

Les verres bioactifs : outils de reminéralisation amélaire et dentinaire

Inès Ghebontni

▶ **To cite this version:**

Inès Ghebontni. Les verres bioactifs : outils de reminéralisation amélaire et dentinaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-03338603

HAL Id: dumas-03338603

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03338603

Submitted on 8 Sep 2021

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

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



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

UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE
5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2019

Thèse N°:
N° attribué par la bibliothèque :

THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR

en CHIRURGIE DENTAIRE

présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2019

par **GHEBONTNI Inès**

LES VERRES BIOACTIFS : OUTILS DE REMINERALISATION AMELAIRE ET DENTINAIRE

Directeur de thèse : Docteure MOCQUOT Caroline

J U R Y

M. le Professeur Pierre COLON	Président
Mme la Docteure Aline HARTMANN	Assesseur
Mme la Docteure Caroline MOCQUOT	Assesseur
Mme la Docteure Nelly PRADELLE	Assesseur
Mme la Docteure Solène VO QUANG	Assesseur
Mme la Docteure Marjorie ZANINI	Assesseur

U N I V E R S I T E P A R I S D I D E R O T – P A R I S 7

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

_____

J U R Y

M. le Professeur Pierre COLON	Président
Mme la Docteure Aline HARTMANN	Assesseur
Mme la Docteure Caroline MOCQUOT	Assesseur
Mme la Docteure Nelly PRADELLE	Assesseur
Mme la Docteure Solène VO QUANG	Assesseur
Mme la Docteure Marjorie ZANINI	Assesseur

M. le Professeur Pierre COLON Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Mme la Docteure Aline HARTMANN Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de ma thèse, veuillez recevoir ici ma plus sincère estime et mon profond respect.

Mme la Docteure Caroline MOCQUOT Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalo-Universitaire

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la direction de cette thèse, veuillez recevoir l'expression de mes remerciements les plus sincères et de mon plus profond respect. Merci pour vos précieux conseils, votre écoute, votre bienveillance, votre disponibilité et votre soutien de tous les instants. Soyez assurée de mon entière gratitude.

Mme la Docteure Nelly PRADELLE Docteur en Chirurgie Dentaire
Diplôme de Doctorat
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites de siéger au jury de ma thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mes plus sincères remerciements.

Mme la Docteure Solène VO QUANG Docteur en Médecine
Assistant Hospitalo-Universitaire

Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, recevez l'expression de ma respectueuse considération.

Mme la Docteure Marjorie ZANINI Docteur en Chirurgie Dentaire
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Pour l'honneur que vous me faites en participant au jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

INTRODUCTION **4**

I. PROCESSUS DE DEMINERALISATION – REMINERALISATION DES TISSUS DENTAIRES CALCIFIES **5**

1.1. STRUCTURE ET COMPOSITION DES TISSUS DENTAIRES CALCIFIES **5**

1.1.1 Composition et structure de l'émail 5

1.1.2. Composition et structure de la dentine 10

1.2. MECANISMES DE REMINERALISATION – DEMINERALISATION DES TISSUS DENTAIRES CALCIFIES **13**

1.2.1. Mécanismes de déminéralisation 13

1.2.2. Mécanismes de reminéralisation 21

1.3. OUTILS DE REMINERALISATION DES TISSUS DENTAIRES CALCIFIES **22**

1.3.1. Le fluor 22

1.3.2. Les principes actifs contenant du phosphate 26

1.3.3. L'arginine 28

1.3.4. La reminéralisation biomimétique 29

II. LES VERRES BIOACTIFS **30**

2.1. HISTORIQUE **30**

2.1.1. Les premiers biomatériaux : des matériaux bio-inertes 30

2.1.2. 1969 : découverte des verres bioactifs 30

2.2. PROPRIETES **31**

2.2.1. Bioactivité 31

2.2.2. Biocompatibilité 34

2.3. METHODES DE FABRICATION **35**

2.3.1. Fusion à haute température (melt-quench method) 35

2.3.2. Procédé sol-gel 36

2.3.3. Méthode de synthèse des verres bioactifs mésoporeux (MBAG) 38

2.3.4 Méthodes de synthèse de nanoparticules de verres bioactifs 39

2.4. COMPOSITION **43**

2.4.1. Les éléments majeurs des verres bioactifs (SiO_2, P_2O_5, CaO, Na_2O) 43

2.4.2. Modifications de la composition initiale 46

III. APPLICATIONS CLINIQUES DES VERRES BIOACTIFS EN ODONTOLOGIE CONSERVATRICE **50**

3.1. INTRODUCTION **50**

3.2. MATERIELS ET METHODES **50**

3.2.1. Définition de la problématique 50

3.2.2. Base de données 50

3.2.3. Stratégie de recherche 50

3.2.4. Sélection des données 51

3.2. RESULTATS **52**

3.3. DISCUSSION **61**

CONCLUSION **73**

ABREVIATIONS

ACP: Phosphate de calcium amorphe (**A**morphous **C**alcium **P**hosphate)

AFM : Atomic **F**orce **M**icroscopy

AmF : Fluorure d'**Am**ines

ATR-FTIR : Attenuated **T**otal **R**eflectance-**F**ourier **T**ransform **I**nfra **R**ed spectroscopy

BAG/ BG: Verres bioactifs (**B**ioactive **G**lasses)

BEWE: Basic **E**rosive **W**ear **E**xamination

Ca : Calcium

CaF_2 : Fluorure de **Ca**lcium

CLSM : Confocal **L**aser **S**canning **M**icroscopy

CMC : Concentration **M**icellaire **C**ritique

Col/nBG : Composite à base de collagène incorporant des nanoparticules de BAG

CPP-ACP: Casein **P**hospho**P**eptide – **A**morphous **C**alcium **P**hosphate

CVI : Ciment **V**erre **I**onomère

CVIMAR : Ciment **V**erre **I**onomère **M**odifié par **A**djonction de **R**ésine

