le rôle principal de tout matériau de coiffage lors d'une effraction pulpaire : la différenciation et l'induction de cellules odontoblaste-like à l'interface pulpe-matériau (15).

Le recrutement de cellules souches et progénitrices serait permis grâce à la libération de facteurs de croissance, prisonniers de la dentine par les acides bactériens. Ils appartiendraient à différentes familles, comme les transforming growth factor- β (TGF- β), insulin-like growth factor-1 et 2 (IGF-1 et -2), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), et vascular endothelial growth factor (VEGF). Plusieurs de ces molécules ont montré des capacités à stimuler la minéralisation et les processus régénératifs. Parmi eux, les exemples les plus notables de molécules capables de stimuler ces processus régénératifs comprennent le TGF- β 1 et la protéine morphogénétique osseuse-7 (BMP-7/OP-1) (16).

Ces facteurs de croissance sont des molécules peptidiques transmettant des signaux entre des cellules stimulatrices ou inhibitrices de la croissance et des modulateurs de l'état de différenciation (17).

D'autres molécules considérées comme des médiateurs inflammatoires, également impliquées dans le processus de réparation du complexe dentino-pulpaire, seraient localisées au sein de la pulpe centrale (10). De par sa position dans le complexe dentino-pulpaire, l'odontoblaste reçoit lors d'agressions des signaux à la fois de la dentine lésée sus-jacente et de la pulpe inflammée sous-jacente (18).

iii. La réponse inflammatoire

Lors de la progression d'une carie dans le tissu dentinaire, on fait face à l'augmentation de l'expression de marqueurs de l'inflammation et de cytokines dans la pulpe. Cette augmentation ne provient pas seulement de l'accroissement de leur expression par les cellules pulpaire (notamment des odontoblastes), mais aussi de la déminéralisation de la dentine par les acides bactériens.

En effet, lors de la minéralisation de la dentine primaire et secondaire, des cytokines et des facteurs de croissance sont emprisonnés dans la matrice dentinaire puis libérés par les acides bactériens lors d'infections carieuses. Ces cytokines, notamment IL-1 α , IL1- β , et TNF- α , ont pour rôle d'organiser la réponse immunitaire du tissu pulpaire face à la carie. Ils permettent le recrutement lymphocytaire, l'extravasation, l'activation, la différenciation et la production d'anticorps. Différentes études ont mis en évidence l'implication de plusieurs autres cytokines, notamment IL-4, IL-6, IL-8, et IL-10 dans la réponse immunitaire du tissu pulpaire lors d'atteinte carieuse (10).

Des études tendent à montrer que pour toute régénération tissulaire, une mise sous contrôle de l'infection et de l'inflammation pulpaire est un préalable nécessaire. En effet, de par sa libération de molécules protéolytiques (MMPs) et d'enzymes, la réponse immuno-inflammatoire empêche la régénération tissulaire (10).

Des tests sur le rat ont constaté l'élaboration d'un pont dentinaire et de minéralisation uniquement sur des cavités exemptes de germes (19).

Cependant, des articles plus récents ont constaté que la libération de certaines cytokines permettrait la différenciation de cellules odontoblaste-like responsables de la synthèse de dentine de réparation (12). L'équilibre semble fragile entre inhibition et induction de la réparation tissulaire par les médiateurs inflammatoires.

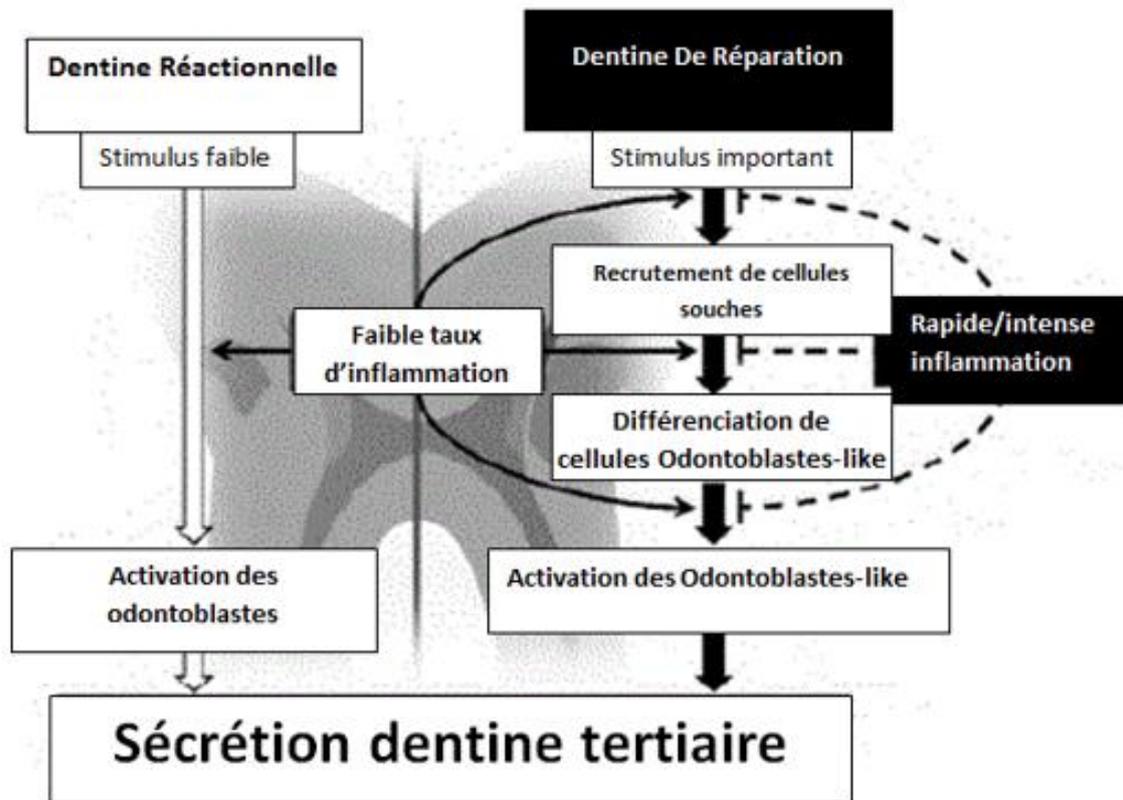


Figure 6 – Schéma récapitulatif de la synthèse de dentine tertiaire (20).

2) MTA

Le Mineral Trioxide Aggregate (MTA) a été décrit pour la première fois, dans la littérature scientifique, en 1993, par Torabinejad, en tant que matériau d'obturation canalaire par voie rétrograde. Il a été commercialisé par la société Dentsply sous le nom de ProRoot® MTA.

Il est le premier représentant des silicates de calcium en odontologie. Auparavant, son utilisation était réservée au domaine des travaux publics dont le ciment de Portland était le plus répandu (4).

Depuis l'introduction du ProRoot® MTA, de nombreux matériaux sont apparus sur le marché, tous dérivés de la formule du ciment de Portland. Ils sont tous semblables en termes de propriétés et d'indications. Leurs différences s'expriment au niveau de leur composition chimique, de la morphologie de la poudre (pour atteindre une granulométrie toujours plus fine), et de leur packaging (capsules, seringue, pâtes, ...) (4).

a. Composition

Le MTA se compose d'un mélange poudre/eau stérile dans un ratio 3:1 (21).

C'est un mélange de trois poudres : du ciment de Portland (75%), de l'oxyde de bismuth (20%) et du gypse (5%). Il est composé principalement de silicate tricalcique, silicate dicalcique, d'aluminate tricalcique et d'aluminoferrite tétracalcique. A cela s'ajoute un radio-opacifiant, l'oxyde de bismuth permettant le diagnostic radiologique (22).

b. Réaction de prise

La réaction de prise est une hydratation de la poudre hydrophile de MTA avec de l'eau stérile conduisant à la formation d'un gel colloïdal qui se solidifie en moins de trois heures (23).

Torabinejad décrit plus en détail ce gel colloïdal comme de l'oxyde de calcium sous la forme de cristaux et du phosphate de calcium sous la forme d'une structure amorphe d'aspect granulaire (23).

c. Présentation

Le ProRoot® MTA, commercialisé par Dentsply, est présenté en sachet prédosé contenant une poudre de couleur crème, qui était initialement grise. Il doit être mélangé avec de l'eau distillée. D'autres formes de présentation existent, telles le MM-MTA® de la société Micro-Méga conditionné en capsule prédosée (4).



Figure 7 – Présentation commerciale du MM-MTA et du Pro Root MTA (4)

d. Indications

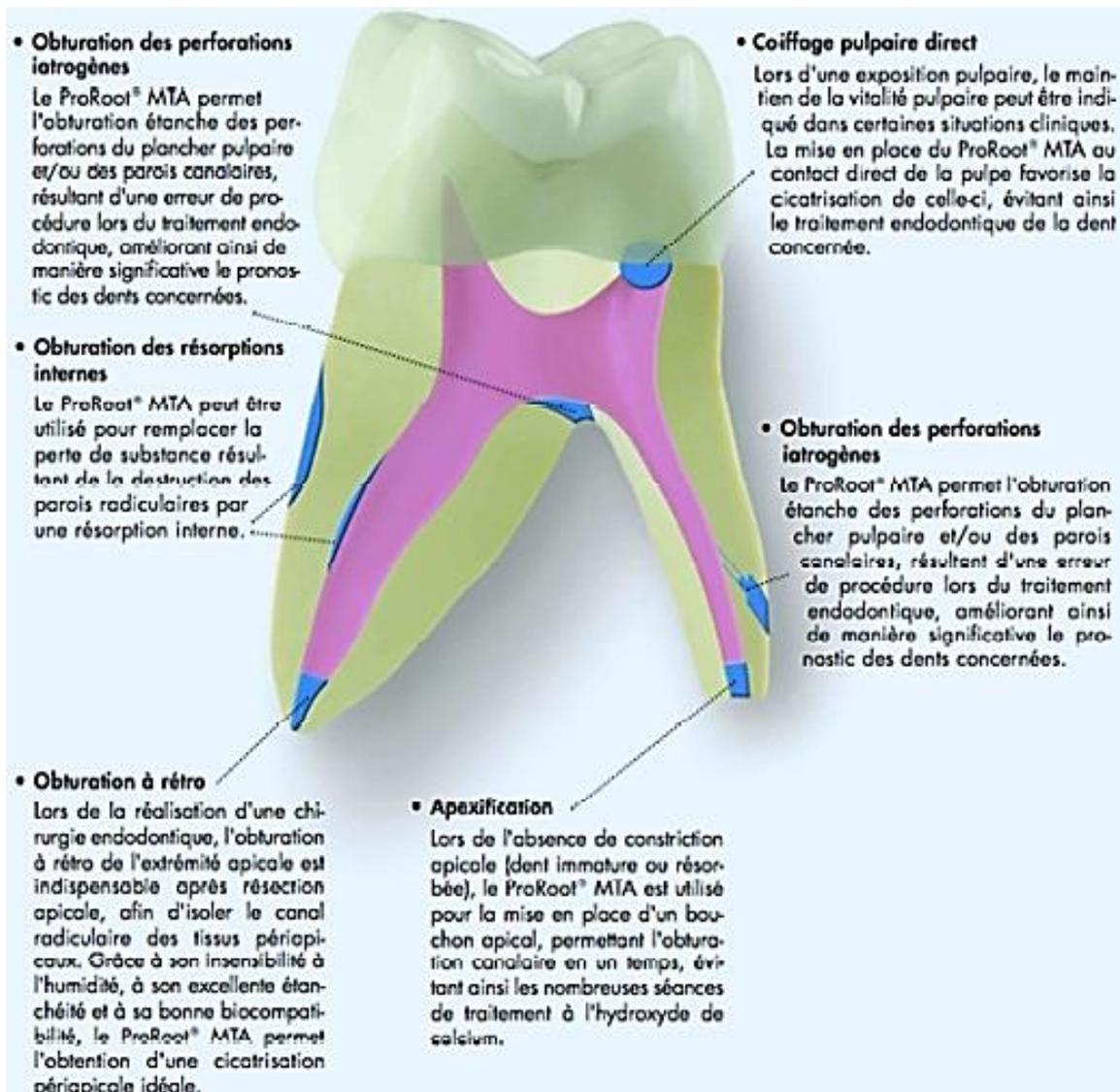


Figure 8 – Schéma représentant les différentes indications du MTA selon le fabricant (24).

e. Propriétés physicochimiques

i. Temps de prise

En 1995, Torabinejad et al. ont déterminé le temps de prise du MTA à 165min ± 5min (23).

ii. pH

Toujours d'après Torabinejad et al., le pH du MTA une fois mélangé est de 10,2 à 1h, puis il passe à 12.5 après 3h, valeur à laquelle il se stabilise (23).

iii. Radio-opacité

La radio-opacité moyenne du MTA a été évaluée à 7.17mm/Al (23).

Elle est largement supérieure à la dentine, lui permettant d'être facilement distinguée des tissus dentaires à l'examen radiographique.

iv. Résistance aux forces de compression

La résistance aux forces de compressions du MTA est de 40.0 MPa après 24h et de 67.3 MPa après 21 jours (23).

Une étude conduite par Grech L et al. a mis en évidence une plus faible résistance aux forces de compression du MTA comparé à la Biodentine™, s'expliquant par un ratio eau/poudre lors du mélange plus important (25).

v. Résistance à l'arrachement (push out)

C'est un facteur important permettant de déterminer, suite à son application, la capacité d'un matériau à rester en place dans la dent (26).

En 2006, Gancedo-Caravia et al. ont montré qu'en présence d'humidité, le temps de séchage s'allonge, pouvant dépasser les 21 jours, mais permet l'augmentation de la résistance à l'arrachement. A l'inverse, en l'absence d'humidité, cette dernière se stabilise au bout de 3 jours (27).

vi. Résistance à la flexion

C'est le facteur permettant de déterminer le risque de fracture lors d'un usage clinique.

En 1999, Torabinejad recommande de placer un coton humide au contact du MTA lorsque celui-ci est utilisé comme réparateur de perforation ou comme coiffage pulpaire, afin d'augmenter sa résistance à la flexion (28). Une étude de 2005 menée par Walker et al. confirme l'augmentation de la résistance à la flexion en présence d'humidité après 24h (14.27 ± 1.96 MPa pour une humidité bilatérale vs 10.77 ± 1.44 MPa pour une humidité unilatérale) mais constate aussi une baisse de la résistance à la flexion à 72h (11.18 ± 0.99 MPa) et conseille de retirer le coton après 24h (29).

vii. Solubilité

Fridland et al. ont montré en 2005 grâce à une expérience au long terme, que le MTA dissout 24,02 % de sa masse après 78 jours pour un ratio eau/poudre de 0.33. Une projection mathématique leur permet d'avancer une solubilité cumulée de 31,095% du MTA après un temps infini (30). Cette recherche s'oppose aux études précédentes qui montraient une très faible voire inexistante solubilité du MTA (23).

viii. Porosité et densité

Ces facteurs, extrêmement importants, déterminent le taux de fuite du produit et conditionnent l'herméticité et le passage ou non de micro-organismes.

En 2013, De Souza et al. utilisent la microtomographie à rayon X (Micro-CT) pour déterminer la porosité du MTA, expérience à laquelle il trouve un résultat de $6,65 \pm 1,93$ % (31).

Cependant, des études ont affirmé que cette porosité dépendait de la quantité d'eau ajoutée lors du mélange, de l'emprisonnement de bulles d'air et du pH environnemental (32), (33).

ix. Microdureté

Différents facteurs peuvent altérer la microdureté du MTA tels que :

- L'épaisseur utilisée
- Le pH
- La quantité d'air emprisonné lors du mélange
- L'humidité
- La température ou l'utilisation d'un chélatant au préalable (26)

x. Dyschromie

Des altérations de la coloration des dents après restauration au MTA ont été constatées à plusieurs reprises. Pour pallier à ce problème esthétique, une nouvelle formule du MTA a été élaborée (34). Les concentrations d'aluminium, de magnésium et particulièrement de fer ont été considérablement diminuées dans cette nouvelle formule qui prend le nom de White MTA (WMTA). L'ancienne formule prenant alors le nom de Grey MTA (GMTA) (35).

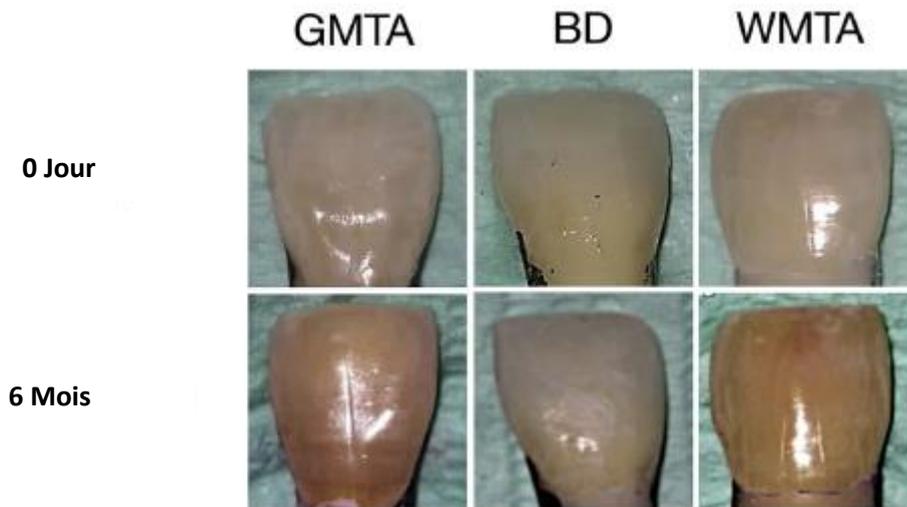


Figure 9 – Différence de coloration après obturation au GMTA, BD (Biodentine™), et WMTA (36)

Cependant, une étude de 2015 a constaté une différence de coloration à 6 mois avec l'utilisation de GMTA et de WMTA. En revanche aucune différence significative n'a été remarquée avec la Biodentine™(36).

xi. Adaptation marginale

Le MTA fait preuve d'une meilleure adaptation marginale que l'IRM ou le Super EBA (37), (38) ou que l'amalgame (37), (39).

xii. Fuites bactériennes comme matériaux d'obturation coronaire

Plusieurs études ont étudié les fuites bactériennes permises par le MTA en comparaison avec d'autres matériaux :

- Tselnik et al. et John AD et al. n'ont respectivement constaté en 2004 et 2008 aucune différence significative au niveau de l'infiltration coronaire avec du MTA, du Fuji II ou Fuji Triage (5), (40)
- En 2006, Jenkins et al. remarquent une meilleure résistance à l'infiltration du composite TETRIC comparé au MTA et CAVIT (41)
- Dernièrement, en 2018, une étude a montré une plus faible infiltration bactérienne avec du CVIMAR qu'avec du MTA, lui-même présentant moins d'infiltration que le composite flow (42)

3) BIODENTINE™

En 2010, l'entreprise Septodont commercialise un nouveau ciment tricalcique bioactif, la Biodentine™. Ayant des propriétés physico-chimiques améliorées (temps de prise diminué, augmentation de la résistance mécanique) et une excellente biocompatibilité, les indications de la Biodentine™ s'étendent en comparaison aux ciments tricalciques traditionnels. Il est présenté comme un parfait substitut provisoire ou définitif de la dentine.

L'objectif de Septodont était d'obtenir, grâce à l'Active Biosilicate Technology™, un matériau le plus pur possible. Il se débarrassait ainsi des éléments que l'on peut retrouver dans le MTA, tels que des aluminates de calcium, des alumino-ferrites de calcium, des sulfates de calcium ainsi que des impuretés métalliques. Le but était de ne garder que le silicate de calcium, élément chimique le plus biocompatible jusqu'à présent pour les matériaux dentaires (43).

a. Composition (44)

D'après les publications de Septodont, la poudre de la Biodentine™ est composée de silicate tricalcique (C3S), de silicate dicalcique (C2S), d'oxyde et de carbonate de sodium, d'oxyde de fer et d'oxyde de zirconium.

Le liquide est composé de chlorure de calcium accélérant la prise, et de polymère hydrosoluble, agents réducteurs d'eau (43).

Deux études (45), (46), ont utilisé la microscopie électronique à balayage environnemental pour déterminer la composition de la poudre déshydratée de Biodentine™.

Les auteurs ont découvert la présence de carbone (4,34% pour Gandolfi et al. et 9,7% pour Setbon et al.), d'oxygène (42% et 38,5%), de silicium (7,3% et 7,7%), de calcium (39% et 41,9%) et de zirconium (2,2% et 2,2%).

b. Réaction de prise

La réaction de prise de la Biodentine™ est une hydratation du silicate tricalcique ($3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2 = \text{C3S}$) qui va donner un gel poreux d'hydrate de silicate de calcium (gel CSH) et de l'hydroxyde de calcium ($\text{Ca}(\text{OH})_2$)¹⁵.



Equation-bilan de la réaction

Le gel poreux (CSH) se précipite à la surface de chaque grain de silicate de calcium et l'excès d'hydroxyde de calcium comble les pores du gel.

Les grains qui n'auront pas réagi sont entourés de couches de gel d'hydrate de silicate de calcium, relativement imperméable à l'eau, ce qui ralentira les réactions ultérieures.

Le processus de durcissement résulte de la formation de cristaux déposés dans une solution saturée (43).

c. Présentation

La Biodentine™ se présente sous la forme d'une capsule contenant 0,7g de poudre et d'une pipette contenant 0,18g de liquide. La pâte de ciment hydraté s'obtient après une vibration de 30s (4).

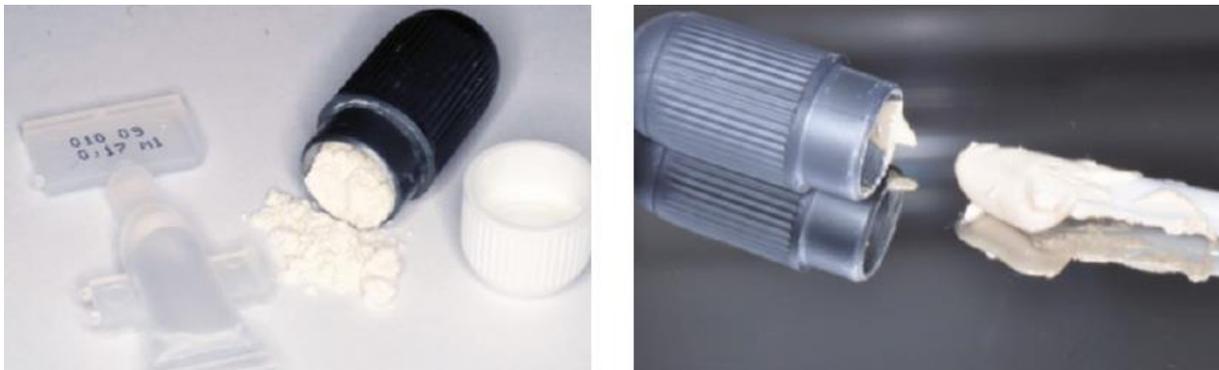


Figure 10 - Présentation commerciale de la Biodentine™ (4)

d. Indications



Figure 11 – Schéma représentant les différentes indications de la Biodentine™ selon le fabricant (47)

e. Propriétés physicochimiques

i. Temps de prise

Le temps de prise annoncé par le fabricant est de 12 minutes (47). Plusieurs recherches sur le sujet présentent des résultats différents selon les normes ISO utilisées. D'après l'étude de Jang et al. en 2014, selon l'ISO 9917-1 :2007, le temps de prise initial serait de 15 ± 1 min (48).

Le temps de prise final serait de $85,66 \pm 6,03$ min selon Kaup et al., 2015 (49).

Ces résultats significativement plus courts que ceux du MTA s'expliquent par la présence du chlorure de calcium et de particules de silicate plus petites.

ii. Densité et porosité

La densité de la Biodentine™ est de 22.93 ± 0.24 (volume of open pores/V) selon Gandolfi et al., 2015 (45).

En 2013, De Souza et al. déterminent la valeur de la porosité par microtomographie par rayon X et trouve la valeur de $7,09 \pm 1,87$ % (31).

iii. Résistance aux forces de compression

La force compressive de la Biodentine™ est de 67,18 MPa selon l'étude de Grech et al. (25).

iv. Résistance aux forces de flexion

La force de flexion de la Biodentine™ est de $24,4 \pm 7,5$ MPa selon l'étude de Natale et al. (50).

v. Radio-opacité

La radio-opacité moyenne de la Biodentine™ a été évaluée à 3,1/mmAl (51).

vi. Microdureté

La microdureté de la Biodentine™ est de 130 ± 15 VHN. L'application d'un mordantage fait chuter cette microdureté à 90 VHN (52).

vii. Solubilité

L'intérêt de l'analyse de la solubilité d'un matériau permet de déterminer sa réaction face à son milieu environnant.

La solubilité de la Biodentine™ est de $11,83 \pm 0,52$ % (45).

viii. Dyschromie

En 2015, une étude s'est intéressée aux changements de teinte dentaire suite à la mise en place d'un matériau de coiffage sous un composite. Il s'est avéré qu'il n'y avait pas de différence significative de teinte entre la mise en place de Biodentine™ + composite ou la mise en place de composite seul (53).

ix. Adaptation marginale

En 2014, Ravi Chandra et al. à l'aide d'un microscope confocal à balayage laser, constatent une meilleure adaptation marginale de la Biodentine™ en comparaison au ciment verre ionomère et au MTA (54).

x. pH

Par le relargage d'hydroxyde de calcium lors de la réaction d'hydratation, le pH de la Biodentine™ est alcalin. Cependant aucune valeur précise n'est mentionnée dans la littérature (47).

II- REPONSES PULPAIRES SUITE A LA MISE EN PLACE DE MTA ET DE BIODENTINE™

1) Introduction

En 1985, Schröder définit le but de tout matériau de coiffage : il s'agit de l'élaboration d'une barrière de tissu dur correspondant à la dentine de réparation (55).

Deux types de coiffage pulpaire existent :

- Le coiffage pulpaire direct :

Défini par Willershausen comme un pansement de la pulpe cliniquement normale exposée (en raison d'une carie, d'un traumatisme ou d'une agression iatrogène) et en l'absence de signes de maladie pulpaire grave. Le but de ce coiffage étant de préserver le tissu pulpaire sain et d'induire des cellules pulpaire à former des tissus durs (56).

- Le coiffage pulpaire indirect :

Consiste à la mise en place d'un pansement lors de préparation en cavité profonde, avec ou sans carie restante, proche de la pulpe mais sans exposition visible (57).

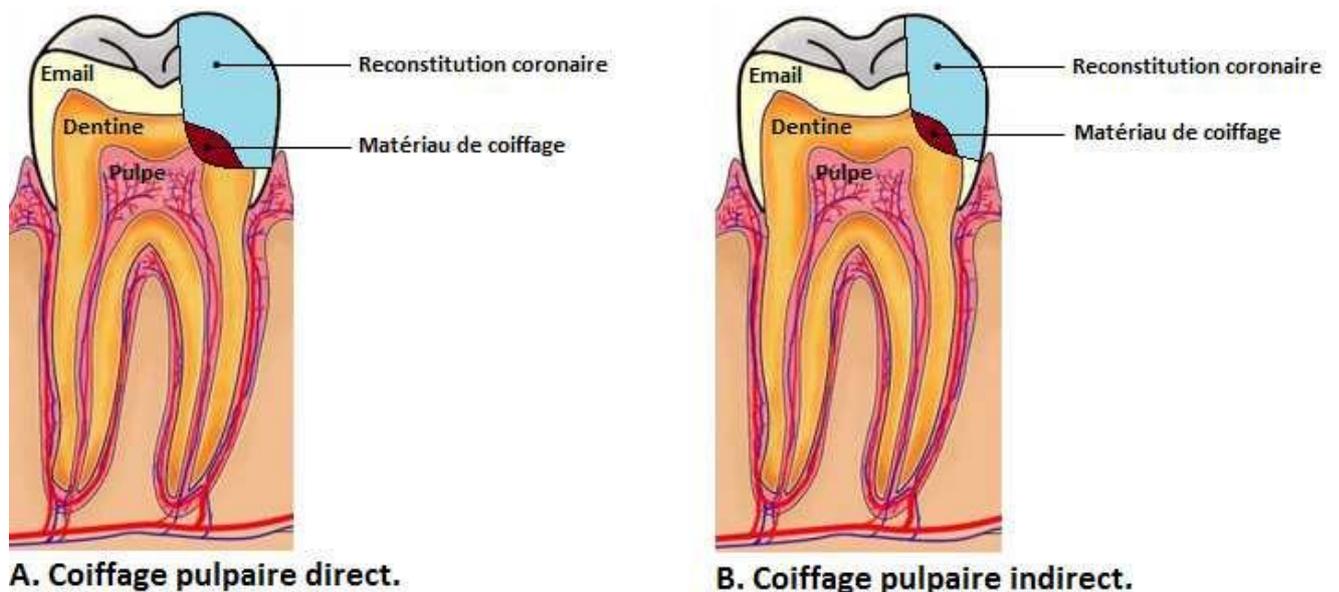


Figure 12 – Représentation schématique du coiffage pulpaire direct (A) et indirect (B)

Cahier des charges du matériau idéal (58), (59) :

Les critères principaux d'un biomatériau sont l'absence d'effets nocifs sur la pulpe dentaire, l'induction et la stimulation de processus régénératifs du tissu cible.

Cependant, le matériau de coiffage idéal doit rassembler les qualités suivantes :

Propriétés biologiques :

- Etre biocompatible avec le complexe pulpo-dentinaire,
- Ne pas être toxique, ni allergène,
- Etre anti-inflammatoire,
- Avoir des propriétés anti-infectieuses,
- Induire la dentinogénèse

Propriétés physico-chimiques :

- Ne pas induire de coloration des dents,
- Adhérer aux surfaces dentinaires,
- Etre étanche,
- Avoir une résistance mécanique suffisante à la pression,
- Etre compatible avec les matériaux d'obturation coronaire,
- Etre radio-opaque,
- Etre simple d'utilisation

Pendant de nombreuses années, l'hydroxyde de calcium, avec son pH fortement basique, apparaît comme le matériau de référence lors de coiffage pulpaire. Cependant, plusieurs limites émergent :

- La porosité et l'inconstance du pont dentinaire synthétisé
- Une faible aptitude au scellement
- Des propriétés antibactériennes faibles
- Une faible adhérence aux parois dentinaires (3)
- Une cytotoxicité élevée provoquant un effet caustique et l'apparition d'une couche superficielle nécrosée.

Plus tard, apparaît avec le MTA, suivi de quelques années par la Biodentine™, les silicates de calcium. Ils représentent la meilleure solution de remplacement de l'hydroxyde de calcium pour le coiffage pulpaire (3).

Leur intérêt majeur dans le coiffage pulpaire a engendré la publication de nombreux articles sur leurs interactions avec la pulpe, notamment leur biocompatibilité, leurs effets sur la réponse inflammatoire, et l'induction de l'élaboration d'un pont dentinaire.

2) Biocompatibilité

a. Cytotoxicité/viabilité cellulaire

Plusieurs études ont évalué la cytotoxicité du MTA et de la Biodentine™ selon différentes techniques.

i. Test MTT

Ce test est une méthode colorimétrique permettant d'évaluer la viabilité des cellules au sein d'un échantillon. Par extension, il permet de déterminer le taux de mortalité cellulaire induite par un composé. Le principe du test repose sur l'utilisation d'un sel de tétrazolium réduit en formazan par certaines enzymes intracellulaires des cellules vivantes. La quantité de formazan produite est proportionnelle à l'activité métabolique des cellules. Ce composé insoluble de couleur violette devra être solubilisé par du diméthylsulfoxyde (DMSO) ou de l'isopropanol pour permettre son dosage spectrophotométrique à 570 nm (60).

En 2016, Daltoé et al. évaluent *in vitro* la cytotoxicité du MTA et de la Biodentine™ sur des cellules souches pulpaires humaines (hDPSCs) grâce au test MTT.

Les résultats à 24h et à 48h n'affichent aucune cytotoxicité des matériaux sur les hDPSCs (61).

En 2017, Tomàs-Català et al. utilisent la même méthode à 24h, 48h et 72h sur les hDPSCs et confirment ces résultats (62).

La même année, Zakerzadeh et al. ne retrouvent aucune cytotoxicité de la Biodentine™ et du MTA sur des fibroblastes de pulpe dentaire humaine (63).

En 2018, Loison-Robert et al. constatent à j+5 et j+8 une légère cytotoxicité de la Biodentine™ et du MTA lors d'un contact direct avec les hDPSCs. Pour savoir si cela était dû au contact direct ou à un élément diffusible, ils tentent à nouveau l'expérience en interposant une couche d'agarose entre les biomatériaux et la culture cellulaire. Aucune cytotoxicité sur les hDPSCs n'est constatée, ce qui laisse supposer un léger effet cytotoxique de la Biodentine™ et du MTA lors d'un contact direct avec la pulpe (64).

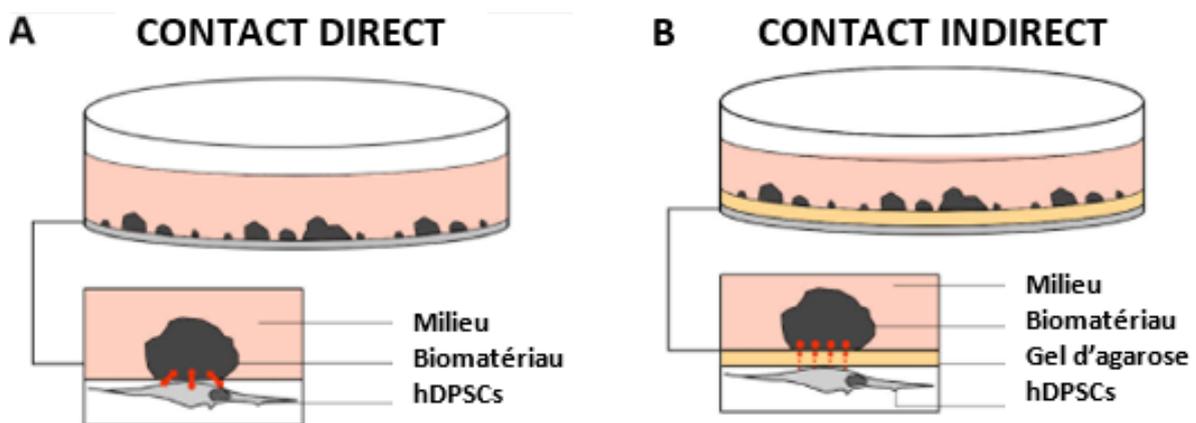


Figure 13 – Vue schématique du milieu de culture entre le contact direct (A) et indirect (B) (64).

ii. Cytométrie en flux

Cette technique permet de faire défiler des cellules à grande vitesse dans le faisceau d'un laser, afin de les compter et de les caractériser. C'est la lumière réémise par diffusion ou fluorescence qui permet de classer les populations cellulaires suivant plusieurs critères et de les trier (65).

En 2017, Collado-Gonzalez et al. mènent une expérience sur des cellules souches pulpaire humaines de dents déciduales exfoliées, appelées stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED). Associée au test MTT, la cytométrie en flux leur permet de conclure également à une non cytotoxicité de la Biodentine™ et du MTA (66).

L'année suivante, Araújo et al. viendront confirmer ses résultats en observant les mêmes conclusions (67).

iii. Test bleu Alamar

Ce test utilise la résazurine, indicateur coloré bleu, faiblement fluorescent, transformée par des enzymes produites par des cellules en croissance active, en résorufine, de couleur rose. L'évaluation de la production de résorufine, par des techniques de fluorescence et d'absorbance, permet d'établir l'activité métabolique des cellules. Ce test est employé lors d'études de croissance ou de mort cellulaire (68).

En 2014, Corral-Nunez et al. évaluent la cytotoxicité de la Biodentine™ et du MTA sur des fibroblastes de souris (cellules largement représentées dans la pulpe dentaire humaine) grâce à ce test. Les résultats à 72h ne montrent aucune différence de cytotoxicité avec le groupe témoin (69).

b. Génotoxicité (64)

La génotoxicité est l'apparition de dommages de l'ADN pouvant provoquer des modifications génétiques ainsi que des mutations. Cette atteinte du matériel génétique peut avoir des répercussions sur l'intégrité de la cellule et représente le principal indicateur de cancérogénicité. La non cytotoxicité d'un matériau ne prouve en rien sa non génotoxicité (70).

Plusieurs études, détaillées ci-dessous, ont permis de montrer la non génotoxicité de la Biodentine™ et du MTA. Plusieurs tests, conçus pour détecter des altérations génétiques comme des cassures chromosomiques, une altération de la capacité de réparation de l'ADN, des mutations génétiques ou bien encore des transformations cellulaires, ont été pratiqués. Tous se sont montrés négatifs à une quelconque génotoxicité du MTA et de la Biodentine™ (71), (72).

i. Test de précipitation d'ADN

Cette technique permet la précipitation d'une protéine en solution par un anticorps qui agglutine spécifiquement une protéine particulière. On l'utilise pour isoler et concentrer une protéine précise parmi des milliers d'autres (73).

En 2010, un test de précipitation d'ADN sur des cellules MG63 en contact avec du MTA est utilisé. Les MG63 sont des cellules « ostéoblaste-like », c'est-à-dire à la physiologie similaire à des cellules ostéoblastes (71).

ii. Test des comètes

Ce test est une électrophorèse sur un micro gel d'agarose permettant de détecter les cassures causées aux doubles brins d'ADN.