DPP: Dentine **P**hospho**P**rotein

EDS : Energy **D**ispersive **S**pectroscopy

EDX : Energy **D**ispersive **X**-ray spectrometry

EISA : Auto-organisation induite par évaporation (**E**vaporation **I**nduced **S**elf-**A**ssembly)

F : Fluor

fACP : Fluorure de **P**hosphate de **C**alcium **A**morphe

FAP : Fluor**ap**atite

FDI : Fédération **D**entaire **I**nternationale

FE-SEM : Field **E**mission **S**canning **E**lectron **M**icroscropy

fTCP : Fluorure de **T**ri**C**alcium **P**hosphate

HAp: Hydroxy**ap**atite

HCA : **H**ydroxy**A**patite **C**arbonatée

HRSEM : High **R**esolution **S**canning **E**lectron **M**icroscropy

ICDAS : International **C**aries **D**etection and **A**ssessment **S**ystem

ICP- AES : Inductively **C**oupled **P**lasma **A**tomic **E**mission **S**pectroscopy

JAD : Jonction **A**mélo-**D**entinaire

MBAG : Verres bioactifs mésoporeux (**M**esoporous **B**ioactive **G**lasses)

MEB: Microscopie **E**lectronique à **B**alayage

MMP : Métallo**P**rotéinases **M**atricielle

NaF : Fluorure de **S**odium

nBAG : Nano-**BAG**

NCBI : National **C**enter for **B**iotechnology **I**nformation

nHA: Nano **h**ydroxy**ap**atite

OCE: Odontologie **C**onservatrice-**E**ndodontie

OCT : Optical **C**oherence **T**omography

OMS: Organisation **M**ondiale de la **S**anté

P : Phosphate

PAA : Acide Polyacrylique (**P**oly**A**crylic **A**cid)

PMMA : Poly**M**éth**A**crylate de **M**éthyle

RMS : Solution **R**eminéralisatrice

SBF : Simulated **B**ody **F**luid

SBS : Shear **B**ond **S**trength

SEM : Microscope Electronique à Balayage (**S**canning **E**lectron **M**icroscropy)

SEM/ EDS : Scanning **E**lectron **M**icroscropy with **E**nergy **D**ispersive **S**pectroscopy

SMPF : Mono**F**luoro**P**hosphate de **S**odium

SnF_2 : Fluorure d'Etain

STMP : **S**odium **T**ri**M**etha**P**hosphate

TBS : Tris **B**uffer **S**olution

TCP : Tri**C**alcium **P**hosphate

XMT : X- Ray **M**icro**T**omography

XRD : X-**R**ay **D**iffraction

INTRODUCTION

Les lésions carieuses et érosives, sont des pathologies auxquelles les chirurgiens-dentistes sont confrontés dans leur exercice quotidien. La prise en charge de ces pathologies repose sur un concept essentiel de la pratique de l'odontologie conservatrice actuelle : le principe d'économie tissulaire. De ce principe, découlent deux approches thérapeutiques :

- la dentisterie non invasive qui repose sur la prévention, la détection précoce des lésions initiales ainsi que la reminéralisation des tissus dentaires déminéralisés ;
- la dentisterie minimalement invasive dont les procédures opératoires permettent un minimum de perte tissulaire.

Ainsi, la reminéralisation des tissus dentaires calcifiés apparaît comme fondamentale dans un contexte d'économie tissulaire. Le Fluor et le CPP-ACP constituent les principales thérapeutiques de reminéralisation connues et accessibles aux chirurgiens-dentistes. Cependant, un autre biomatériau se développe aussi bien dans les produits commercialisés que dans les études expérimentales. Encore méconnu de la plupart des praticiens, il s'agit des verres bioactifs (BAG). En effet, découverts par L. Hench en 1969, ces matériaux biocompatibles se distinguent par leur aptitude à former une couche d'hydroxyapatite au contact des tissus osseux en présence de salive ou fluide biologique. Ayant fait leurs preuves dans le domaine médical, ils voient aujourd'hui leur intérêt grandir en odontologie. Les études portant sur leur potentiel de reminéralisation amélaire et dentinaire se multiplient. Leurs propriétés intéressantes en font un adjuvant prometteur dans les matériaux utilisés en odontologie conservatrice.

Cette thèse se propose d'établir un état des lieux des différentes indications, applications et perspectives des verres bioactifs en odontologie conservatrice, grâce à leurs capacité de reminéralisation amélaire et/ ou dentinaire.

Une première partie sera dédiée aux mécanismes impliqués dans les processus de déminéralisation et reminéralisation des tissus dentaires et présentera les différents outils de reminéralisation disponibles. La deuxième partie sera consacrée aux BAG : propriétés, méthodes de fabrication et composition. Enfin, dans une troisième partie, une revue de littérature étudiera les différentes applications des verres bioactifs en odontologie conservatrice.

I. PROCESSUS DE DEMINERALISATION – REMINERALISATION DES TISSUS DENTAIRES CALCIFIES

1.1. STRUCTURE ET COMPOSITION DES TISSUS DENTAIRES CALCIFIES

1.1.1 Composition et structure de l'émail

L'émail constitue la structure la plus externe de la couronne des dents dont l'épaisseur peut aller jusqu'à 2,5 mm en occlusal. Il s'agit du tissu le plus dur et le plus minéralisé du corps humain. L'émail présente la particularité d'être un tissu acellulaire, non vascularisé et non innervé. Sa composition globale varie au cours de son processus de maturation. L'émail mature se compose, en poids, d'une phase minérale (96 %), d'une phase organique (0,6 %) et d'une phase aqueuse (3,4 %) (Tableau 1).