En 2016 et 2017, un test des comètes est réalisé sur des fibroblastes de la pulpe dentaire humaine et sur des ostéoblastes humains (SAOS-2) en contacts avec le MTA et la Biodentine™ (63), (74). Aucune différence n'est observée avec le groupe contrôle.

iii. Immunofluorescence H2AX

Le marqueur H2AX contribue à la formation des nucléosomes et donc à la structure de l'ADN.

En 2018, l'absence de cassure de l'ADN double brin dans les noyaux des hDPSCs en présence de Biodentine™ et de MTA® est observée grâce au marqueur H2AX (64).

3) Réparation pulpaire

En 2008, Goldberg et al. expliquent que la réparation pulpaire par l'application d'un matériau de coiffage se déroule en 4 étapes :

- Une inflammation modérée
- Un recrutement de cellules souches
- La prolifération des cellules souches
- Leur différenciation en cellules odontoblastiques (12)

a. Réponse inflammatoire

Plusieurs études ont cherché à savoir si des signes d'inflammation tels que l'expression de cytokines pro-inflammatoires au niveau pulpaire apparaissaient à la suite d'une exposition au MTA

ou à la Biodentine™. Cependant, ces articles présentent des résultats souvent différents et incohérents voire même contradictoires(69), (75).

De ce fait, l'évaluation du bénéfice d'une réponse inflammatoire causée par le MTA ou la Biodentine™ devient difficile à déterminer.

i. Ce que l'on sait

Une revue de la littérature datant de 2010 constate que dans les esprits, les processus inflammatoires s'opposent forcément aux processus régénératifs et sont donc étudiés de façon distincte les uns des autres (20). En effet, comme vu précédemment, les inflammations pulpaire chroniques et persistantes, de par leur libération de molécules dégradantes (MMP, macrophages), empêcheraient la mise en place des processus régénératifs. Ainsi, la réparation tissulaire ne peut que suivre la résolution de l'infection et de l'inflammation (10), (76).

Cependant, plus récemment, l'hypothèse qu'une inflammation modérée permet la mise en place de mécanismes de régénération tissulaire commence à émerger.

En effet, une étude de 2009 a montré que la cytokine pro-inflammatoire TNF- α peut, via la protéine kinase p38, stimuler la différenciation de cellule progénitrice en cellule odontoblaste-like tout en régulant négativement l'expression de MMP-1 (77).

En 2006, LEE et al. étudient les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) libérés par les cellules immunitaires lors de l'inflammation de la pulpe, connus pour leurs effets délétères sur les cellules pulpaire. Ils constatent qu'à de faibles concentrations, les ROS permettent la différenciation des cellules souches/progénitrices et la stimulation de la minéralisation. Cela laisse penser à un rôle plus complexe des ROS que leur simple effet caustique (78).

Dans le domaine orthopédique, Lange et al ont déterminé que la cytokine pro-inflammatoire IL-1 β a la capacité de stimuler la prolifération d'ostéoblastes et la production d'une matrice osseuse minéralisée. Cette cytokine inhibe également la différenciation des cellules souches mésenchymateuses de la moelle épinière (79).

Toutes ces études tendent à montrer une stimulation des processus régénératifs par la réponse inflammatoire de la pulpe dentaire. Cependant, il semblerait que le système de régénération tissulaire dépende du contrôle et de la régulation extrêmement précis des concentrations des cytokines pro-inflammatoires.

ii. Ce que l'on observe

Des auteurs se sont mis en quête d'étudier l'expression de facteurs pro-inflammatoires pulpaire en présence de Biodentine™ et de MTA. L'intérêt est de déterminer une possible induction ou inhibition de la réponse inflammatoire de la pulpe dentaire lors de coiffage pulpaire direct.

En 2018, Yuan et al., constatent, par qRT-PCR, l'augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α , IL-6) dans des cellules macrophages RAW 264.7 lors de stimulus par le MTA (80).

Ce résultat vient s'opposer à celui de Reyes-Carmona et al. qui constatent l'augmentation de l'expression de l'IL-1 β , TNF- α , et IL-10 au terme de 3 jours. Ensuite, celle-ci diminue jusqu'à ne plus avoir de différence significative avec le groupe témoin à 7 jours. Cette étude met en évidence un effet temps dépendant et peut expliquer le désaccord sur les résultats obtenus précédemment (81).

D'autres recherches ont elles aussi trouvé des résultats différents (75), (82).

Lors d'une expérience *in vivo*, des coupes histologiques ont été réalisées sur des dents humaines ayant subi un coiffage pulpaire direct à la Biodentine™ et au MTA. Elles n'ont révélé qu'une faible présence de cellules inflammatoires et de vaisseaux sanguins dilatés, ne permettant pas de mettre en évidence l'induction d'une inflammation par la Biodentine™ ou le MTA (82).

Lors d'une étude *in vivo* sur des rats, Da Fonseca et al. constatent une augmentation de l'expression de l'IL-6 et de cellules inflammatoires en présence de Biodentine™ en comparaison au MTA ou au groupe témoin à 7 et 15 jours. En revanche, à 60 jours, aucune différence significative n'a été notée entre les 3 groupes. Cette constatation vient appuyer l'hypothèse de Reyes-Carmona et al. sur la présence d'un facteur temps dépendant lors de l'inflammation pulpaire en présence de Biodentine™ et de MTA (75).

iii. Ce que l'on en déduit

Il semblerait que les mécanismes inflammatoires et régénératifs soient étroitement liés par un système de régulation et de concentration très précis et encore inconnu de nos jours. La réparation tissulaire et la prolifération cellulaire seraient dépendantes d'un équilibre délicat entre stimulation et inhibition par les médiateurs inflammatoires. De plus, comme le suggère certaines

études, un facteur temps-dépendant serait très important dans les systèmes d'interactions entre inflammation et régénération.

Plusieurs recherches soumettent l'idée qu'étant donné leur capacité à maintenir un environnement stérile de par leur PH alcalin, les ciments silicates permettraient la mise en place d'une inflammation stérile au niveau de la pulpe exposée (10), (83), (84). Néanmoins, il est aujourd'hui trop tôt pour affirmer l'intérêt du déclenchement d'une telle inflammation par les matériaux de coiffage.

b. Recrutement de cellules souches

i. Migration

La migration cellulaire est la capacité d'une cellule à se déplacer dans son milieu. Lors d'une effraction pulpaire, les cellules souches doivent pouvoir se mouvoir jusqu'à la lésion pulpaire afin de remplacer les odontoblastes détruits (85).

Différents tests permettent d'étudier la migration cellulaire.

1- Le test de cicatrisation (ou wound-healing assay)

Il s'agit d'un test *in vitro* consistant à créer une zone acellulaire en contact avec les cellules étudiées et d'observer par microscopie leur migration dans cette zone à intervalle de temps régulier (86).

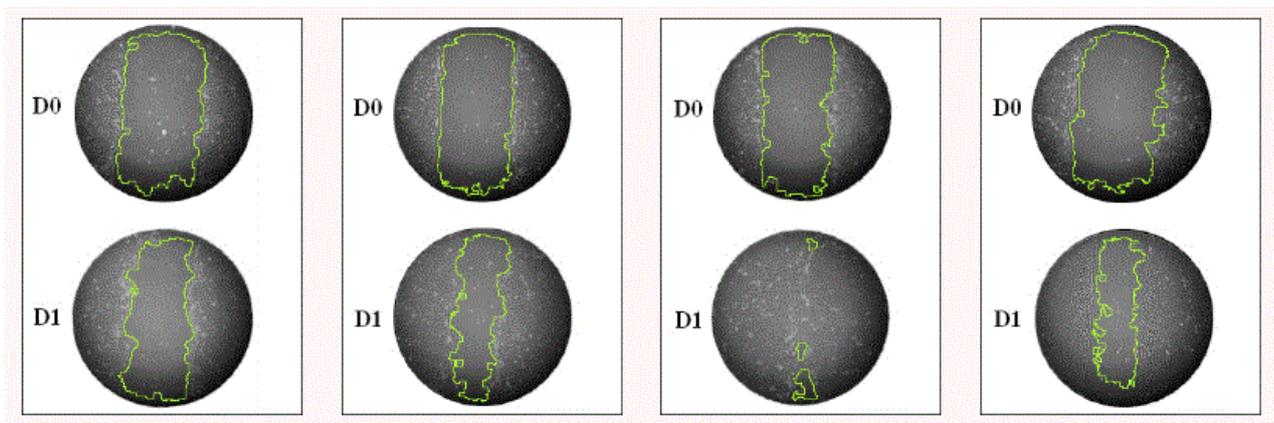


Figure 14 – Test de cicatrisation, Calcul automatique de la surface cicatrisée par traitement d'image et analyse d'image (86).

2- Le test de migration Transwell

Les cellules étudiées sont placées sur la couche supérieure d'un insert de culture avec en dessous une membrane perméable. Sous cette membrane se trouve une solution contenant l'agent test (ici le MTA ou la Biodentine™). Après un certain temps d'incubation, les cellules passées à travers la membrane se sont colorées et sont comptées. Cette technique est aussi appelée « Chambre de Boyden » (87).

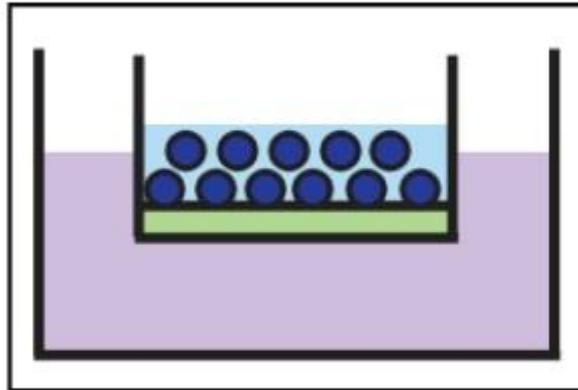


Figure 15 – Schéma de la Chambre de Boyden.

En 2013, Luo et al. observent une augmentation de la migration des hDPSCs en présence de Biodentine™ (88).

En 2017, une analyse de la migration cellulaire de 4 agents de coiffage (TheraCal®, IRM, Biodentine™, MTA) est réalisée. On observe une migration significative des SHEDs avec la Biodentine™ et le MTA à 24 et 48h. Ces résultats ne sont pas retrouvés avec l'IRM et le TheraCal® (66).

Les mêmes conclusions sont affirmées par Araujo et al, constatant une migration des SHEDS à travers une chambre de Boyden vers des milieux conditionnés avec de la Biodentine™ et du MTA. Cependant, aucune différence de migration entre la Biodentine™ et le MTA n'est enregistrée (67). Aussi, Tomàs-Català et al. remarquent, quant à eux, la migration cellulaire des hDPSCs en présence de MTA à partir de 48h (89).

L'ensemble de ses articles convergeant vers une induction de la migration cellulaire en présence de Biodentine™ et de MTA est d'un intérêt majeur pour l'induction d'une dentinogenèse réparatrice (3).

ii. Prolifération

La prolifération cellulaire est la capacité d'une cellule à se multiplier en se divisant et en donnant naissance à deux cellules filles (90).

Comme vu précédemment, la prolifération des cellules souches/progénitrices de la pulpe centrale est nécessaire pour permettre la synthèse d'une dentine de réparation.

De nombreux auteurs se sont intéressés à une possible induction de cette prolifération des cellules souches pulpaires par les silicates de calcium et notamment le MTA et la Biodentine™.

A ce jour, plus de 10 articles ont été publiés sur le sujet. Tous les auteurs s'entendent sur le fait que le MTA et la Biodentine™ permettent et induisent la prolifération des cellules souches tel que hDPSCs ou SHEDs (62), (66), (67), (88), (89), (91), (92), (93), (94), (95).

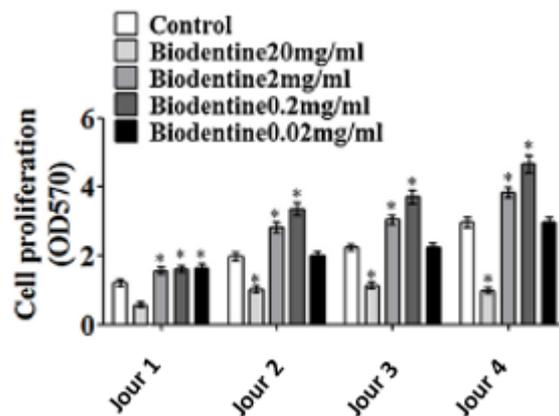


Figure 16 – Effets de la Biodentine™ à différentes concentrations sur la prolifération des hDPSCs (88).

iii. Différenciation

La différenciation cellulaire est un processus biologique au cours duquel une cellule va se spécialiser en un type cellulaire spécifique et ainsi acquérir des propriétés et une morphologie particulière. Ce mécanisme de spécialisation se fait par l'utilisation de certains gènes. En effet, toutes les cellules de l'organisme contiennent l'intégralité du génome (mis à part les cellules sexuelles) mais l'expriment de manières différentes. L'étude de la différenciation cellulaire consiste à analyser l'expression de certains gènes spécifiques (96).

Dans le cas présent, la différenciation cellulaire des cellules souches conduit à la formation de cellules « odontoblastes-like », cellules à la physiologie et à la morphologie proches des odontoblastes. Celles-ci vont permettre la synthèse d'une matrice dentinaire qui sera ensuite minéralisée (97).

Dans l'idéal, un matériau de coiffage favoriserait la différenciation des cellules progénitrices en cellules odontoblaste-like. Pour le savoir, en 2011, Peng et al. ont étudié l'expression de marqueurs génétiques spécifiques tel que DSPP, DMP-1, OC (ostéocalcine), ALP et COL1 par RT-PCR en présence de silicate tricalcique.

En effet :

- L'ALP joue un rôle important dans la phase de minéralisation (98).
- Le COL 1 est le collagène majoritairement représenté dans la dentine (99).
- L'ostéocalcine est un marqueur de l'ostéogénèse et joue un rôle important dans la régénération des tissus durs (100).
- La DSPP est une protéine non collagénique impliquée dans le développement dentaire et la minéralisation dentinaire. Il est hautement exprimé dans les odontoblastes (101).
- La DMP-1, protéine spécifique de la dentine, a pour fonction la régulation de la minéralisation (102).

Ils constatent l'augmentation de l'expression de tous les marqueurs étudiés et concluent que les silicates de calcium sont capables d'induire la différenciation des hDPCs en cellules odontoblaste-like (94).

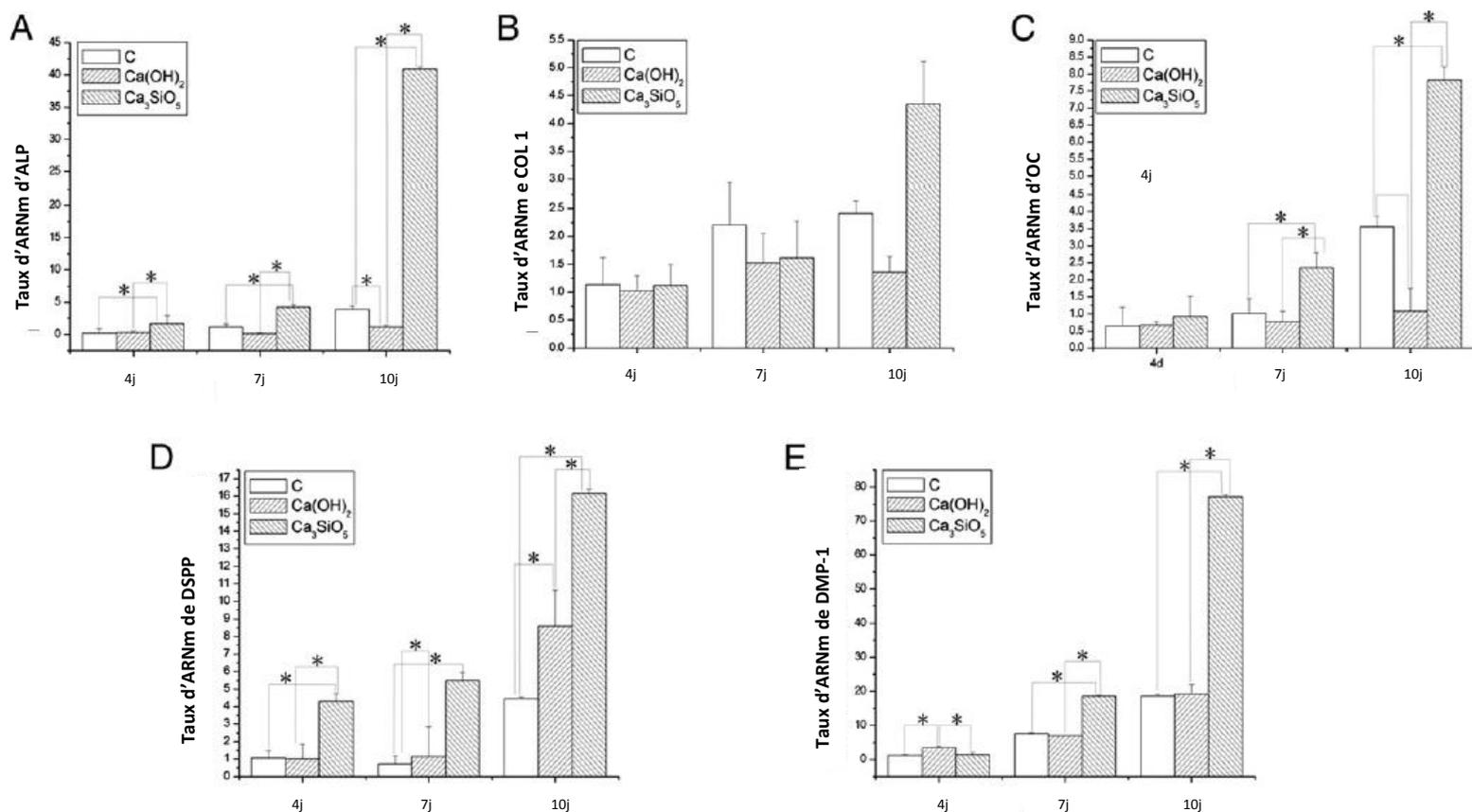


Figure 17 – RT-PCR de l'expression des marqueurs odontogéniques à 4, 7 et 10 jours. « C » représente une culture de hDPCs sans exposition à un biomatériau (94).

Par la suite, d'autres chercheurs ont confirmé le potentiel odontogénique du MTA et de la Biodentine™, sans pour autant constater une différence entre les 2 matériaux (91), (92), (103). A l'inverse, Araujo et al. ont constaté une expression augmentée de DMP-1 visible dès le 7^{ème} jour avec le MTA, contre 14 jours pour la Biodentine™ (67).

c. Adhésion

L'adhésion cellulaire est la capacité d'une cellule à adhérer à une surface biologique ou à d'autres cellules. Cet attachement est possible grâce à l'expression de récepteurs membranaires (104).

Au même titre que la migration ou la prolifération, l'adhésion cellulaire est un indicateur important de la biocompatibilité d'un matériau de coiffage.

En effet, un matériau plus propice à l'adhésion cellulaire permettra la prolifération et la différenciation d'un plus grand nombre de cellules progénitrices en cellules odontoblaste-like. Ainsi, ce facteur apparaît comme inhérent à la qualité et à la quantité de synthèse de dentine tertiaire (104), (105).

De précédentes études avaient déjà montré que le MTA permettait une bonne adhésion des cellules osseuses (106), (107).

Plus récemment, certains auteurs se sont intéressés à la capacité d'adhésion de cellules pulpaires, notamment des cellules souches et progénitrices (SHEDs et hDPSCs), à la surface de la Biodentine™ et du MTA (62), (88).

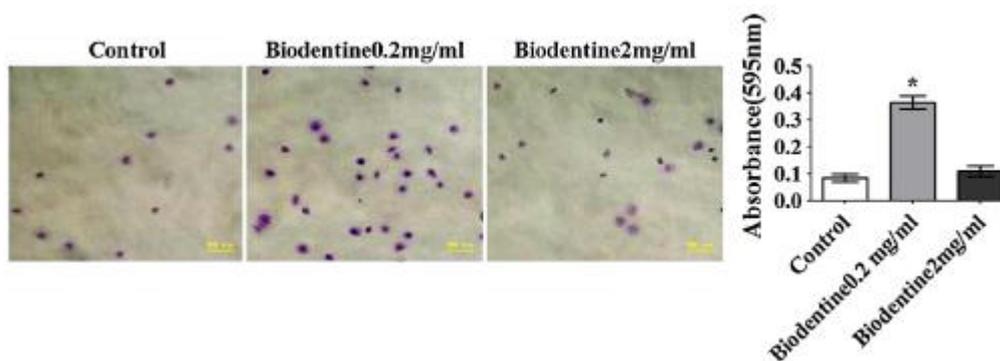


Figure 18 – Capacité de la Biodentine™ à fixer les cellules hDPSCs à différentes concentrations. Les cellules adhérentes ont été fixées et colorées. L'absorbance de la solution à 595nm a ensuite été quantifiée (88).

Les résultats concordent et montrent une excellente capacité d'attachement des cellules à la surface de ces deux silicates de calcium, résultats meilleurs que ceux observés pour l'IRM ou le TheraCal® (66).

Une seule étude datant de 2014, met en avant un meilleur attachement cellulaire à la Biodentine™ qu'au MTA à 24h (69).

L'ensemble des résultats concordent et montrent un effet positif de la Biodentine™ et du MTA sur la migration, la prolifération, la différenciation et l'adhésion cellulaire. Quatre étapes, dans la vie d'une cellule souche, importantes et nécessaires, selon Goldberg (12), dans les mécanismes de réparation tissulaire. En effet, chacune de ces étapes est cruciale pour la mise en place d'une nouvelle couche de cellules odontoblastiques. Cette nouvelle lignée cellulaire est le point d'orgue de la synthèse d'une nouvelle barrière dentinaire.

4) Angiogenèse

Les effets bénéfiques de la Biodentine™ et du MTA sur la cicatrisation pulpaire ont pu être démontrés de par leur aptitude à promouvoir la prolifération, la migration, l'adhésion cellulaire et le contrôle la réponse inflammatoire. Cependant, il reste un facteur important dans le processus de cicatrisation pulpaire qui est l'angiogenèse.

a. Définition

L'angiogenèse est un phénomène par lequel une néovascularisation va se former au niveau du site lésé. La création de nouveaux vaisseaux sanguins est nécessaire pour établir la perfusion vasculaire (108).

b. Apport des silicates des calcium

Peu d'études se sont intéressées aux possibles effets angiogéniques des silicates de calcium sur la pulpe dentaire humaine. En 2011, sur une culture de cellules pulpaires humaines en contact avec de la Biodentine™, on constate une augmentation de l'expression du facteur de croissance endothélial (VEGF) de 30 % (109). Ce facteur est la marque de production d'un endothélium vasculaire, couche la plus interne des vaisseaux sanguins.

De même en 2014, Chou et al. remarquent que le taux de facteur pro-angiogénique ANG-1 est considérablement augmenté en présence de silicate de calcium. Ils mettent en avant l'hypothèse que le comportement angiogénique des silicates de calcium passe par la voie de signalisation P38/MAPK14 (110).

Enfin, en 2015, Chang et al. notent également l'augmentation de l'expression de VEGF, de ANG-1 mais aussi de FGF-2 (facteur de croissance des fibroblastes 2) dans des cultures de hDPSCs en présence de MTA. Ils remarquent la formation d'un réseau anastomosé de tubules de cellules endothéliales lorsque des cellules endothéliales de veines ombilicales humaines sont cultivées en présence de MTA (111).

Malgré le faible nombre d'articles, il semblerait que le MTA et la Biodentine™ stimuleraient la formation d'une néovascularisation pulpaire au niveau du site lésé, constatée par l'augmentation de l'expression de facteurs pro-angiogéniques. Des résultats similaires sur des cellules souches mésenchymateuses humaines viennent soutenir cette hypothèse (112). Cependant, il faut rester prudent car une étude plus récente a montré une inhibition de FGF-2 et ANG-1 par la Biodentine™ et le MTA sur des cellules souches de la papille apicale (SCAP) (113).

5) Minéralisation d'une matrice extracellulaire

Le potentiel de minéralisation des cellules progénitrices différenciées en odontoblaste-like au contact des silicates de calcium est évalué selon 3 critères.

a. Expression de gènes ostéogéniques par qRT-PCR

Ce critère a déjà été abordé lors de la partie sur la différenciation des cellules souches. Il en était ressorti principalement que les marqueurs spécifiques des gènes impliqués dans les processus de minéralisation voyaient leur expression augmenter en présence de Biodentine™ et de MTA.

Cependant, dans l'étude de Bortoluzzi et al., l'expression ostéogénique du marqueur RunX2 n'est pas significativement augmentée en présence de Biodentine™ (114). RunX2 est pourtant un gène important dans le développement dentaire et joue un rôle crucial dans la différenciation des nouveaux odontoblastes (115). L'auteur soumet l'hypothèse que l'expression des marqueurs génétiques diffère selon les différents stades de différenciation des cellules qui les expriment. Il se pourrait alors que le gène RunX2 non exprimé à un stade particulier lors du processus de différenciation cellulaire se retrouve surexprimé à un stade différent.

b. Activité de la phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline est une enzyme hautement impliquée dans la biominéralisation de certains tissus. La phosphatase alcaline non spécifique (PAL), permet l'hydrolyse et la réduction de la concentration locale d'un puissant inhibiteur de la minéralisation ; le pyrophosphate inorganique (PPi). De plus, la PAL permet de déphosphoryler l'ostéopontine, inhibitrice de la minéralisation, sous la forme phosphorylée (116).

Ces dernières années, plusieurs recherches se sont intéressées à l'activité de la PAL en présence de Biodentine™ ou de MTA, que ce soit sur des cellules souches pulpaire humaines (hDPSCs) (111), (117), des cellules ostéoblastiques (SAOS-2) (103), (118) ou des cellules souches murines (93). Il ressort pour l'ensemble de ces travaux, une augmentation générale de l'activité de la phosphatase alcaline en présence des silicates de calcium étudiés.

Bien que les matériaux semblent augmenter tous les deux l'activité de la PAL, aucune différence significative n'est à noter entre eux à ce niveau.

Aux vues de la concordance de ses résultats, ce deuxième critère est en faveur de l'induction de la minéralisation de la matrice extracellulaire par la Biodentine™ et le MTA.

c. Présence de dépôts minéralisés

Le dernier critère repose sur la recherche et l'observation de dépôts minéralisés à l'interface pulpe/matériau de coiffage. Pour se faire, des observations histochimiques ont été réalisées grâce à un colorant, le rouge alizarine, se fixant au calcium.

L'ensemble des auteurs met en évidence que l'exposition de la pulpe à de la Biodentine™ ou à du MTA engendre l'apparition de nodules minéralisés au sein de la matrice extracellulaire. En revanche, leurs résultats divergent concernant les différences entre les 2 biomatériaux.

En effet, les études de Chang et al. et de Gomes-Cornélio et al. respectivement de 2014 et 2015, ne trouvent aucune différence significative en termes de quantité de minéralisation entre la Biodentine™ et le MTA (117), (118). A l'inverse, Collado-Gonzales et al. et Rodrigues et al. constatent des nodules minéralisés plus importants en nombre et plus intenses avec la Biodentine™ en comparaison au MTA (66), (103).

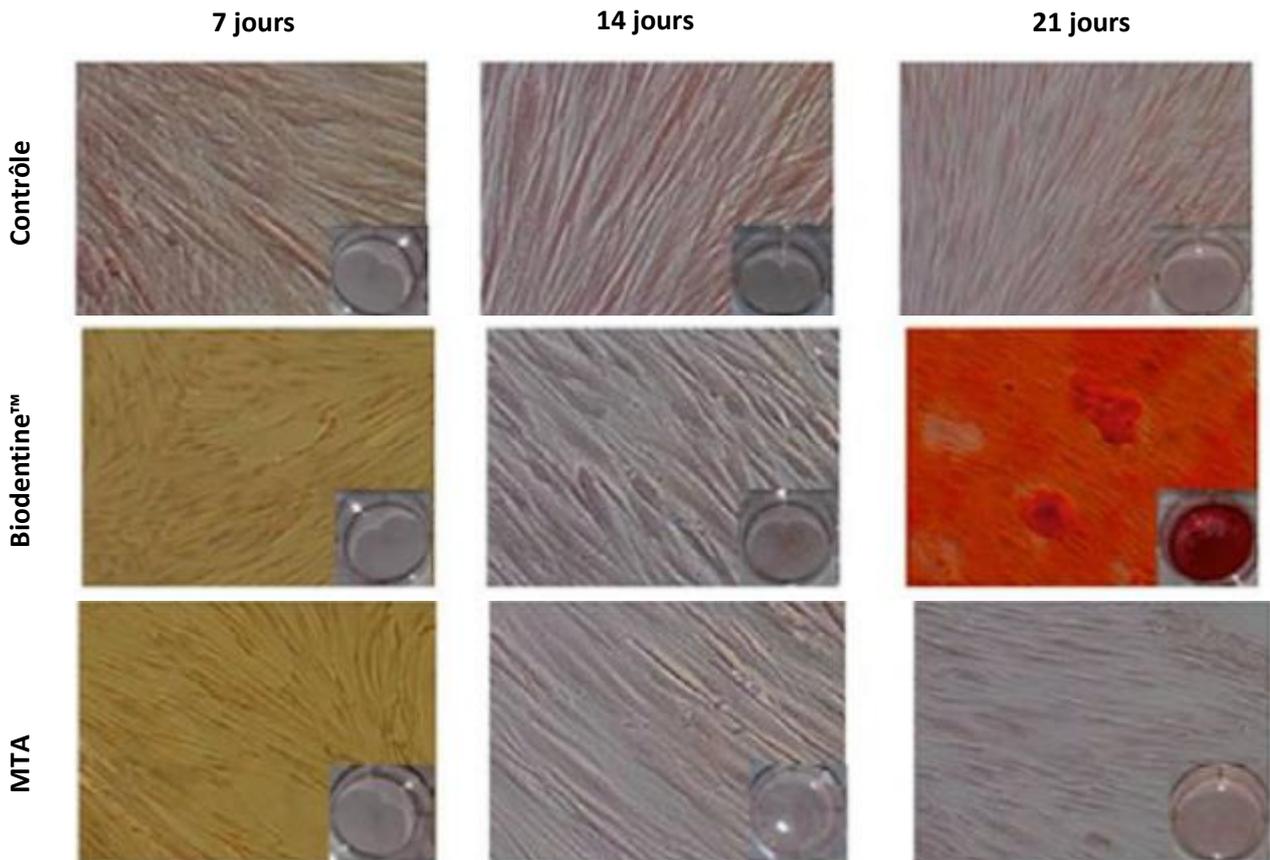


Figure 19 – Coloration au rouge alizarin des nodules minéralisés dans une culture de cellules SHEDs en présence de Biodentine™ ou MTA comparé à un groupe témoin. Dans cet exemple, la coloration en présence de MTA semble moins prononcée qu’avec la Biodentine™ (66).

Cependant, il s’avérerait que la Biodentine™ et le MTA soient plus efficaces que d’autres matériaux de coiffage tels que l’IRM® ou TheraCal® (66), (111).

Laurent et al. ont eu une approche différente en choisissant d’étudier des troisièmes molaires exfoliées en *ex vivo*. Après avoir procédé à un coiffage pulpaire à la Biodentine™, ils réalisent des coupes histologiques analysées grâce à la coloration hématoxyline-éosine. Ils observent l’apparition de nodules minéralisés dès le deuxième jour sur certaines dents et sur l’ensemble des dents après 14 jours. De plus, ils constatent que ces nodules ont l’aspect d’ostéodentine. Cette dernière est constituée de dentine incluant des cellules osseuses où les ostéocytes sont incorporés dans des ostéoplastes (1). Enfin, ils remarquent, par immunohistochimie, l’expression de Collagène 1 et d’ostéonectine au sein des dépôts minéralisés (119).

Nowicka et al. ont réalisé une étude *in vivo* sur des dents ultérieurement extraites pour raison orthodontique. Ils ont procédé à un coiffage pulpaire à la Biodentine™ sur la moitié des dents et au MTA sur l’autre moitié. Ils ont également utilisé la méthode histochimique par coloration à

l'hématoxyline-éosine. Leurs résultats se recourent avec ceux de Laurent et al., avec la formation d'un tissu dur et l'enclavement de cellules au sein de ce pont dentinaire. Cette étude ne permet cependant pas de mettre en avant l'efficacité d'un matériau par rapport à l'autre (82).

De Rossi et al., ayant réalisé la même étude *in vivo* que Nowicka mais sur des dents de chiens, notent également la formation de tissu dur à l'interface matériau/pulpe que ce soit avec de la Biodentine™ ou du MTA. En revanche, ils mettent en évidence une plus grande efficacité et une couche plus épaisse, en présence de Biodentine™ par rapport au MTA (formation d'un pont dentinaire dans 96,8 % des cas pour la Biodentine™ contre 72,2 % pour le MTA) (120).

Ce troisième critère vient confirmer les deux précédents et permet d'affirmer que la Biodentine™ et le MTA sont des matériaux bioactifs induisant la minéralisation de la matrice extracellulaire. Il permet aussi d'en savoir un peu plus sur la qualité du tissu dur néoformé.

En effet, Bortoluzzi et al. ont observé que la minéralisation de la matrice extracellulaire sécrétée par les HDPSCs différenciées se présente sous la forme de grappes circulaires de cristallites en forme d'aiguilles (114) Cette présentation diffère de celle de la dentine constituée de cristallites au sein de fibrilles de collagène minéralisées. Ce résultat est en accord avec une étude de 2014 observant sur des coupes *in vivo* de dentine de réparation, la présence d'un tissu amorphe minéralisé et atubulaire (121).

Le dernier point qui peut être noté est l'évident désaccord des auteurs sur la possible supériorité d'efficacité de la Biodentine™ comme agent bioactif. Les avis restent partagés et seuls des études complémentaires et un plus grand recul clinique, permettront d'affirmer si la Biodentine™ est plus efficace dans la synthèse d'un pont dentinaire que le MTA.

d. Composition de la couche minéralisée

En 2005, Sarkar et al. constatent à la jonction dentine/MTA, en présence de tampon phosphate salin (PBS), une précipitation de cristaux semblables à de l'hydroxyapatite. Ils suggèrent que les ions calcium relargués par le MTA réagissent avec le phosphate et permettent la création de cette couche d'hydroxyapatite. Cette découverte atteste du caractère bioactif du MTA (122), (123). Par la suite, d'autres chercheurs viendront confirmer ce résultat, Tay et al. en 2007 (124) et Reyes-Carmona et al. en 2009 (125).

Tay et al. expliquent que l'interaction entre les ions calcium relargués par le MTA et le PBS conduit à la formation d'une couche amorphe de phosphate de calcium. Cette couche initiale vient finalement s'hydrolyser en une couche d'apatite. Ils constatent cela par la consommation d'ion OH⁻ incorporés dans les sites OH des apatites entraînant une diminution constante du pH (124).

Cependant, les auteurs ne s'entendent pas sur le type d'apatite synthétisée (hydroxyapatite ou apatite carbonatée). En 2014, des analyses par diffraction de neutrons, permettent d'affirmer qu'il s'agit d'hydroxyapatite à l'interface Biodentine™/dentine (126).

Dans son étude de 2005, Sarkar et al. (122) avancent la théorie que la barrière de tissu dur synthétisée après effraction pulpaire à l'interface MTA/pulpe est également constituée d'hydroxyapatite selon le même principe que vu précédemment. Pour cela, ils s'appuient sur les résultats d'un article portant sur l'activité dentinogénique du MTA lors de coiffage pulpaire sur des dents de chien (127). Cette étude constate que la zone minéralisée à la jonction MTA/pulpe est une zone de structure cristalline composée de calcium et de phosphate suggérant ainsi la formation d'hydroxyapatite. Une autre étude confirme la présence de ces deux éléments dans le pont dentinaire après coiffage pulpaire au MTA sur des dents de chien (128).

6) Coiffage direct versus indirect

A ce jour, plusieurs articles mettent en avant l'intérêt et les bons résultats des ciments silicates tel que le MTA et la Biodentine™ dans les coiffages pulpaires indirects (CPI).

Leye-Benoist et al., en 2012, enregistrent un meilleur taux de succès pour le MTA que le Dycal® (hydroxyde de calcium) comme matériau de CPI à 3 mois. Cependant, ils ne constatent aucune différence dans l'épaisseur du pont dentinaire à 6 mois (129).

Petrou et al., en 2013, observent un fort taux de réussite des CPI avec le MTA (94,5 %) et supérieur à celui réalisé avec de l'hydroxyde de calcium (86,9 %) (130).

Hashem et al., en 2015, montrent un plus grand nombre de lésions apicales lors de CPI avec du Fuji IX qu'avec de la Biodentine™ (131).

Mais qu'en est-il concrètement des réactions pulpaires lors de la mise en place d'un matériau de coiffage à distance de la pulpe ?

En effet, les différentes propriétés pulpaires induites par la Biodentine™ et le MTA étudiées dans cette deuxième partie concernent des contacts directs entre le tissu pulpaire et les biomatériaux.

Certains auteurs se sont intéressés de plus près aux effets des silicates de calcium lors de CPI sur les propriétés pulpaires.

a. Angiogenèse

En 2011, une étude constate un taux plus important d'expression de VEGF par les cellules pulpaires lorsque celles-ci sont en contact direct avec le MTA. Elle laisse donc sous-entendre, que l'induction d'une néovascularisation et donc d'une réparation pulpaire serait plus efficace lors d'un contact direct avec le MTA plutôt qu'à distance (109).

b. Cytotoxicité

En 2018, Loison-Robert et al. mènent une expérience pour déterminer la différence de cytotoxicité de la Biodentine™ lors de coiffages pulpaires directs *versus* lors des coiffages pulpaires indirects.