Tableau 1: Représentation en pourcentage du rapport en poids et volume des phases minérale, organique et aqueuse de l'émail

	En poids	En volume
Phase minérale	96 %	87 %
Phase organique	0,6 %	2 %
Phase aqueuse	3,4 %	11 %

1.1.1.1. Phase minérale

La phase minérale est formée principalement des éléments suivants : calcium (36,1 %), phosphate (17,6 %), carbonates (2,9 %), fluor, sodium, magnésium, chlore et potassium. D'autres éléments ont été identifiés dans des proportions moindres : zinc, cuivre, strontium, brome…(Goldberg 2016).

La plus petite unité composant l'émail est le monocristal d'hydroxyapatite (HAp) de formule $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Il s'agit d'une nanostructure de forme parallélépipédique (figure 1) (Arends et Jongebloed 1978).

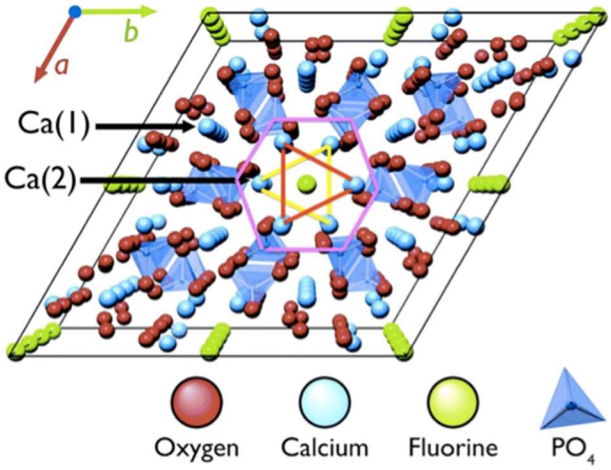


Figure 1 : Schéma de la structure cristalline de l'hydroxyapatite d'après Lacruz et al. (2017)

L'empilement de ces monocristaux d'hydroxyapatite conduit à la formation de cristallites, microstructure de section hexagonale, organisés selon un réseau (vecteur de Burger) (figure 2) (Arends et Jongebloed 1978).

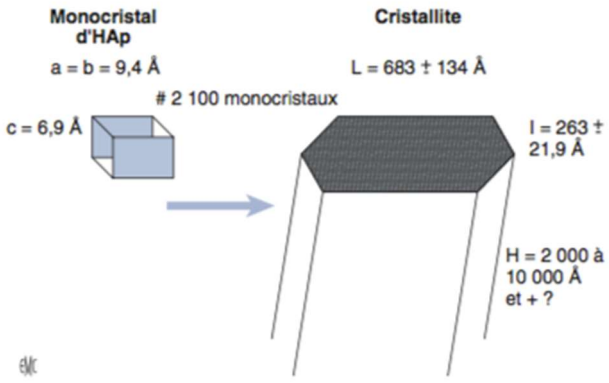


Figure 2 : Schéma d'un cristallite constitué d'un ensemble de monocristaux d'hydroxyapatite d'après Golberg (2016)

On distingue deux types d'organisation de l'émail : non prismatique et prismatique (Arends et Jongebloed 1979). Depuis la surface jusqu'à la jonction amélo-dentinaire, on trouve successivement une couche d'émail aprismatique externe, un émail prismatique qui constitue l'essentiel de l'épaisseur de l'émail et enfin une fine bordure d'émail aprismatique interne. L'émail non prismatique est formé par les améloblastes sécréteurs encore dépourvus de prolongements de Tomes à ce stade de leur maturation (Arends et Jongebloed 1979). Les cristallites sont globalement parallèles entre eux. L'émail prismatique est une structure composite qui n'apparaît qu'en présence de prolongements de Tomes. Il est

constitué de prismes et d'interprismes. Les prismes, dont le diamètre est compris entre 3 et 5 µm, sont constitués d'une association de milliers de cristallites. Le prisme est une structure périodique constituée de nœuds et ventres espacés par des intervalles répétitifs de 4 µm liés au rythme circadien de formation de l'émail. Les nœuds contiennent davantage de magnésium et carbonate que les ventres, ce qui en fait une zone vulnérable aux attaques acides et lésions carieuses. Une gaine enrichie en matrice organique dont l'épaisseur varie entre 0,5 et 1 µm limite ces prismes des interprismes. Dans l'émail prismatique, les cristallites sont disposés en éventail dans les prismes et forment un angle de 60° entre prismes et interprismes (figure 3). La différence d'orientation des cristallites des prismes et cristallites des interprismes s'explique par le fait que ces deux structures se forment à des temps différents de la sécrétion amélaire (Goldberg 2016).