Pour cela, ils interposent une couche de gel d'agarose entre la Biodentine™ et les hDPSCs. Ils constatent une diminution du nombre de cellules aux jours 5 et 8 lors de contact direct, ce qui n'est pas le cas lors d'une interposition de gel d'agarose. Cela peut signifier que le contact direct engendre une cytotoxicité ou diminue la prolifération. Celles-ci sont éventuellement expliquées par la présence du matériau, diminuant l'espace disponible pour la prolifération. Cependant, après 8 jours, aucune différence de cytotoxicité n'est constatée entre les deux milieux (64).

A première vue, on pourrait être tenté de dire que la présence d'une distance (grâce au gel d'agarose ou à la dentine) entre la Biodentine™ et les cellules pulpaires diminue la cytotoxicité de l'agent de coiffage.

Cependant, comme l'explique Loison-Robert et al. (64), trop de facteurs non étudiés expliqueraient les meilleurs résultats de viabilité cellulaire lors de CPI. Il est encore trop tôt pour affirmer une cytocompatibilité plus grande des silicates de calcium lors des CPI.

c. Prolifération

Lors de l'expérience précédente, Loison-Robert et al. (64) ont effectué un test de prolifération des hDPSCs par immunocoloration, lors de contact direct et indirect avec de la Biodentine™. Aucune différence significative n'est constatée entre les deux milieux de culture.

d. Différenciation

Paranjpe et al. se sont intéressés à l'expression d'OCN et DSP, protéines exprimées spécifiquement par les odontoblastes et participant aux processus de minéralisation et de réparation tissulaire. Ils observent une expression plus importante de ces protéines par les cellules souches pulpaire humaines lors de contact direct avec le MTA que lors de l'interposition d'une membrane entre eux.

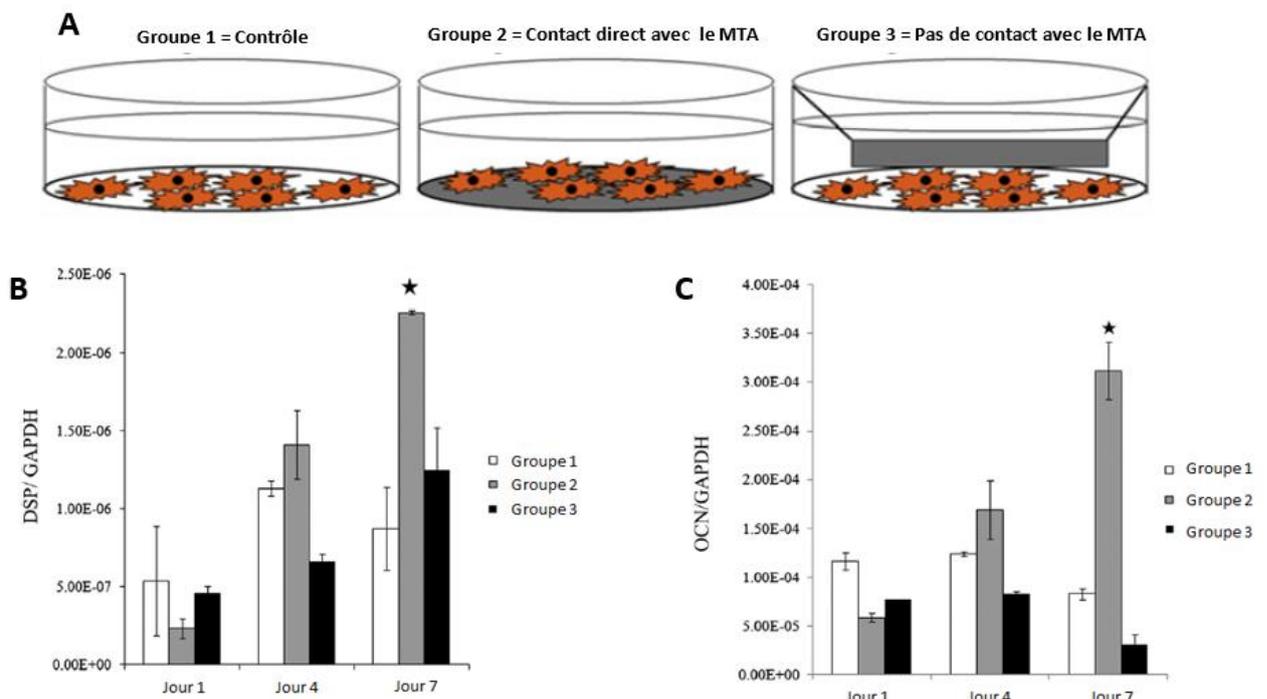


Figure 20 - Schéma de l'expérience avec dans le groupe 1 des cellules pulpaire humaines sans MTA, dans le groupe 2 des cellules pulpaire humaines en contact directe avec du MTA et dans le groupe 3 des cellules pulpaire humaines en contact indirect avec le MTA grâce à une membrane. (A) Mesure de l'expression du gène DSP (B) et OCN (C) par RT-PCR. Le gène GAPDH sert de référence (109).

Dans leur conclusion, les auteurs restent méfiants quant à un possible effet de la membrane d'interposition. Néanmoins, ils s'accordent sur le fait que le contact direct avec le MTA permet une augmentation de la différenciation et de l'activation des odontoblastes dans le processus de réparation et de synthèse de dentine tertiaire (109).

e. Minéralisation

En 2017, une étude a observé la libération d'ions Ca^{2+} et OH^- (impliqués dans la synthèse de dentine tertiaire) à travers la dentine par différents matériaux de coiffage lors de CPI (132). Bien que les 4 matériaux permettent la diffusion d'ions Ca^{2+} et OH^- , les auteurs constatent des résultats significativement meilleurs pour la Biodentine™ et le TheraCal® comparé au Calcimol et au MTA.

7) Pulpotomie partielle

La pulpotomie partielle est l'éviction de la couche externe des tissus endommagés et hyperémiques dans les pulpes exposées, suivi par la mise en place d'un biomatériau. C'est une procédure considérée à mi-chemin entre le coiffage pulpaire direct et la pulpotomie complète. En théorie, le retrait du tissu infecté permettrait de conserver une pulpe vitale et fonctionnelle (133).

En effet, plusieurs études ont démontré qu'en éliminant l'agent causant l'inflammation, une pulpe gravement enflammée pouvait guérir (134), (135).

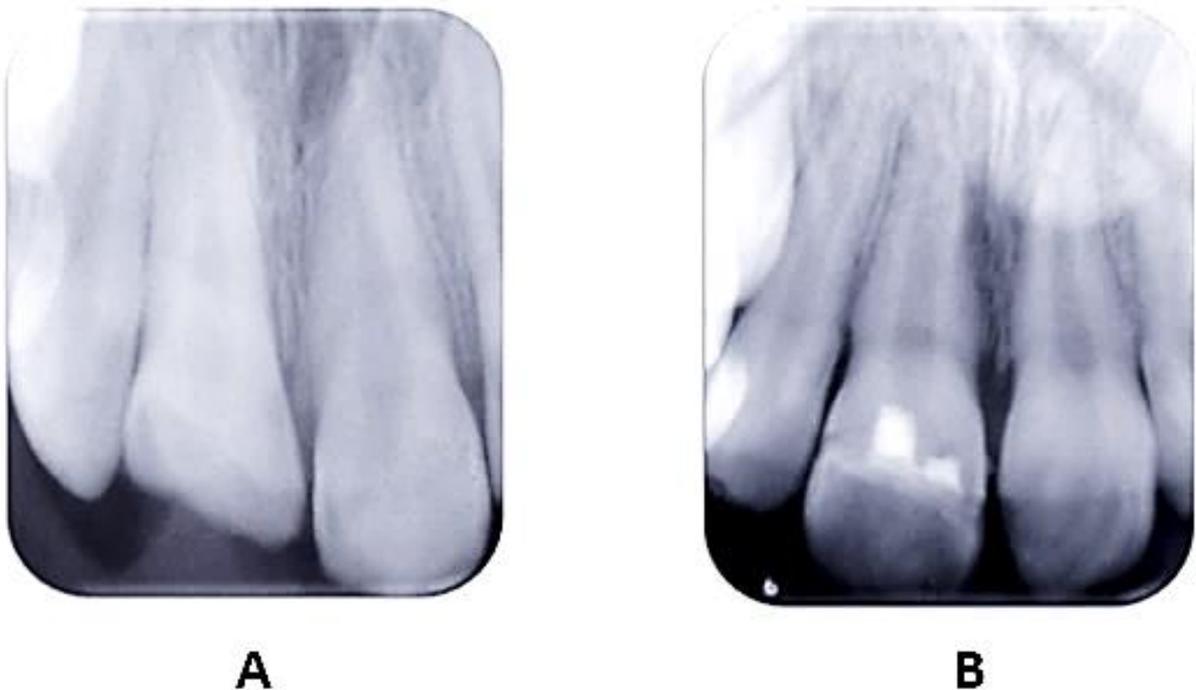


Figure 21 – Radiographie pré-opératoire suite à une fracture amélo-dentino-pulpaire d'une incisive centrale (A) suivie d'une radiographie post-opératoire d'une pulpotomie partielle au MTA (B) (133).

En 1978, CVEK explique que l'intérêt et la différence par rapport à un coiffage pulpaire direct est le volume et la surface, plus importants pour la rétention du biomatériau. En effet, celui-ci est maintenu sur une hauteur d'environ 2 mm à l'intérieur de la chambre. De plus, le biomatériau est directement en contact avec la pulpe saine et non avec le tissu infecté comme cela est le cas lors de coiffage pulpaire direct (136).

Une revue de synthèse menée par Aguilar et al. en 2011, compare les taux de succès d'un coiffage pulpaire direct et d'une pulpotomie partielle avec de l'hydroxyde de calcium ou du MTA sur les trois premières années suivant l'intervention (succès basé sur des critères cliniques et radiologiques). Ils constatent que dans les différents articles étudiés, le taux de succès est meilleur lors d'une pulpotomie partielle (137).

En ce qui concerne les produits de coiffage, une étude de Bakhtiar et al. a cherché à déterminer les différences de réactions pulpaires lors de pulpotomie partielle en fonction du biomatériau utilisé. Pour cela des pulpotomies partielles sur 27 molaires humaines ont été réalisées et séparées en trois groupes : Biodentine™, Theracal®, et MTA. Après 8 semaines, des tests cliniques et électriques ont été effectués ainsi que des analyses histologiques après extractions.

En termes d'examens cliniques, aucune différence significative n'est à noter entre les 3 groupes. Cependant, au niveau histologique, une désorganisation pulpaire au contact du MTA et principalement du Theracal® a pu être observée, signe d'une inflammation initiale plus importante en présence de ces derniers en comparaison à la Biodentine™.

De même, la Biodentine™ présente de meilleurs résultats au niveau de la minéralisation et de l'élaboration d'un pont dentinaire (présence d'un pont dentinaire complet dans 100 % des cas avec de la Biodentine™, dans 11 % des cas en présence de Theracal®, et dans 56 % des cas en présence de MTA). L'épaisseur du pont dentinaire reste plus importante avec la Biodentine™ (138).

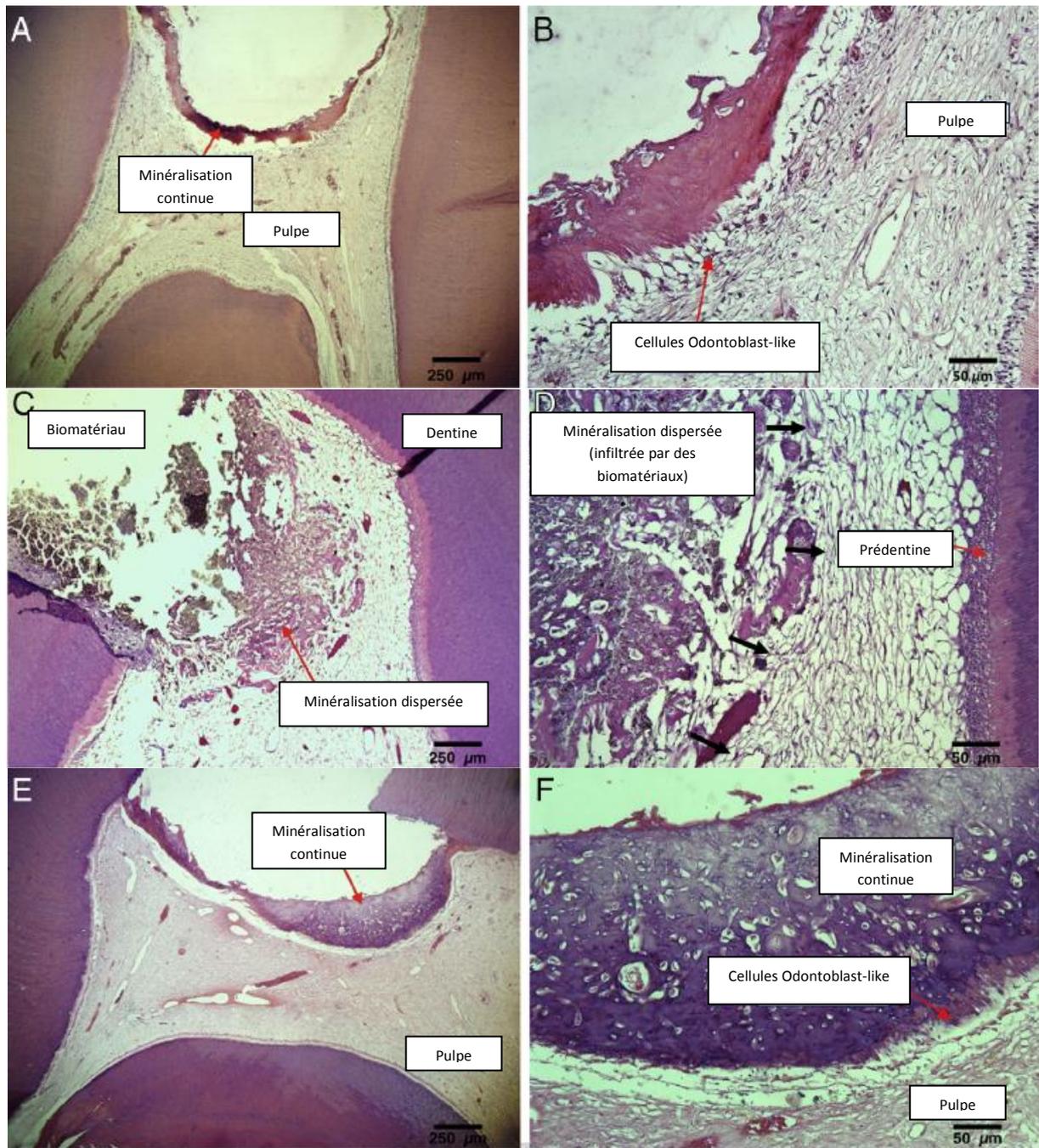


Figure 22 – (A) Pulpotomie partielle avec MTA qui révèle la formation d'un pont dentinaire complet (grossissement X40). (B) Formation de nouvelles cellules Odontoblastiques (grossissement X200) (C) Formation d'un pont dentinaire non continu et minéralisation désorganisée en présence de Theracal (X40). (D) Pulpe désorganisée sous le biomatériau (X200). (E) Formation d'un pont dentinaire complet lors d'une pulpotomie partielle avec de la Biodentine™ (X40). (F) Formation de nouvelles cellules Odontoblastiques (X200) (138).

En conclusion, bien que des réserves ont été émises sur la présence de biais, il semblerait que cette alternative au coiffage pulpaire direct présente des résultats comparables voire meilleurs à ce dernier. Cependant, il a aussi été mis en évidence que le choix du matériau de coiffage joue un rôle crucial en ce qui concerne la réaction pulpaire et ainsi l'élaboration d'un pont dentinaire. Sur ce point, la Biodentine™ serait le biomatériau le plus efficace.

III- ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

L'ensemble de ce travail est réalisé dans son intégralité à partir de la littérature. Afin de pouvoir répondre à la question « quels sont les effets de la Biodentine™ et du MTA sur la réponse pulpaire ? », il est nécessaire de procéder au préalable à une analyse critique des articles et revues utilisés. Ce travail d'analyse permet d'évaluer la qualité des articles afin d'en déterminer l'intérêt scientifique avant de conclure sur la problématique posée.

8) Sélection des articles

La première étape de la recherche bibliographique est l'emploi de l'outil PubMed en utilisant les mots clés suivants : « mineral trioxide aggregate dental pulp », « Biodentine dental pulp », « Mineral trioxide aggregate pulp capping », « Biodentine pulp capping ».

Résultats :

A ce stade de la documentation voici les résultats de la recherche électronique basée sur les mots clés :

Mots clés	Nombre d'articles
« Mineral trioxide aggregate dental pulp »	844
« Biodentine dental pulp »	158
« Mineral trioxide aggregate pulp capping »	391
« Biodentine pulp capping »	103

Tableau 1 – Résultat de la recherche bibliographique sur PubMed

Afin de préciser la recherche bibliographique, certains critères d'inclusion et d'exclusion sont utilisés.

a. Pré-sélections des études

- Critères d'inclusion :

- Article en anglais ou en français.
- Article publié à partir de l'an 2000.
- Article comprenant les termes « mineral trioxide aggregate » ou « Biodentine™ » ou « calcium silicate » dans le titre.

- Critères d'exclusion :

- Article publié dans une autre langue que l'anglais ou le français.
- Article publié avant l'an 2000
- Article ne comprenant pas les termes « mineral trioxide aggregate » ou « Biodentine™ » ou « calcium silicate » dans le titre.

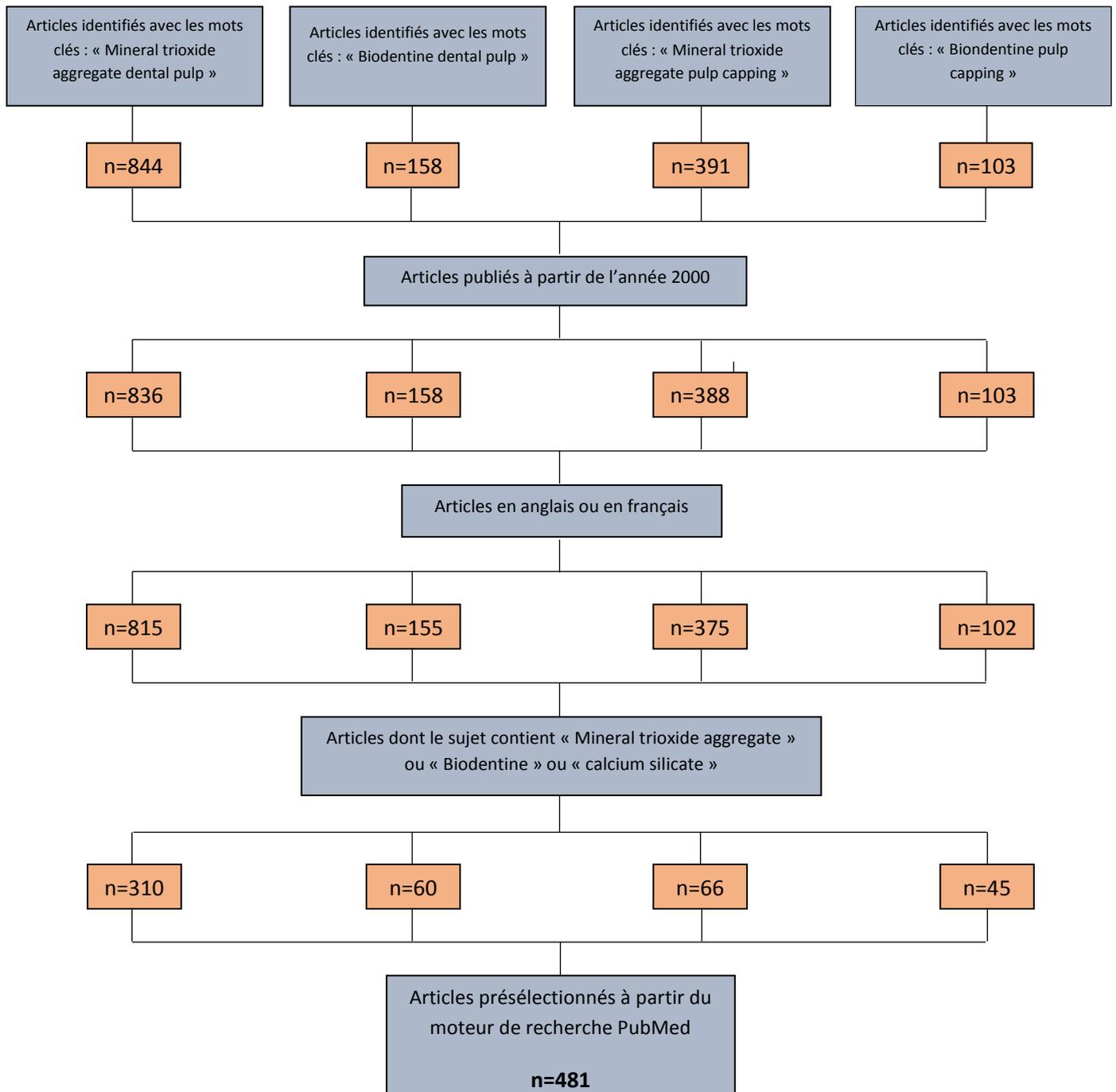


Figure 23 - Organigramme présentant les résultats de la recherche bibliographique

A ce stade de la recherche électronique, PubMed a permis de présélectionner 481 articles. La deuxième étape consiste à lire les titres de chacun des articles afin d'éliminer les doublons et ceux dont le sujet ne traite pas de la problématique étudiée.

Une fois ce travail effectué, 213 articles se voient éliminés, ramenant le total de bibliographies à n=268.

b. Lecture des articles

La lecture des résumés constitue l'étape suivante, et permet à son tour d'éliminer 187 articles, laissant un total de 81 articles.

Enfin, la dernière étape de sélection de la bibliographie se fait par la lecture complète des articles restants, afin de ne garder que les sujets pertinents.

53 articles sont alors retirés, n'en laissant que 28. A ceux-ci se rajoutent 8 articles qui sortent des critères d'inclusion de départ mais dont l'intérêt pour répondre à la problématique s'est présenté au cours de la rédaction de la thèse.

Au total, 36 articles sont donc retenus pour répondre à la question « quels sont les effets de la Biodentine™ et du MTA sur la réponse pulpaire ? ».

9) Analyse de la littérature

La Haute Autorité de Santé (HAS) a établi une méthode d'analyse de la littérature et de gradations des recommandations, fondée sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Cette méthode est présentée dans le tableau suivant :

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 2 – Gradation des recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique fourni par la littérature, d'après le guide d'analyse de la littérature de la HAS.

Le tableau suivant présente les 36 articles sélectionnés pour l'analyse de la littérature ainsi que leurs principales caractéristiques. Ils sont classés par ordre alphabétique selon le nom de leurs auteurs.

Réf.	Auteurs et année	Objet d'étude	Type d'étude	Effectif source	Analyse statistique
1	AL-Rabeah et al. 2006	Interactions des cellules osseuses avec le MTA	<i>In Vitro</i>	-	?
2	Araújo et al. 2018	Effets du MTA et Biodentine™ sur la viabilité, la prolifération, la différenciation et la migration de cellules souches humaines	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA et Test de Tukey P<0.05
3	Attik et al. 2014	Biocompatibilité de la Biodentine et du MTA sur des cellules MG63 humaines	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA p<0.05
4	Bortoluzzi et al. 2015	Comparaison de la viabilité cellulaire et du potentiel ostéogénique de Biodentine™ et Theracal™ face au MTA	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA et test de Holm-Sidak P<0.0085
5	Bozeman et al. 2006	Analyse des précipités de cristaux provenant du MTA	<i>In Vitro</i>	-	Anova et test de Tukey P<0.05
6	Chang et al. 2014	Evaluation de la biocompatibilité, de la réponse inflammatoire, du potentiel odontoblastique de Biodentine™, MTA et IRM sur des cellules pulpaire humaines	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA
7	Chang et al. 2015	Effet du MTA sur la différenciation cellulaire, la réponse inflammatoire et le potentiel angiogénique	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA, Test de Bonferroni P<0.05
8	Chou et al. 2014	Effets du MTA sur la viabilité et l'angiogenèse des hDPSCs via la voie de signalisation p38	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA, Test de Scheffé P<0.05
9	Collado-González et al. 2017	Cytotoxicité et bioactivité de Biodentine et MTA sur des cellules souches humaines	<i>In Vitro</i>	-	Test Kolmogorov-Smirnov, ANOVA, Test de BONFERRONI et Test de TUKEY P<0.05
10	Corral Nuñez et al. 2014	Expression par les fibroblastes pulpaire humains de IL-1α et IL-6 en présence de Biodentine et MTA	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA P<0.05

11	Costa et al. 2016	Effets ostéogéniques et angiogéniques de MTA et Biodentine™	<i>In Vitro / Ex Vivo / In Vivo</i>	Cellules souches mésenchymateuses / os pariétal de souris / œufs de poule fertilisés	ANOVA, test de Bonferroni P<0.05
12	Da Fonseca et al. 2016	Réponse inflammatoire et immuno-expression d'IL-6 en présence de MTA et Biodentine	Article thérapeutique. Etude menée sur des animaux	60 rats	ANOVA, Test de Tukey P<0.05
13	Daltoé et al, 2016	Expression des marqueurs de minéralisation en présence de Biodentine et MTA	<i>In Vitro / In Vivo</i>	(-) / 87 dents de chiens	ANOVA, TEST de BONFERRONI, Test de TUKEY p<0.05
14	De Rossi et al. 2014	Comparaison de la réponse pulpaire après coiffage pulpaire à la Biodentine™ ou MTA chez le chien	Article thérapeutique. Etude menée sur des animaux	30 dents de chiens	Test de Fisher, test de Mann-Whitney P<0.05
15	Ding et al. 2010	Génotoxicité du MTA sur des cellules MG63 humaines	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA p<0.05
16	Gomes-Cornélio et al. 2016	Cytotoxicité et génotoxicité du MTA sur des SAOS-2	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA, test de Bonferroni, test de Kruskal-Wallis et test de Dunn P<0.05
17	Gomes-Cornélio et al. 2017	Bioactivité de MTA et Biodentine™ sur des ostéoblaste-like	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA , Test de Bonferroni P<0.05
18	Jafari et al 2017	Propriétés du MTA	Revue de synthèse	PubMed	-
19	Kulan et al. 2017	Effets du MTA sur la différenciation des cellules souches humaines	<i>In Vitro</i>	-	Mann-Whitney et Kruskal Wallis P<0.05
20	Lange et al. 2009	Action de IL- β lors de la cicatrisation osseuse	<i>In Vitro</i> + étude menée sur des animaux	n=?	Test de Student
21	Laurent et al. 2012	Effets de Biodentine™ sur la sécrétion de TGF- β et la synthèse de dentine	<i>Ex Vivo</i>	15 dents humaines	Test de Kruskal Wallis et de Mann-Whitney P<0.05
22	Lee et al. 2006	Effets du peroxyde d'hydro-gène sur la minéralisation par les odontoblastes	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA, Test de Tukey P<0.05
23	Loison-Robert et al. 2018	Effets biologiques de la Biodentine sur des cellules pulpaires humaines	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA P<0.05

24	Luo et al. 2014	Effets de la Biodentine sur la migration, la prolifération et l'adhésion	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA, Test de STUDENT et Test de NEWMAN-KEULS P<0.05
25	Nowicka et al. 2013	Réponse du complexe dentino-pulpaire après coiffage au MTA et Biodentine™	<i>In Vivo</i>	28 dents humaines	Test de Mann-Whitney P<0.05
26	Paranjpe et al. 2011	Effets du MTA sur la différenciation des cellules souches	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA, Test de Holm-Sidak P<0.05
27	Paula-Silva et al. 2009	Implication du TNF- α dans la différenciation des cellules souches pulpaire	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA et test de Tukey P<0.05
28	Peng et al. 2011	Effets des silicates de calcium sur la prolifération et la différenciation de cellules pulpaire humaines	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA et Test de TUKEY P<0.05
29	Peters et al. 2016	Effets de MTA et Biodentine™ sur la viabilité cellulaire et le relargage de facteurs de croissance angiogéniques sur des SCAP	<i>In Vitro</i>	-	Anova, Test de Tukey P<0.05
30	Rodrigues et al. 2017	Cytotoxicité et bioactivité de Biodentine™ et MTA sur des SAOS-2	<i>In Vitro</i>	-	Anova, test de Tukey et test de Bonferroni P<0,05
31	Sarkar et al. 2005		<i>In Vitro / Ex Vivo</i>	~ / 2 dents humaines monocalaires	?
32	Tomás-Catalá et al. 2017	Effets biologiques du MTA sur les hDPSCs	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA, Test de BONFERRONI et Test de TUKEY P<0.05
33	Tomás-Catalá et al. 2018	Biocompatibilité de la Biodentine	<i>In Vitro</i>	-	ANOVA et Test de Tukey P<0.05
34	Zakerzadeh et al. 2017	Cytotoxicité et génotoxicité de Biodentine et MTA sur des cellules pulpaire humaines	<i>In Vitro</i>	-	Test de Kruskal Wallis P<0.05
35	Zanini et al. 2012	Effets de la Biodentine sur la différenciation et la biominéralisation	<i>In Vitro</i>	-	Test de Mann-Whitney P<0.05
36	Zhu et al. 2000	Adhésion d'ostéoblastes humains sur du MTA et IRM	<i>In Vitro</i>	-	?

Au total, parmi ces 36 articles, un seul est une revue de synthèse d'études préalablement menées, 8 sont des articles thérapeutiques d'études menées *In Vivo* ou *Ex Vivo* (3 sur des sujets humains et 5 sur des animaux). Les 27 articles restants sont des études menées sur des échantillons *In Vitro*.

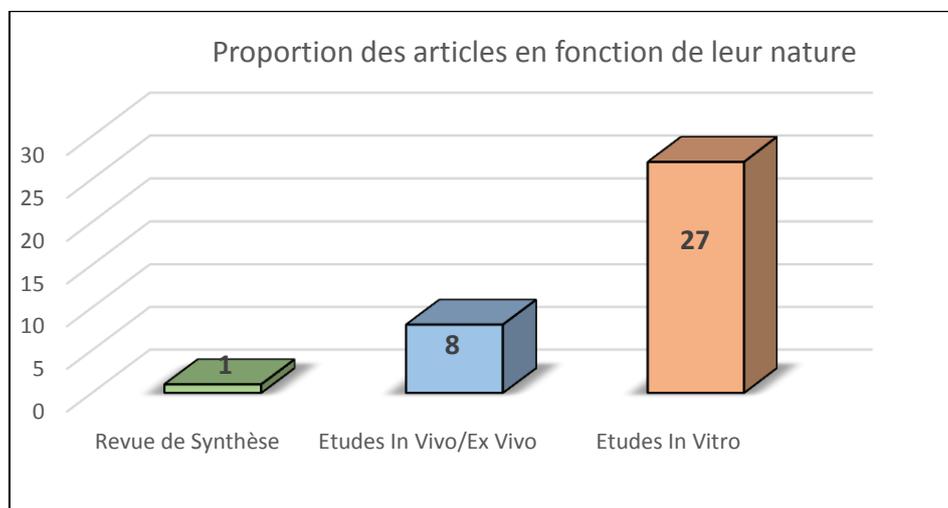


Figure 24 – Histogramme représentant la proportion des articles en fonction de leur nature

a. Analyse de la revue de synthèse

La revue de synthèse porte la référence suivante : 18

	Totalement	Partiellement	Pas du tout
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	✓		
2. Méthodologies			
2.1 Procédures de sélection			
• L'auteur décrit ses sources de données		✓	
• Les critères de sélection des études sont pertinents	✓		
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	✓		
• Les études non publiées sont prises en compte		✓	
2.2 Méthode d'analyse			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)			✓
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats			✓

<p>3. Résultats</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'auteur décrit les résultats • L'auteur commente la validité des études choisies • Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées <p>4. Applicabilité clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée 			<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>
--	--	--	-------------------------------------

Tableau 3 - Critères d'analyse des revues de synthèse, d'après le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'ANAES, 2000.

L'analyse de la revue de synthèse permet de montrer que les auteurs sont parfaitement explicites quant aux objectifs de leur revue. A cela s'ajoutent des procédures de sélection relativement rigoureuses, notamment avec des critères d'inclusion et d'exclusion parfaitement détaillés.

Cependant, il est important de remarquer les lacunes en ce qui concerne les méthodes d'analyse et l'exploitation des résultats. Ce manque d'informations concernant plusieurs critères, notamment les modalités de lecture, la synthèse des résultats, engendre un faible niveau de preuve et par conséquent le **grade C**.

b. Analyse des articles thérapeutiques

Les références des articles sont les suivantes : 11/12/13/14/20/21/25/31

	OUI	NON	?
1. Les objectifs sont clairement exposés	11/12/13/14/20/21/25/31		
2. Méthodologie de l'étude			
<ul style="list-style-type: none"> • L'étude est comparative 	11/12/13/14/20/21/25	31	
<ul style="list-style-type: none"> - L'étude est prospective 	11/12/13/14/20/21/25/31		
<ul style="list-style-type: none"> - L'étude est randomisée 		11/12/13/14/21/31	20/25

<ul style="list-style-type: none"> Le calcul du nombre de patients a été fait <i>a priori</i> 		13/14/21/25/31	11/12/20
<ul style="list-style-type: none"> La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée 		11/12/13/14/21/25/31	20
<ul style="list-style-type: none"> Toutes les variables cliniquement présentes sont prises en compte 	12/14/21	13/20/25	11/31
<ul style="list-style-type: none"> L'analyse statistique est adaptée 		31	11/12/13/14/20/21/25
<ul style="list-style-type: none"> L'analyse est faite en intention de traiter 	14/21/25/31	13	11/12/20
3. Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude et tiennent compte d'éventuels effets secondaires	11/12/14/25	21/31	13/20
4. Applicabilité clinique			
<ul style="list-style-type: none"> La signification clinique est donnée 	12/13/14/20/21/25/31	11	
<ul style="list-style-type: none"> Les modalités de traitement sont applicables en routine 	14/25/31	11/12/13/20/21	

Tableau 4 - Critères d'analyse des articles thérapeutiques, d'après le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations de l'ANAES, 2000.

Après analyse des articles thérapeutiques, il ressort principalement, malgré des objectifs clairement exposés, un défaut de méthodologie en ce qui concerne les patients ainsi que l'analyse statistique. Par conséquent, aucun de ces 8 articles ne peut être élevé au-dessus du grade C.

c. Analyse des études *in vitro*

L'ensemble de ces articles a une force de recommandation de grade C de par l'impossibilité de traduire leurs résultats à des sujets *in vivo*. En effet, les conclusions de ces études donnent une appréciation uniquement au niveau cellulaire, des interactions entre la Biodentine™, le MTA et l'organisme humain. De ce fait, une quelconque extrapolation de ces résultats à des sujets *In Vivo* ne relève alors que de l'hypothèse.

Cependant, il reste intéressant d'évaluer la qualité de ces articles. Le guide de l'ANAES ne proposant aucune méthode d'analyse, ces études vont être comparées en transposant les critères d'évaluation précédemment vus pour les articles de synthèse et les articles thérapeutiques.

Les références des articles sont les suivantes :

1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/16/17/19/22/23/24/26/27/28/29/30/32/33/34/35/36

	OUI	NON	?/incomplet
1. Les objectifs sont clairement exposés	1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/16/ 17/19/22/23/24/26/27/28/29 /30/32/33/34/35/36		
2. Méthode d'analyse			
• Le protocole est détaillé	1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/16/ 17/19/22/23/24/26/27/28/29 /30/32/33/34/35/36		
• L'étude est comparative	1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/16/ 17/19/22/23/24/26/27/28/29 /30/32/33/34/35/36		
- L'étude est randomisée		1/3/6/7/10/16/17/ 19/23/26/27/29/35	2/4/5/8/9/15/22/ 24/28/30/32/33/ 34/36
• L'échantillon est suffisant (> 30)	2/5/8/9/15/22/24/28/32/33/ 34/36	1/3/4/6/7/10/16/17 /19/23/26/29/35	27/30
• L'échantillon est d'origine humaine	1/2/3/4/6/7/8/9/15/16/17/19 /23/24/26/27/28/29/30/32/ 33/34/36	5/10/22/35	
• Les critères de sélection des échantillons sont exposés	1/2/3/5/6/7/9/10/19/23 /24/27/29/33/36	4/15/16/22/28/30/ 34/35	8/17/26/32
• Une analyse statistique est menée	2/4/5/7/8/9/16/17/19/22 /24/26/27/28/29/30/32/ 33/35		1/3/6/10/15/23/ 34/36
3. Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude.	1/2/3/4/5/6/7/8/9/10/15/16/ 17/19/22/23/24/26/27/28/29 /30/32/33/34/35/36		

4. La signification des résultats est expliquée et exploitable cliniquement	1/2/3/4/5/6/7/8/16/17/ 19/23/24/26/27/28/29/ 30/32/33/34/35	9	10/15/22/36
--	---	---	-------------

Tableau 5 – Analyse de la qualité des études In Vitro

Encore une fois, les lacunes de méthodologie, notamment sur le choix des échantillons et de l'analyse statistique, desservent la qualité du niveau de preuve de certains articles. Cependant, une majeure partie de ces études présentent des résultats détaillés et parfaitement cohérents avec les objectifs préalablement établis.

De plus, il est important de noter que l'ensemble de tous les articles étudiés fait preuve d'une reproductibilité grâce au détail précis du protocole d'expérience.