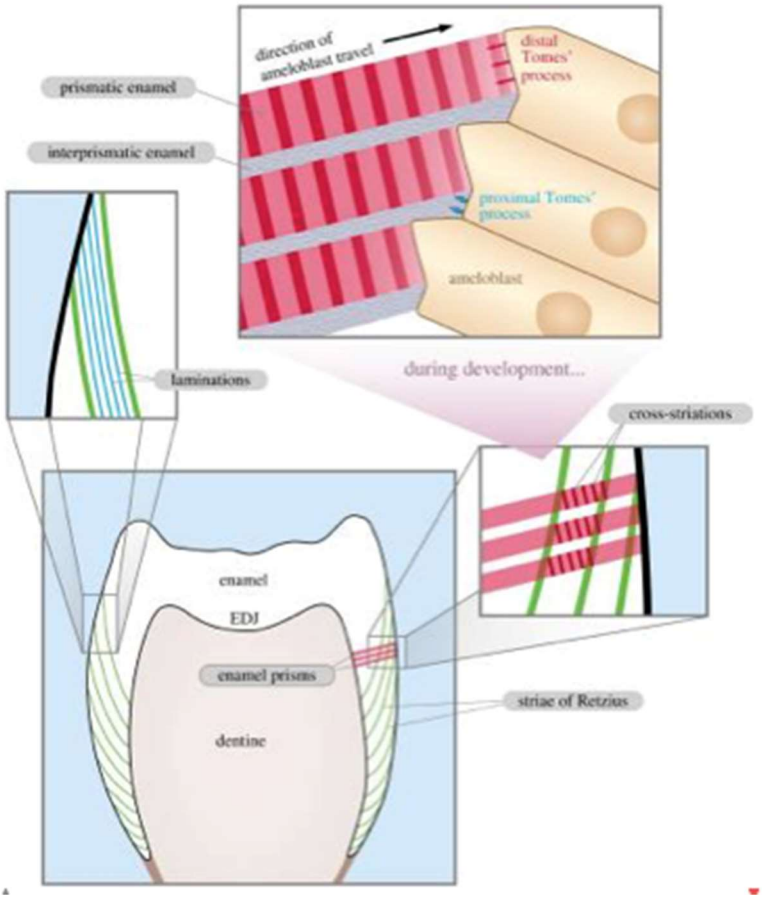


Figure 3 : Schéma de l'émail prismatique et interprismes d'après O'Meara et Al. (2018)

Les sous-unités prismatiques s'organisent de manière à former des bandes d'Hunter-Schreger (structure décrite par John Hunter en 1771) (Lynch et al. 2010). Des groupes de 10 à 20 prismes subissent des inflexions rendant leur trajet sinueux. L'observation d'une coupe d'émail au microscope électronique à balayage (MEB) fait apparaître une alternance de bandes sombres, appelées diazonies, et claires, appelées parazonies (figures 4). Cette disposition confère à l'émail une résistance aux pressions axiales s'exerçant sur la dent (Kawai 1955). A chaque fois qu'un prisme franchit la strie de Retzius (environ tous les 25 µm) la trajectoire des prismes est déviée de 1 à 3° par rapport au grand axe de la dent (Kawai 1955) (figure 5). Cette organisation permet à l'émail de fournir une réponse adaptée aux contraintes biomécaniques en conférant à la structure amélaire fortement minéralisée un certain degré de résilience par dissipation des forces axiales (Weber et Ashrafi 1979).

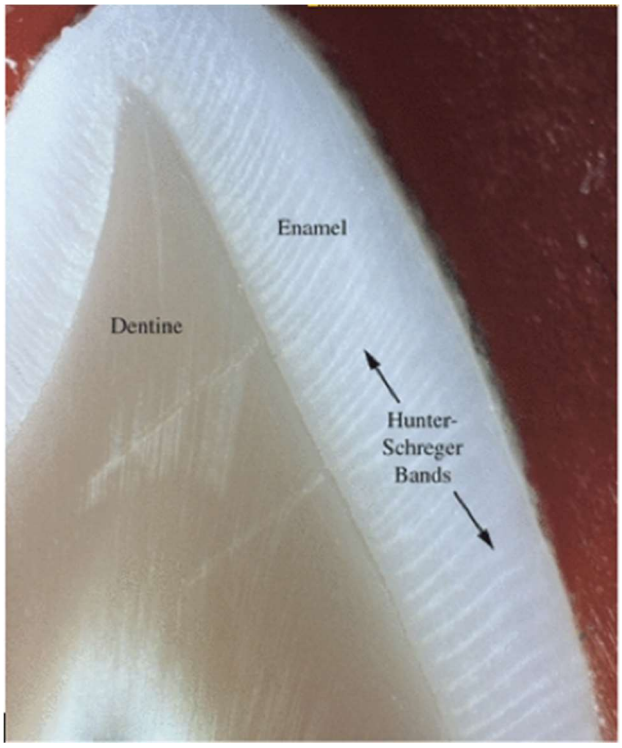


Figure 4 : Aspect des bandes de Hunter-Schreger observées au MEB d'après Lynch et al. (2010)

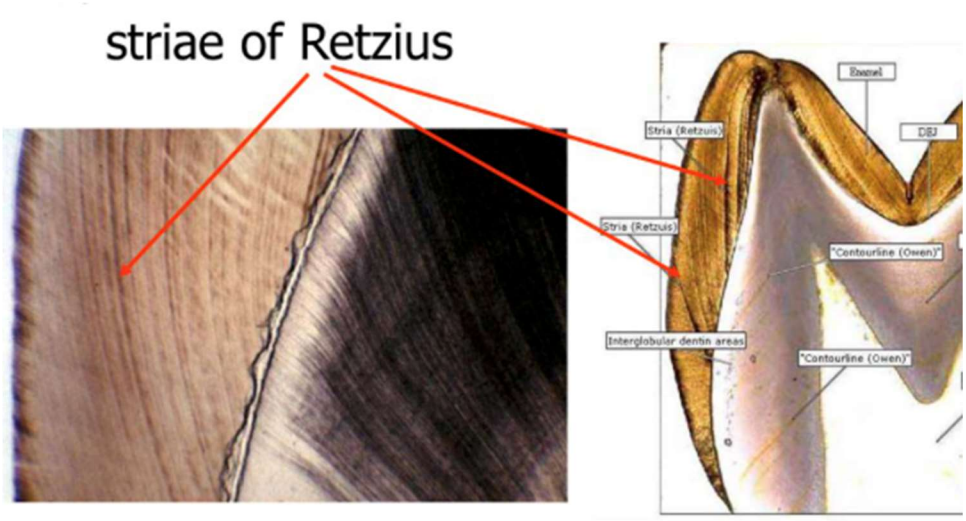


Figure 5 : Aspect des stries de Retzius observées au MEB d'après Naim (2015) (https://slideplayer.com/slide/4623457/)