En classant les articles par leur niveau de qualité de preuve selon l'ordre suivant : qualité faible / qualité moyenne / qualité haute, on obtient les résultats suivant :

- Faible qualité : 4 articles (10/15/22/35)
- Moyenne qualité : 20 articles
(1/3/4/5/6/7/8/9/16/17/19/23/26/27/28/29/30/32/34/36)
- Bonne qualité : 3 articles (2/24/33)

Ces résultats sont présentés dans l'histogramme suivant :

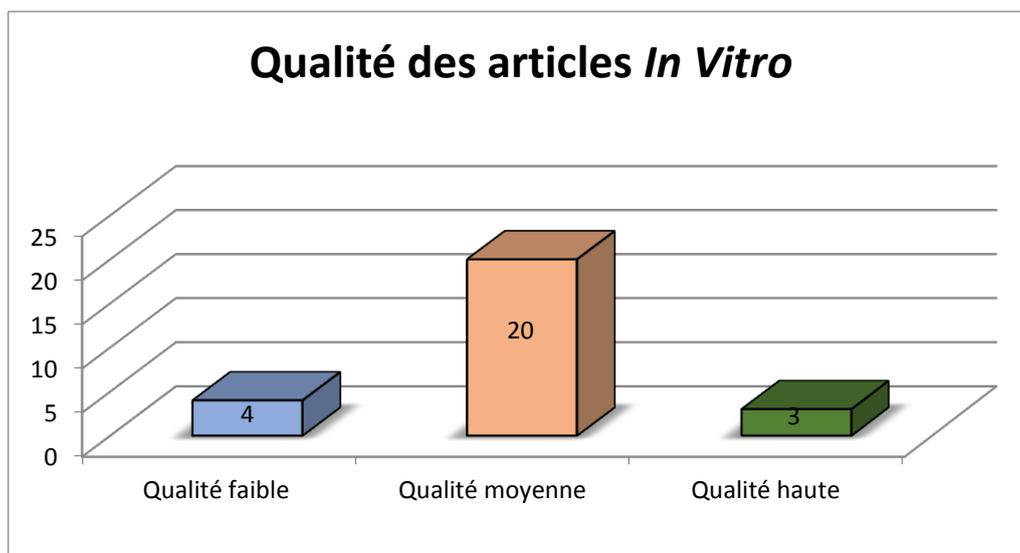


Figure 25 - Histogramme sur la répartition des études in vitro en fonction de leur niveau de preuve

10) Discussion

Après analyse de la littérature, sur les 36 articles retenus, aucun ne dépasse le grade C. Plusieurs raisons à cela :

Premièrement, une majeure partie de ces articles sont des études *in vitro* et, de ce fait, leur niveau de preuve appartient automatiquement au grade C comme vu précédemment.

Deuxièmement, des lacunes apparaissent dans la méthodologie lors de la réalisation de ces études par leurs auteurs. En effet, aucune d'entre elles n'est ou n'a pu prouver être randomisée, facteur pourtant important dans l'établissement de la qualité d'un article. A cela s'ajoute des effectifs souvent insuffisants ou dont le nombre et le choix n'est aucunement expliqué. L'ensemble de ces manquements diminue le niveau de preuve des articles et leur force de recommandation.

Si une quantité importante d'article a été publiée sur le sujet de la Biodentine, du MTA et de leurs influences sur les réactions pulpaires, force est de constater que la qualité ne suit pas.

CONCLUSION

Les réactions pulpaire induites par la mise en place de MTA et de Biodentine™ se jouent sur trois critères : les réactions cellulaires, les réactions inflammatoires et la minéralisation.

Sur le plan cellulaire, l'induction d'une réparation pulpaire nécessite quatre étapes clés : la migration, l'adhésion, la prolifération et la différenciation des cellules. A chaque phase, l'influence positive de la Biodentine™ et du MTA est constatée, améliorant ainsi les processus de cicatrisation. Leurs excellents résultats en termes de cytotoxicité et de génotoxicité, font d'eux des matériaux parfaitement biocompatibles.

Sujet de recherche moins souvent abordé, il semblerait que le MTA et la Biodentine induisent également la synthèse de facteurs angiogéniques. C'est un point essentiel dans l'édification d'une néovascularisation et au niveau du rétablissement du tissu pulpaire.

Sur le plan inflammatoire, il est plus difficile de conclure tant les avis divergent. Cependant, une nouvelle idée émerge quant à l'apparition d'une inflammation qui serait bénéfique à la réparation pulpaire dans une certaine mesure de concentration et de temps. Il est trop tôt pour statuer sur l'induction d'une inflammation consécutive à la mise en place de MTA ou de Biodentine™, néanmoins, le facteur temps expliquerait le désaccord des auteurs sur ce point.

En ce qui concerne la minéralisation, Biodentine™ et MTA ont confirmé leur rôle bioactif par l'augmentation de la synthèse d'une dentine de réparation tant en quantité qu'en qualité.

Si les deux silicates de calcium présentent de nombreux avantages en tant que matériaux de coiffage, il semblerait que la Biodentine™ se distingue du MTA par de meilleurs résultats en matière de cicatrisation pulpaire.

Toutefois, il est important de rester prudent quant à ces conclusions. Effectivement, l'analyse de la littérature révèle d'importantes lacunes sur la réalisation des études diminuant ainsi leur qualité et leur pertinence.

Davantage de recherches *in vivo* et des échantillons plus importants seraient nécessaires pour confirmer les résultats prometteurs observés lors de ce travail sur les réactions pulpaire induites par le MTA et la Biodentine™.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piette E, Goldberg M.

La dent normale et pathologique.

Bruxelles : De Boeck Supérieur,2001.

2. Alqaderi HE, Al-Mutawa SA, Qudeimat MA.

MTA pulpotomy as an alternative to root canal treatment in children's permanent teeth in a dental public health setting.

J Dent. 2014;**42**(11):1390-5.

3. Simon S, Machtou P, Pertot W-J.

Endodontie.

Paris : CdP,2012.

4. Semennikova K, Pradelle-Plasse N.

Les ciments tricalciques.

BioMatér Clin. 2016;**1**(2):10.

5. Tselnik M, Baumgartner JC, Marshall JG.

Bacterial leakage with mineral trioxide aggregate or a resin-modified glass ionomer used as a coronal barrier.

J Endod. 2004;**30**(11):782-4.

6. Goldberg M.

Manuel d'histologie et de biologie buccale.

Michigan : Elsevier Masson,1997.

7. Bhaskar SN, Orban BJ.

Orban's oral histology and embryology.

St. Louis : Mosby Year Book,1991.

8. Misra A, Spencer P, Marangos O et al.

Parametric study of the effect of phase anisotropy on the micromechanical behaviour of dentin-adhesive interfaces.

J R Soc Interface. 2005;**2**(3):145-57.

9. Goldberg M, Smith AJ.

Cells and extracellular matrices of dentin and pulp : a biological basis for repair and tissue engineering.

Crit Rev Oral Biol Med. 2004;**15**(1):13-27.

10. Farges J-C, Alliot-Licht B, Renard E et al.

Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries.

Mediators Inflamm. 2015;2015:1-16.

11. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E.

Is pulp inflammation a prerequisite for pulp healing and regeneration?

Mediators Inflamm. 2015;2015:1-11.

- 12. Goldberg M, Farges J, Lacerdapinheiro S et al.**
Inflammatory and immunological aspects of dental pulp repair.
Pharmacol Res. 2008;**58**(2):137-47.
- 13. Six N, Tompkins.**
Recruitment and characterization of the cells involved in reparative dentin formation in the exposed rat molar pulp after implantation of amelogenin gene splice products A+4 and A-4.
Quintessence Int. 2004;**1**(1):35-44.
- 14. Nanci A.**
Ten Cate's oral histology : development, structure, and function. 8th ed.
St. Louis : Mosby,2012.
- 15. Tziafas D, Belibasakis G, Veis A et al.**
Dentin regeneration in vital pulp therapy : design principales.
Adv Dent Res. 2001;**15**(1):96-100.
- 16. Smith AJ, Scheven BA, Takahashi Y et al.**
Dentine as a bioactive extracellular matrix.
Arch Oral Biol. 2012;**57**(2):109-21.
- 17. Smith AJ.**
Vitality of the dentin-pulp complex in health and disease : growth factors as key mediators.
J Dent Educ. 2003;**67**(6):678-89.
- 18. Magloire H, Romeas A, Melin M et al.**
Molecular regulation of odontoblast activity under dentin injury.
Adv Dent Res. 2001;**15**(1):46-50.
- 19. Inoue T, Shimono M.**
Repair dentinogenesis following transplantation into normal and germ-free animals.
Proc Finn Dent Soc. 1992;**88**(1):183-94.
- 20. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW et al.**
Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex.
J Dent. 2010;**38**(9):687-97.
- 21. Torabinejad M, Watson TF, Ford TP.**
Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material.
J Endod. 1993;**19**(12):591-5.
- 22. Camilleri J, Pitt Ford TR.**
Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material.
Int Endod J. 2006;**39**(10):747-54.
- 23. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F et al.**
Physical and chemical properties of a new root-end filling material.
J Endod. 1995;**21**(7):349-53.
- 24. Miletic V.**
Mineral trioxide aggregate (MTA) in endodontics.
Dental Materials. 2009.
Disponible sur : <http://dental-materials.blogspot.com/2009/11/mineral-trioxide-aggregate-mta-in.html>

- 25. Grech L, Mallia B, Camilleri J.**
Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials.
Dent Mater. 2013;**29**(2):20-8.
- 26. Parirokh M, Torabinejad M.**
Mineral Trioxide Aggregate : a comprehensive literature review - Part I : chemical, physical, and antibacterial properties.
J Endod. 2010;**36**(1):16-27.
- 27. Gancedo-Caravia L, Garcia-Barbero E.**
Influence of humidity and setting time on the push-out strength of Mineral Trioxide Aggregate obturations.
J Endod. 2006;**32**(9):894-6.
- 28. Torabinejad M, Chivian N.**
Clinical applications of mineral trioxide aggregate.
J Endod. 1999;**25**(3):197-205.
- 29. Walker MP, Diliberto A, Lee C.**
Effect of setting conditions on Mineral Trioxide Aggregate flexural strength.
J Endod. 2006;**32**(4):334-6.
- 30. Fridland M, Rosado R.**
MTA solubility : a long term study.
J Endod. 2005;**31**(5):376-9.
- 31. De Souza ETG, Nunes Tameirão MD, Roter JM et al.**
Tridimensional quantitative porosity characterization of three set calcium silicate-based repair cements for endodontic use : tridimensional porosity of endodontic cements.
Microsc Res Tech. 2013;**76**(10):1093-8.
- 32. Fridland M, Rosado R.**
Mineral trioxide aggregate (MTA) solubility and porosity with different water-to-powder ratios.
J Endod. 2003;**29**(12):814-7.
- 33. Namazikhah MS, Nekoofar MH, Sheykhrezae MS et al.**
The effect of pH on surface hardness and microstructure of mineral trioxide aggregate.
Int Endod J. 2008;**41**(2):108-16.
- 34. Min K-S, Yun D-A, Park S-J et al.**
Tooth discoloration induced by calcium-silicate-based pulp-capping materials.
Eur J Dent. 2015;**9**(2):165-70.
- 35. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, et al.**
Chemical differences between white and gray mineral trioxide aggregate.
J Endod. 2005;**31**(2):101-3.
- 36. Kohli MR, Yamaguchi M, Setzer FC et al.**
Spectrophotometric analysis of coronal tooth discoloration induced by various bioceramic cements and other endodontic materials.
J Endod. 2015;**41**(11):1862-6.

- 37. Torabinejad M, Smith PW, Kettering JD et al.**
Comparative investigation of marginal adaptation of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials.
J Endod. 1995;**21**(6):295-9.
- 38. Gondim, Zaia.**
Investigation of the marginal adaptation of root-end filling materials in root-end cavities prepared with ultrasonic tips.
Int Endod J. 2003;**36**(7):491-9.
- 39. Shipper G, Grossman ES, Botha AJ et al.**
Marginal adaptation of mineral trioxide aggregate (MTA) compared with amalgam as a root-end filling material: a low-vacuum (LV) versus high-vacuum (HV) SEM study.
Int Endod J. 2004;**37**(5):325-36.
- 40. John A, Webb T, Imamura G et al.**
Fluid flow evaluation of Fuji triage and gray and white ProRoot Mineral Trioxide Aggregate intraorifice barriers.
J Endod. 2008;**34**(7):830-2.
- 41. Jenkins S, Kulild J, Williams K et al.**
Sealing ability of three materials in the orifice of root canal systems obturated with Gutta-Percha.
J Endod. 2006;**32**(3):225-7.
- 42. Rashmi N, Shinde SV, Moiz AA et al.**
Evaluation of Mineral Trioxide Aggregate, resin-modified Glass Ionomer Cements, and Composite as a coronal barrier : an in vitro microbiological study.
J Contemp Dent Pract. 2018;**19**(3):292-5.
- 43. R&D Department. Septodont (laboratoire).**
Biodentine™ Active Biosilicate Technology™.
Disponible sur : <http://www.oraverse.com/bio/img/Biodentine-ScientificFile.pdf>
- 44. Rajasekharan S, Martens LC, Cauwels RGEC et al.**
Biodentine™ material characteristics and clinical applications: a 3 year literature review and update.
Eur Arch Paediatr Dent. 2018;**19**(1):1-22.
- 45. Gandolfi MG, Siboni F, Botero T et al.**
Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping : biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations.
J Appl Biomater Funct Mater. 2015;**13**(1):43-60.
- 46. Setbon HM, Devaux J, Iserentant A et al.**
Influence of composition on setting kinetics of new injectable and/or fast setting tricalcium silicate cements.
Dent Mater. 2014;**30**(12):1291-303.
- 47. Septodont (laboratoire).**
Biodentine™ - Dentine de substitution en capsule.
Disponible sur : http://www.mdi-dentaire.com/fiche_tech/1385.pdf

- 48. Jang Y-E, Lee B-N, Koh J-T et al.**
Cytotoxicity and physical properties of tricalcium silicate-based endodontic materials.
Restor Dent Endod. 2014;**39**(2):89-94.
- 49. Kaup M, Schäfer E, Dammaschke T.**
An in vitro study of different material properties of Biodentine compared to ProRoot MTA.
Head Face Med. 2015;**11**(1):16.
- 50. Natale LC, Rodrigues MC, Xavier TA et al.**
Ion release and mechanical properties of calcium silicate and calcium hydroxide materials used for pulp capping.
Int Endod J. 2015;**48**(1):89-94.
- 51. Camilleri J.**
Staining potential of neo MTA Plus, MTA Plus, and Biodentine used for pulpotomy procedures.
J Endod. 2015;**41**(7):1139-45.
- 52. Camilleri J.**
Investigation of Biodentine as dentine replacement material.
J Dent. 2013;**41**(7):600-10.
- 53. Vallés M, Roig M, Duran-Sindreu F et al.**
Color stability of teeth restored with Biodentine : a 6-month in vitro study.
J Endod. 2015;**41**(7):1157-60.
- 54. Chandra PVR.**
Comparative evaluation of marginal adaptation of Biodentine™ and other commonly used root end filling materials - an in vitro study.
J Clin Diagn Res. 2014;**8**(3):243-5.
- 55. Schröder U.**
Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation.
J Dent Res. 1985;**64**(4):541-8.
- 56. Willershausen B, Willershausen I.**
Retrospective study on direct pulp capping with calcium hydroxyde.
Quintessence Int. 2011;**42**(2):165-71.
- 57. Alex G.**
Direct and indirect pulp capping : a brief history, material innovations, and clinical case report.
Compend Contin Educ Dent. 2018;**39**(3):182-9.
- 58. Qureshi A.**
Recent advances in pulp capping materials : an overview.
J Clin Diagn Res. 2014;**8**(1):316-21.
- 59. Poggio C, Ceci M, Dagna A et al.**
In vitro cytotoxicity evaluation of different pulp capping materials: a comparative study.
Arh Hig Rada Toksikol. 2015;**66**(3):181-8.

60. Bojic C.

Tests cellulaires.

Laboratoire interdisciplinaire des environnements continentaux.

Disponible sur : <https://liec.univ-lorraine.fr/content/fiche-tests-cellulaires>

61. Daltoé MO, Paula-Silva FWG, Faccioli LH et al.

Expression of mineralization markers during pulp response to Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate.

J Endod. 2016;**42**(4):596-603.

62. Tomás-Catalá CJ, Collado-González M, García-Bernal D et al.

Biocompatibility of new pulp-capping materials NeoMTA Plus, MTA Repair HP, and Biodentine on human dental pulp stem cells.

J Endod. 2018;**44**(1):126-32.

63. Zakerzadeh A, Esnaashari E, Dadfar S.

In vitro comparison of cytotoxicity and genotoxicity of three vital pulp capping materials.

Iran Endod J. 2017;**12**(4):419-25.

64. Loison-Robert LS, Tassin M, Bonte E et al.

In vitro effects of two silicate-based materials, Biodentine and BioRoot RCS, on dental pulp stem cells in models of reactionary and reparative dentinogenesis.

Plos One. 2018;**13**(1):1-19.

65. Duperray C.

La cytométrie en flux.

Disponible sur : <http://cytobase.montp.inserm.fr/Cours/Cours.html>

66. Collado-González M, García-Bernal D, Oñate-Sánchez RE et al.

Cytotoxicity and bioactivity of various pulpotomy materials on stem cells from human exfoliated primary teeth.

Int Endod J. 2017;**50**(2):19-30.

67. Araújo LB, Cosme-Silva L, Fernandes AP et al.

Effects of mineral trioxide aggregate, BiodentineTM and calcium hydroxide on viability, proliferation, migration and differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth.

J Appl Oral Sci. 2018;**26**:1-8.

68. VivaRead. 2015.

Le protocole de test AlamarBlue.

Disponible sur : <http://fr.viva-read.com/article/le-protocole-de-test-alarblue>

69. Corral Nuñez CM, Bosomworth HJ, Field C et al.

Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate induce similar cellular responses in a fibroblast cell line.

J Endod. 2014;**40**(3):406-11.

70. Mager Stellman J.

Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. Vol. 2.

International Labour Organization, 2000.