1.1.1.2. Phase organique

La phase organique est synthétisée et sécrétée par les améloblastes sécréteurs. Cette matrice protéique est ensuite dégradée par un ensemble d'enzymes extracellulaires (de type sérine-protéases, métalloprotéinases, phosphatases acides et alcalines). Puis, des améloblastes post-sécréteurs vont réabsorber les excédents et résidus matriciels. Ainsi, la proportion de la phase organique qui représentait 20 % du poids total de l'émail immature chute à 0,6 % après maturation (Goldberg 2016). La matrice organique se compose de diverses protéines : l'amélogénine en est la principale. On retrouve également l'énaméline, l'améloblastine, la tuftéline, l'amélotine, des enzymes, des glycoprotéines, des protéoglycanes, des lipides, des phospholipides ainsi que protéines liant le calcium. L'amélogénine, qui représente 90 % de la phase organique au moment de la minéralisation de l'émail, est impliquée dans le guidage et l'assemblage de la phase minérale acellulaire en permettant la nucléation des cristallites amélaires. L'énaméline joue un rôle dans la nucléation et l'élongation de ces cristallites (Fincham et al. 1999).

1.1.1.3. Phase aqueuse

La phase aqueuse représente 3,4 % en poids de la composition de l'émail. L'eau libre (1 %) est présente surtout dans les espaces intercristallins. L'eau liée (2,4 %) contribue à la formation d'une coque protéique autour des cristallites (Goldberg 2016).

1.1.2. Composition et structure de la dentine

La dentine constitue le principal tissu de l'organe dentaire. Elle est recouverte d'émail au niveau coronaire et de cément au niveau radiculaire. Il s'agit d'un tissu avascularisé mais innervé. La dentine est le tissu dentaire présentant le plus de similitudes biologiques et mécaniques avec l'os. Elle est constituée, en poids, d'une phase minérale (70 %) composée d'hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), d'une phase organique (20 %) et d'une phase aqueuse (10 %) (tableau 2). Il s'agit d'une structure complexe constituée de plusieurs types de dentines dont les fonctions et organisations diffèrent. On distingue le manteau dentinaire et la dentine circumpulpaire (Goldberg 2016).

Tableau 2 : Représentation en pourcentage du rapport en poids et volume des phases minérale, organique et aqueuse de la dentine

	En poids	**En volume**
Phase minérale	70 %	50 %
Phase organique	20 %	30 %
Phase aqueuse	10 %	20 %

1.1.2.1. La dentine périphérique

La dentine périphérique est synthétisée aux stades initiaux de l'odontogénèse. Elle est appelée manteau dentinaire au niveau coronaire. Son épaisseur est comprise entre 30 et 150 µm. Au niveau radiculaire, la dentine périphérique est constituée de deux couches distinctes de 15 µm d'épaisseur chacune présentant de nombreuses porosités : la couche de Hopewell-Smith et la couche granuleuse de Tomes. Il s'agit d'une dentine principalement atubulaire même si l'on retrouve quelques rares tubuli incurvés. Cette couche de dentine périphérique est moins minéralisée que la dentine circumpulpaire et donc plus élastique. Ces propriétés lui confèrent une certaine résilience par dissipation des forces occlusales protégeant ainsi l'émail du risque de fissure ou fracture (Goldberg et al. 2011).

1.1.2.2. La dentine circumpulpaire

La dentine circumpulpaire constitue la majorité du complexe dentinaire. Elle est constituée de dentine primaire et secondaire toutes deux physiologiques. La dentine primaire se forme en amont de la mise en fonction de la dent. Elle est produite à raison de 4 µm par jour par les odontoblastes qui vont par l'intermédiaire de vésicules matricielles, déposer les éléments essentiels à la minéralisation de la prédentine. En effet, dans ces vésicules riches en phosphatase alcaline, adénosine triphosphate et pyrophosphatase (enzymes impliquées dans la biominéralisation), des cristaux initiaux se forment, s'accroissent puis transpercent les membranes des vésicules. Les minéralisations ainsi initiées se poursuivent grâce aux protéines de la matrice organique. L'activité circadienne de la formation de dentine est mise en évidence par la présence de lignes de Von Ebner espacées d'environ 4 µm chacune. La dentine secondaire se forme tout au long de la vie. Son apposition se fait principalement au niveau du plafond et du plancher réduisant de manière progressive le volume de la chambre pulpaire (Goldberg 2016).

La dentine circumpulpaire est constituée de : dentine péri-canaliculaire entourant les prolongements odontoblastiques, de dentine inter-canaliculaire formant l'essentiel de la dentine et de tubuli (figure 6).

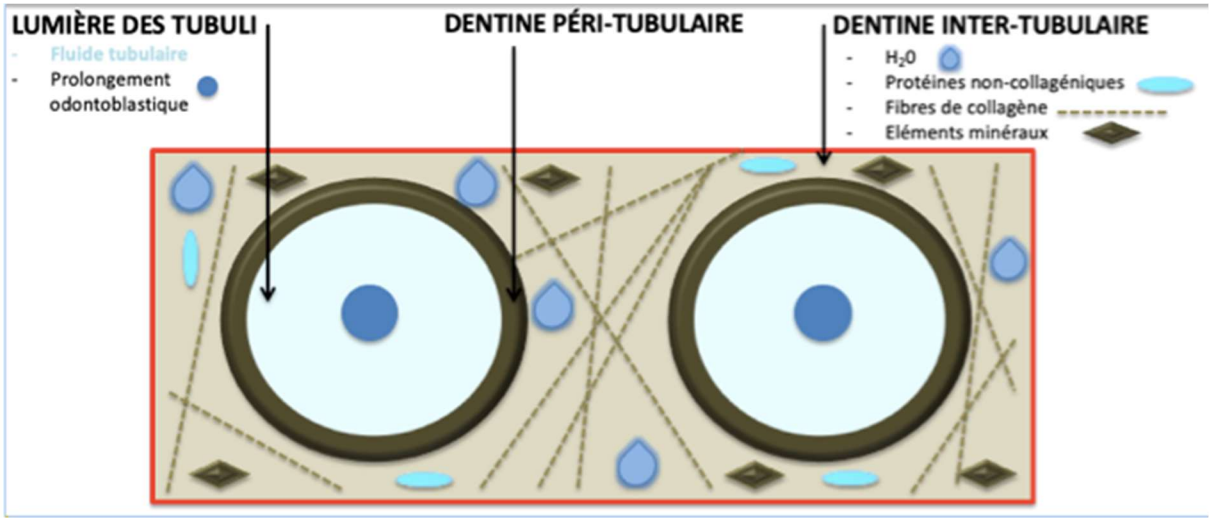


Figure 6 : Illustration de la structure dentinaire comprenant : la lumière des tubuli, la dentine péri-tubulaire et la dentine inter-tubulaire Courtoisie au Dr Mocquot

1.1.2.2.1. La dentine inter-canaliculaire ou inter-tubulaire

La dentine inter-canaliculaire se compose d'une matrice organique, sécrétée par les odontoblastes, constituée à 90 % de collagène (89 % de collagène de type I et 1 % de collagène de type III et IV) et 10 % de protéines non collagéniques. Les protéines non collagéniques peuvent être phosphorylées (SIBLINGs : DSPP, OPN, DMP-1, BSP) ou non phosphorylées (facteurs de croissance, phospholipides, enzymes). Ces protéines contribuent à la structure de la dentine et à son processus de minéralisation. Les fibres de collagène dentinaire dont le diamètre est de l'ordre de 100 nm présentent des striations périodiques de 640 Å. Les cristallites retrouvés dans la dentine inter-canaliculaire s'organisent autour du réseau de fibres de collagène ainsi que dans les espaces inter-collagéniques. Ces cristallites en forme de plaque ont une épaisseur comprise entre 2 et 3 nm et une longueur de 60 nm (Xu et Wang 2012).

1.1.2.2.2. La dentine péri-canaliculaire ou péri-tubulaire

La dentine péri-canaliculaire se distingue de la dentine inter-canaliculaire par l'absence de collagène et une minéralisation plus accrue. La matrice organique est riche en phosphoprotéines, phospholipides, phosphate, calcium et magnésium comparativement à la dentine inter-canaliculaire (Goldberg et al. 2011).

1.1.2.2.3. Les tubuli dentinaires

La présence de tubuli dentinaires dont le diamètre varie entre 2 et 4 μm, est une caractéristique particulière de la dentine circumpulpaire. En effet, les tubuli, contenant les fluides dentinaires et les prolongements odontoblastiques, permettent de connecter le système nerveux pulpaire à la jonction amélo-dentinaire. Selon la théorie hydrodynamique de Brännström, les stimuli extérieurs (de type variations de température, pression ou humidité) impliquent des déplacements des fluides dentinaires à l'origine de sensibilités voire douleurs dentaires. Le nombre de tubuli dentinaires est compris entre 18 000 et 20 000 par mm^2 (Goldberg et al. 2011). Cependant, des variations sont à noter en fonction de la localisation de ces tubuli. En effet, les tubuli dentinaires voient leur diamètre et leur nombre augmenter lorsque l'on s'éloigne de la jonction amélo-dentinaire augmentant ainsi la perméabilité et diminuant la quantité de minéraux (figure 7). D'autres modifications

physiologiques liées à l'âge sont à noter : chez les personnes âgées, on remarque l'apparition d'une dentine sclérotique caractérisée par une oblitération des tubuli. En l'absence de prolongements odontoblastiques, un dépôt de phosphate de calcium amorphe, appelé whitelookite, se forme obturant ainsi la lumière du canalicule.