- 71. Ding S-J, Kao C-T, Chen C-L et al.**
Evaluation of human osteosarcoma cell line genotoxicity effects of Mineral Trioxide Aggregate and Calcium Silicate Cements.
J Endod. 2010;**36**(7):1158-62.
- 72. Jafari F, Jafari S, Etesamnia P.**
Genotoxicity, bioactivity and clinical properties of calcium silicate based sealers : a literature review.
Iran Endod J. 2017;**12**(4):407-13.
- 73. Olive PL.**
DNA precipitation assay : a rapid and simple method for detecting DNA damage in mammalian cells.
Environ Mol Mutagen. 1988;**11**(4):487-95.
- 74. Gomes-Cornélio AL, Rodrigues EM, Mestieri LB et al.**
Cytotoxicity and genotoxicity of calcium silicate-based cements on an osteoblast lineage.
Braz Oral Res. 2016;**30**(1):1-10.
- 75. Da Fonseca TS, Da Silva GF, Tanomaru-Filho M et al.**
In vivo evaluation of the inflammatory response and IL-6 immunoeexpression promoted by Biodentine and MTA Angelus.
Int Endod J. 2016;**49**(2):145-53.
- 76. Gunnar B.**
Inflammatory response of the dental pulp to bacterial irritation.
J Endod. 1981;**7**(3):100-4.
- 77. Paula-Silva FWG, Ghosh.**
TNF- α promotes an odontoblastic phenotype in dental pulp cells.
J Dent Res. 2009;**88**(4):339-44.
- 78. Lee DH, Lim B-S, Lee Y-K et al.**
Effects of hydrogen peroxide (H₂O₂) on alkaline phosphatase activity and matrix mineralization of odontoblast and osteoblast cell lines.
Cell Biol Toxicol. 2006;**22**(1):39-46.
- 79. Lange J, Sapozhnikova A, Lu C et al.**
Action of IL-1beta during fracture healing.
J Orthop Res. 2006;**28**(6):778-84.
- 80. Yuan Z, Zhu X, Li Y et al.**
Influence of iRoot SP and mineral trioxide aggregate on the activation and polarization of macrophages induced by lipopolysaccharide.
BMC Oral Health. 2018;**18**(1):56-72.
- 81. Reyes-Carmona JF, Santos AS, Figueiredo CP et al.**
Host-mineral trioxide aggregate inflammatory molecular signaling and biomineralization ability.
J Endod. 2010;**36**(8):1347-53.
- 82. Nowicka A, Lipski M, Parafiniuk M et al.**
Response of human dental pulp capped with Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate.
J Endod. 2013;**39**(6):743-7.

- 83. Graham L, Cooper PR, Cassidy N et al.**
The effect of calcium hydroxide on solubilisation of bio-active dentine matrix components.
Biomaterials. 2006;**27**(14):2865-73.
- 84. Tomson PL, Grover LM, Lumley PJ et al.**
Dissolution of bio-active dentine matrix components by mineral trioxide aggregate.
J Dent. 2007;**35**(8):636-42.
- 85. Gorelik R, Gautreau A.**
Migration cellulaire : découverte d'une protéine, frein et volant de la cellule.
CNRS. 2013.
Disponible sur : <http://www2.cnrs.fr/presse/communique/3285.htm>
- 86. Ghazi K, Deng-Pichon U, Warnet J-M et al.**
Hyaluronan fragments improve wound healing on in vitro cutaneous model through P2X7
purinoreceptor basal activation : role of molecular weight.
Plos One. 2012;**7**(11):1-8.
- 87. The Transwell Migration Assay.**
Journal Of Visualized Experiments. 2018.
Disponible sur : <https://www.jove.com/science-education/5644/the-transwell-migration-assay>
- 88. Luo Z, Li D, Kohli MR et al.**
Effect of Biodentine™ on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells.
J Dent. 2014;**42**(4):490-7.
- 89. Tomás-Catalá CJ, Collado-González M, García-Bernal D et al.**
Comparative analysis of the biological effects of the endodontic bioactive cements MTA-Angelus,
MTA Repair HP and NeomTA Plus on human dental pulp stem cells.
Int Endod J. 2017;**50**(2):63-72.
- 90. Aquaportail.com. 2018.**
Définition de prolifération.
Disponible sur : <https://www.aquaportail.com/definition-1451-proliferation.html>
- 91. Kulan P, Karabiyik O, Kose GT et al.**
The effect of accelerated mineral trioxide aggregate on odontoblastic differentiation in dental pulp
stem cell niches.
Int Endod J. 2018;**51**(7):758-66.
- 92. Qiu W, Sun B, He F et al.**
MTA-induced Notch activation enhances the proliferation of human dental pulp cells by inhibiting
autophagic flux.
Int Endod J. 2017;**50**(2):52-62.
- 93. Zanini M, Sautier JM, Berdal A et al.**
Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into Odontoblast-like cells and
stimulates biomineralization.
J Endod. 2012;**38**(9):1220-6.
- 94. Peng W, Liu W, Zhai W et al.**
Effect of tricalcium silicate on the proliferation and odontogenic differentiation of human dental pulp
cells.
J Endod. 2011;**37**(9):1240-6.

- 95. Attik GN, Villat C, Hallay F et al.**
In vitro biocompatibility of a dentine substitute cement on human MG63 osteoblasts cells: Biodentine™ versus MTA.
Int Endod J. 2014;**47**(12):1133-41.
- 96. Paldi A, Lazard L, Simpson P.**
Développement (biologie) - Le développement animal.
Encyclopædia Universalis. 2018.
Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/developpement-biologie-le-developpement-animal/3-la-differenciation-cellulaire-animale/>
- 97. Baldión PA, Velandia-Romero ML, Castellanos JE.**
Odontoblast-Like cells differentiated from dental pulp stem cells retain their phenotype after subcultivation.
Int J Cell Biol. 2018;**2018**(1):1-12.
- 98. Garimella R, Bi X, Anderson HC et al.**
Nature of phosphate substrate as a major determinant of mineral type formed in matrix vesicle-mediated *in vitro* mineralization : an FTIR imaging study.
Bone. 2006;**38**(6):811-7.
- 99. Yang X, Van den Dolder J, Walboomers XF et al.**
The odontogenic potential of STRO-1 sorted rat dental pulp stem cells *in vitro*.
J Tissue Eng Regen Med. 2007;**1**(1):66-73.
- 100. Zhang W, Walboomers XF, Van Osch GJVM et al.**
Hard tissue formation in a porous HA/TCP ceramic scaffold loaded with stromal cells derived from dental pulp and bone marrow.
Tissue Eng Part A. 2008;**14**(2):285-94.
- 101. Butler WT, Ritchie H.**
The nature and functional significance of dentin extracellular matrix proteins.
Int J Dev Biol. 1995;**39**:169-79.
- 102. Narayanan K, Gajjerman S, Ramachandran A et al.**
Dentin Matrix Protein 1 regulates Dentin Sialophosphoprotein Gene Transcription during early odontoblast differentiation.
J Biol Chem. 2006;**281**(28):19064-71.
- 103. Rodrigues EM, Gomes-Cornélio AL, Soares-Costa A et al.**
An assessment of the overexpression of BMP-2 in transfected human osteoblast cells stimulated by mineral trioxide aggregate and Biodentine.
Int Endod J. 2017;**50**(2):9-18.
- 104. Pierres A, Benoliel AM, Bongrand P.**
Contrôle de l'adhérence cellulaire.
Med Sci. 2000;**16**:974-8.
- 105. Akbulut MB, Uyar Arpacı P, Unverdi Eldeniz A.**
Effects of novel root repair materials on attachment and morphological behaviour of periodontal ligament fibroblasts : scanning electron microscopy observation.
Microsc Res Tech. 2016;**79**(12):1214-21.

106. Zhu Q, Haglund R, Safavi KE et al.

Adhesion of human osteoblasts on root-end filling materials.
J Endod. 2000;**26**(7):404-6.

107. AL-Rabeah E, Perinpanayagam H, MacFarland D.

Human alveolar bone cells interact with ProRoot and tooth-colored MTA.
J Endod. 2006;**32**(9):872-5.

108. Bioalternatives.

Cicatrisation cutanée, phases de granulation et maturation.

Disponible sur: <https://www.bioalternatives.com/cicatrisation-granulation-maturation/>

109. Paranjpe A, Smoot T, Zhang H et al.

Direct contact with Mineral Trioxide Aggregate activates and differentiates human dental pulp cells.
J Endod. 2011;**37**(12):1691-5.

110. Chou M-Y, Kao C-T, Hung C-J et al.

Role of the P38 Pathway in calcium silicate cement-induced cell viability and angiogenesis-related proteins of human dental pulp cell *in vitro*.
J Endod. 2014;**40**(6):818-24.

111. Chang S-W, Bae W-J, Yi J-K et al.

Odontoblastic differentiation, inflammatory response, and angiogenic potential of 4 calcium silicate-based cements: Micromega MTA, ProRoot MTA, RetroMTA, and experimental calcium silicate cement.
J Endod. 2015;**41**(9):1524-9.

112. Costa F, Sousa Gomes P, Fernandes MH.

Osteogenic and angiogenic response to calcium silicate-based endodontic sealers.
J Endod. 2016;**42**(1):113-9.

113. Peters OA, Galicia J, Arias A et al.

Effects of two calcium silicate cements on cell viability, angiogenic growth factor release and related gene expression in stem cells from the apical papilla.
Int Endod J. 2016;**49**(12):1132-40.

114. Bortoluzzi EA, Niu L, Palani CD et al.

Cytotoxicity and osteogenic potential of silicate calcium cements as potential protective materials for pulpal revascularization.
Dent Mater. 2015;**31**(12):1510-22.

115. Chen S, Gluhak-Heinrich J, Wang YH et al.

Runx2, *Osx*, and *Dspp* in Tooth Development.
J Dent Res. 2009;**88**(10):904-9.

116. Foster B, Nagatomo K, Tso H et al.

Tooth root dentin mineralization defects in a mouse model of hypophosphatasia.
J Bone Miner Res. 2013;**28**(2):271-82.

117. Chang S-W, Lee S-Y, Ann H-J et al.

Effects of calcium silicate endodontic cements on biocompatibility and mineralization-inducing potentials in human dental pulp cells.
J Endod. 2014;**40**(8):1194-200.

118. Gomes-Cornélio AL, Rodrigues EM, Salles LP et al.

Bioactivity of MTA Plus, Biodentine and an experimental calcium silicate-based cement on human osteoblast-like cells.

Int Endod J. 2017;**50**(1):39-47.

119. Laurent P, Camps J, About I.

Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization : Biodentine induces mineralisation and TGF-β1 release.

Int Endod J. 2012;**45**(5):439-48.

120. De Rossi A, Silva LAB, Gatón-Hernández P et al.

Comparison of pulpal responses to pulpotomy and pulp capping with Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate in dogs.

J Endod. 2014;**40**(9):1362-9.

121. Ricucci D, Loghin S, Lin LM et al.

Is hard tissue formation in the dental pulp after the death of the primary odontoblasts a regenerative or a reparative process?

J Dent. 2014;**42**(9):1156-70.

122. Sarkar NK, Caicedo R, Ritwik P et al.

Physicochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate.

J Endod. 2005;**31**(2):97-100.

123. Bozeman TB.

Elemental analysis of crystal precipitate from Gray and White MTA.

J Endod. 2006;**32**(5):425-8.

124. Tay FR, Pashley DH, Rueggeberg FA et al.

Calcium phosphate phase transformation produced by the interaction of the Portland Cement component of White Mineral Trioxide Aggregate with a phosphate-containing fluid.

J Endod. 2007;**33**(11):1347-51.

125. Reyes-Carmona JF, Felipe MS, Felipe WT.

Biomineralization ability and interaction of Mineral Trioxide Aggregate and White Portland Cement with dentin in a phosphate-containing fluid.

J Endod. 2009;**35**(5):731-6.

126. Ouladdiaf S, Goutaudier C.

Interface characterization between a CaSi cement and biological hydroxyapatite.

J Dent Res. 2014;**93**(Special issue C).

127. Tziafas D, Pantelidou O, Alvanou A et al.

The dentinogenic effect of mineral trioxide aggregate (MTA) in short-term capping experiments.

Int Endod J. 2002;**35**(3):245-54.

128. Dominguez MS, Witherspoon DE, Gutmann JL et al.

Histological and scanning electron microscopy assessment of various vital pulp-therapy materials.

J Endod. 2003;**29**(5):324-33.

129. Leye Benoist F, Gaye Ndiaye F, Kane AW et al.

Evaluation of mineral trioxide aggregate (MTA) versus calcium hydroxide cement (Dycal®) in the formation of a dentine bridge : a randomised controlled trial : MTA *versus* calcium hydroxide in pulp capping.

Int Dent J. 2012;**62**(1):33-9.

130. Petrou MA, Alhamoui FA, Welk A et al.

A randomized clinical trial on the use of medical Portland cement, MTA and calcium hydroxide in indirect pulp treatment.

Clin Oral Investig. 2014;**18**(5):1383-9.

131. Hashem D, Mannocci F.

Clinical and radiographic assessment of the efficacy of calcium silicate indirect pulp capping : a randomized controlled clinical trial.

J Dent Res. 2015;**94**(4):562-8.

132. Merve Kurun A, Firdevs Tulga O.

Evaluation of calcium (Ca^{2+}) and hydroxide (OH^-) ion diffusion rates of indirect pulp capping materials.

Int J Artif Organs. 2017;**40**(11):641-6.

133. Fong CD, Davis MJ.

Partial pulpotomy for immature permanent teeth, its present and future.

Pediatr Dent. 2002;**24**(1):29-32.

134. Mjör IA, Tronstad L.

The healing of experimentally induced pulpitis.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974;**38**(1):115-21.

135. Warfvinge J, Bergenholtz G.

Healing capacity of human and monkey dental pulps following experimentally-induced pulpitis.

Dent Traumatol. 1986;**2**(6):256-62.

136. Cvek M.

A clinical report on partial pulpotomy and capping with calcium hydroxide in permanent incisors with complicated crown fracture.

J Endod. 1978;**4**(8):232-7.

137. Aguilar P, Linsuwanont P.

Vital pulp therapy in vital permanent teeth with cariously exposed pulp : a systematic review.

J Endod. 2011;**37**(5):581-7.

138. Bakhtiar H, Nekoofar MH, Aminishakib P et al.

Human pulp responses to partial pulpotomy treatment with TheraCal as compared with Biodentine and ProRoot MTA : a clinical trial.

J Endod. 2017;**43**(11):1786-91.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 – Schéma de la pulpe périphérique.....	15
Figure 2 – Image par microscopie électronique à balayage de dentine.	16
Figure 3 – Schéma montrant la dentine péritubulaire et intertubulaire	18
Figure 4 – Coupe histologique montrant la pulpe (P), les odontoblastes (O), la pré-dentine (PD), la dentine réactionnelle (RD) et la dentine secondaire (D).....	19
Figure 5 – Coupe histologique montrant la dentine de réparation	20
Figure 6 – Schéma récapitulatif de la synthèse de dentine tertiaire.	22
Figure 7 – Présentation commerciale du MM-MTA et du Pro Root MTA	23
Figure 8 – Schéma représentant les différentes indications du MTA selon le fabricant	24
Figure 9 – Différence de coloration après obturation au GMTA, BD, et WMTA.....	27
Figure 10 – Présentation commerciale de la Biodentine™	29
Figure 11 – Schéma représentant les différentes indications de la Biodentine™ selon le fabricant....	29
Figure 12 – Représentation schématique du coiffage pulpaire direct (A) et indirect (B)	32
Figure 13 – Vue schématique du milieu de culture entre le contact direct (A) et indirect (B).	35
Figure 14 – Test de cicatrisation, Calcul automatique de la surface cicatrisée par traitement d’image et analyse d’image.....	40
Figure 15 – Schéma de la Chambre de Boyden.....	41
Figure 16 – Effets de la Biodentine™ à différentes concentrations sur la prolifération des hDPSCs....	42
Figure 17 – RT-PCR de l’expression des marqueurs odontogéniques à 4, 7 et 10 jours.....	43
Figure 18 – Capacité de la Biodentine™ à fixer les cellules hDPSCs à différentes concentrations	44
Figure 19 – Coloration au rouge alizarin des nodules minéralisés dans une culture de cellules SHEDs en présence de Biodentine™ ou MTA comparé à un groupe témoin.	48
Figure 20 – Schéma de l’expérience avec dans le groupe 1 des cellules pulpaire humaines sans MTA, dans le groupe 2 des cellules pulpaire humaines en contact directe avec du MTA et dans le groupe 3 des cellules pulpaire humaines en contact indirect avec le MTA grâce à une membrane	52
Figure 21 – Radiographie pré-opératoire suite à une fracture amélo-dentino-pulpaire d’une incisive centrale (A) suivie d’une radiographie post-opératoire d’une pulpotomie partielle au MTA (B).	53
Figure 22 – (A) Pulpotomie partielle avec MTA qui révèle la formation d’un pont dentinaire complet (grossissement X40). (B) Formation de nouvelles cellules Odontoblastiques (grossissement X200) (C) Formation d’un pont dentinaire non continu et minéralisation désorganisée en présence de Theracal (X40). (D) Pulpe désorganisée sous le biomatériau (X200). (E) Formation d’un pont dentinaire complet lors d’une pulpotomie partielle avec de la Biodentine™ (X40). (F) Formation de nouvelles cellules Odontoblastiques (X200).....	55
Figure 23 - Organigramme présentant les résultats de la recherche bibliographique	57
Figure 24 – Histogramme représentant la proportion des articles en fonction de leur nature	62
Figure 25 - Histogramme sur la répartition des études <i>In Vitro</i> en fonction de leur niveau de preuve	66

Tableau 1 – Résultat de la recherche bibliographique sur PubMed	56
Tableau 2 – Gradation des recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique.....	58
Tableau 3 – Critères d’analyse des revues de synthèse	63
Tableau 4 – Critères d’analyse des articles thérapeutiques.....	64
Tableau 5 – Analyse de la qualité des études <i>In Vitro</i>	66

BUREAU (Lucien). – Les réactions pulpaires induites par la mise en place de MTA et de Biodentine™.
– 82 f. ; ill. ; tabl. ; 138 ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2018)

RESUME

Du fait de ses fonctions neurosensorielle, nutritive et réparatrice, la conservation de la vitalité pulpaire est un enjeu majeur de la dentisterie actuelle. En effet, procéder à la pulpectomie revient à la perte des fonctions principales de la dent et à l'augmentation considérable de sa fragilité.

Ces dernières années, le Minérale Trioxyde Aggregate (MTA) et la Biodentine™ se sont imposés comme matériaux de référence lors de coiffages pulpaires. Leurs excellents résultats en termes de cytotoxicité et de génotoxicité font d'eux des matériaux parfaitement biocompatibles. La littérature s'accorde sur leurs capacités à favoriser la cicatrisation pulpaire par l'intermédiaire de différents mécanismes. Des réactions cellulaires, inflammatoires et une synthèse de dentine de réparation sont augmentées au contact du MTA et de la Biodentine™.

L'objectif de cette thèse est d'étudier les réactions au sein de la pulpe dentaire suite à la mise en place de ces deux silicates de calcium. Afin de conclure, une analyse de la littérature viendra critiquer les articles sélectionnés pour ce travail.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT

Odontologie Conservatrice

MOTS CLES MESH

Ciment silicate / Silicate cement
Coiffage pulpaire / Dental pulp capping
Pulpe dentaire / Dental pulp

JURY

Président : Professeur PEREZ F.
Assesseur : Docteur GAUDIN A.
Assesseur : Docteur DAJEAN-TRUTAUD S.
Directeur : Docteur BOUCHET X.

ADRESSE DE L'AUTEUR

Le Grand Boulay, 44522 MESANGER
lucien-bureau@hotmail.fr