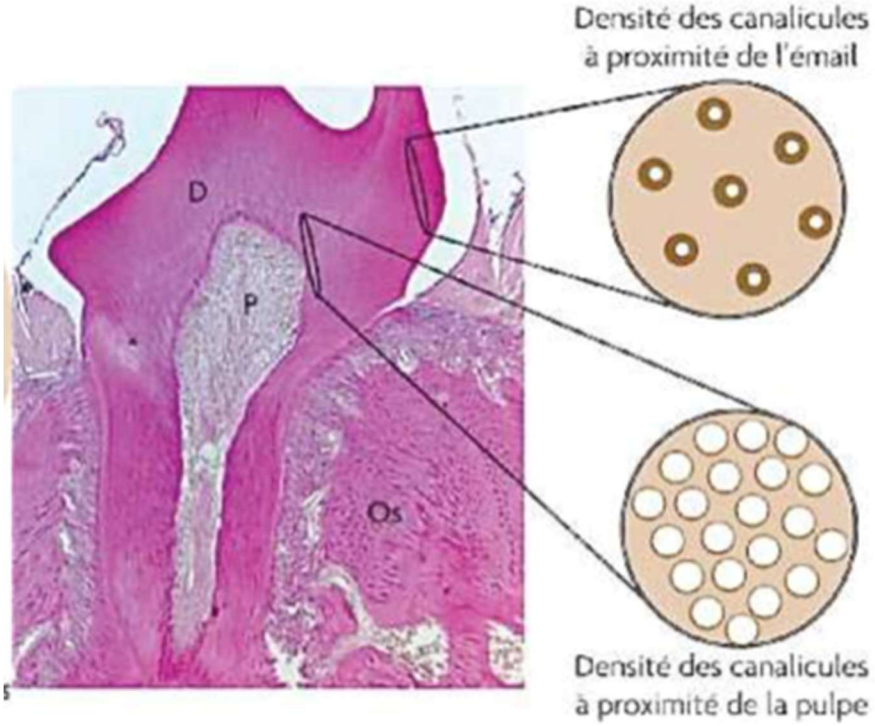


Figure 7 : Description schématique des dentines intra et inter-tubulaire et de la densité des canalicules dentinaires en section transversale d'après Finchman et al. (2011)

1.2. MECANISMES DE REMINERALISATION – DEMINERALISATION DES TISSUS DENTAIRES CALCIFIES

1.2.1. Mécanismes de déminéralisation

La déminéralisation se définit comme l'action d'extraire les éléments minéraux constitutifs des tissus minéralisés par dissolution acide (Lasfargues et Machtou 2010). Le seuil critique de déminéralisation de l'émail correspond à un pH de 5,5 tandis que celui de la dentine correspond à un pH de 6. Le pH critique est le seuil en dessous du quel le processus de déminéralisation est engagé.

1.2.1.1. Déminéralisation de l'émail

Divers phénomènes peuvent être à l'origine de la déminéralisation de la surface amélaire : l'érosion pouvant être d'origine extrinsèque ou intrinsèque et les lésions carieuses. Le praticien peut aussi rechercher une déminéralisation de l'émail lors de son processus de collage : il s'agit du mordançage amélaire.

1.2.1.1.1. L'érosion amélaire

L'érosion amélaire se définit comme une usure chimique progressive de l'émail par l'action d'attaques acides répétées (Colon et Lussi 2014). Ces attaques acides peuvent être d'origine intrinsèque (reflux oesophagiens, vomissement chez des patients présentant des troubles alimentaires) ou extrinsèque (alimentation acide, médicaments, chlore gazeux chez les nageurs). Dès lors que le pH intra buccal est abaissé à la suite d'une attaque acide, l'extrémité des cristallites est partiellement dissoute, leur donnant un aspect en fer de lance. Il en résulte une usure homothétique progressive de la surface originelle présentant un aspect satiné et opalescent. Les formes cliniques sont variables selon le stade d'évolution de la pathologie. L'indice BEWE (Basic Erosive Wear Examination) de Bartlett et al. en 2008 permet de classer ces lésions en fonction de la perte de substance et de déterminer la conduite clinique à tenir (tableau 3) (Carvalho et al. 2016).

Tableau 3 : Tableau des critères de classement de l'érosion de l'indice BEWE d'après Colon et Lussi (2012)

Score	
0	Pas de perte de substance par érosion
1	Perte de substance initiale avec modification de la texture des tissus amélaires
2	Défaut constitué avec une perte de tissus durs inférieure à 50% de la surface de la face examinée
3	Défaut constitué avec une perte de tissus durs supérieure à 50 % de la surface de la face examinée

1.2.1.1.2. Lésion carieuse initiale

L'OMS définit la carie dentaire comme étant « un processus pathologique localisé, d'origine externe, apparaissant après l'éruption, qui s'accompagne d'un ramollissement des tissus durs et évoluant vers la formation d'une cavité » (UNIGE). Les bactéries présentes dans la cavité orale, produisent de l'acide lactique par la fermentation des sucres (glucose, sucrose, fructose) responsable de la déminéralisation tissulaire. Les principales bactéries cariogènes sont le Streptococcus Mutans, le Lactobacillus et l'Actinomyces. La dissolution de l'émail par les acides bactériens se fait de manière anisotrope. On décrit deux phases de déminéralisation concomitantes : une dissolution rapide s'effectuant selon l'axe c dont la vitesse de pénétration de l'acide atteint les 60 nm/s et une dissolution hélicoïdale atteignant le centre des cristallites (Goldberg 2016).

Lors de la formation de lésions carieuse initiales, on observe macroscopiquement l'apparition d'une tâche blanchâtre caractéristique d'une lésion d'évolution rapide ou l'apparition d'une tâche brune caractéristique d'une lésion d'évolution lente colorée par des substances d'origine salivaire ou bactérienne (figure 8). A ce stade, bien que l'émail ait subi une déminéralisation, d'un point de vue clinique, on ne constate aucun ramollissement de la surface.

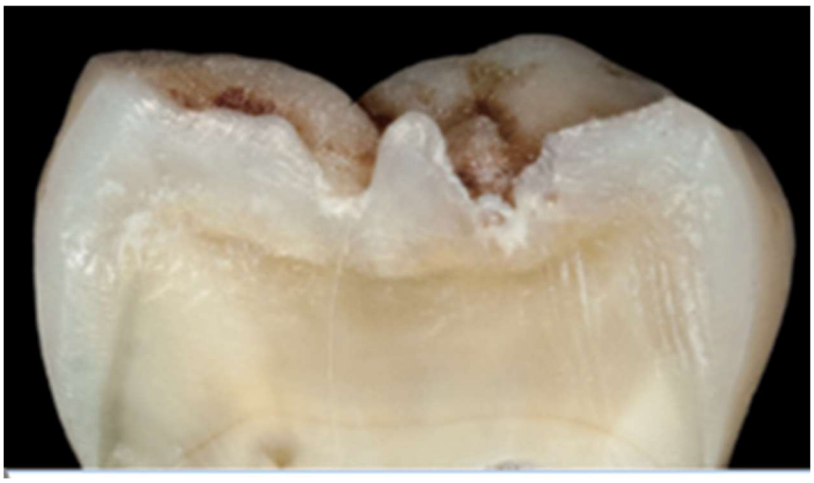


Figure 8 : Coupe longitudinale d'une lésion carieuse amélaire non-cavitaire d'après Doméjean et al. (2016)

Microscopiquement, la structure de la lésion carieuse se compose de quatre couches décrites par Silverstone en 1973. Depuis la surface jusqu'à la jonction amélo-dentinaire on a successivement les couches suivantes : la zone de surface, la zone de subsurface ou corps de

la lésion, la zone sombre et la zone intermédiaire translucide. La lésion carieuse initiale présente globalement une forme triangulaire dont la base se situe au niveau de la surface amélaire et le sommet en direction dentinaire (figure 9).

La zone de surface : au niveau de cette zone d'émail aprismatique externe d'épaisseur comprise entre 30 et 40 µm, on observe une dissolution partielle des cristallites (charge minérale 83 %). On note à la surface de l'émail altéré la présence de microporosités (moins de 5 %). Les monocristaux d'ordinaire rectangulaires acquièrent un profil arrondi et présentent une dissolution centrale. Cette zone d'apparence intacte macroscopiquement est susceptible de s'effondrer lorsque la lésion sous-jacente évolue. La reminéralisation de la lésion devient alors impossible (Goldberg 2016).

La zone de subsurface ou corps de la lésion : Il s'agit de la zone la plus déminéralisée de la lésion (25 % de perte minérale). La porosité en volume est comprise entre 5 et 25 %. En effet, l'action des acides bactériens génère l'élargissement des espaces interprismatiques et l'élimination de la zone centrale des cristallites ne laissant qu'une coque périphérique. L'apparition de ces micropores favorise la diffusion des acides bactériens accélérant ainsi la dissolution carieuse. On retrouve dans cette zone des striations périodiques marquées du fait de la déminéralisation. Ces striations espacées de 4 µm chacune correspondent aux nœuds et ventres des prismes. Les nœuds, riches en magnésium et carbonate, subissent une dégradation plus importante que les ventres qui sont moins altérés. La grande porosité de cette zone permet également le stockage d'ions provenant de la surface de l'émail permettant ainsi la reminéralisation de la zone sombre (Hayashi 1995).

La zone sombre : Il s'agit d'une zone plus interne dont l'épaisseur varie selon les paramètres d'activité de la lésion. Dans cette couche d'émail, la perte minérale est de 6 % et la porosité comprise entre 2 et 4 % en volume. La reminéralisation est possible dans cette zone par reprécipitation d'ions calcium et phosphate. Plus la reminéralisation est importante, plus cette zone va s'épaissir au dépend du corps de la lésion dont la perte minérale est plus importante (Orams et al. 1980).

La zone intermédiaire translucide : dans cette zone de l'émail dont l'épaisseur est comprise entre 5 et 100 µm, on retrouve des espaces poreux au niveau des zones interprismatiques. Cependant, la perte minérale reste moindre (1,2 %). Près du front de progression de la lésion carieuse, on note la présence concomitante de cristaux de taille et forme semblable à celle de l'émail sain et de cristaux plus courts, irréguliers dont l'orientation se fait au hasard. On observe un gradient de déminéralisation avec des dommages minimes au voisinage de l'émail sain. Certains changements paramétriques suggèrent que des processus de réminéralisation s'opèrent de manière simultanée (Goldberg 2016) (Hayashi 1995)(Orams et al. 1980).

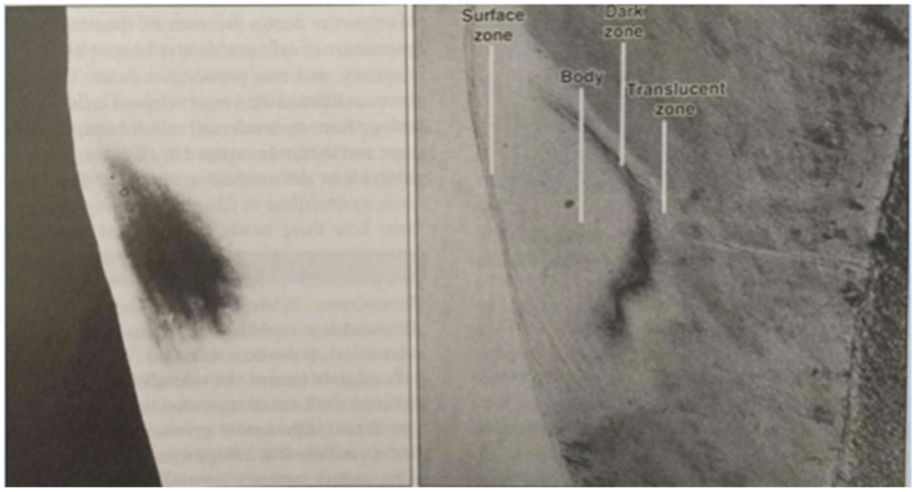


Figure 9 : Coupe d'une lésion carieuse amélaire observée au MEB d'après docplayer.fr (http://docplayer.fr/119449878-Le-point-sur-les-composes-pour-la-remineralisation-de-l-email-et-de-la-dentine.html)

1.2.1.1.3. Mordançage de l'émail

Le mordançage de l'émail se fait à l'aide d'acides de type acide orthophosphorique (37%) ou polyacrylique (10 à 30%). Cette déminéralisation chimique de l'émail est largement utilisée en OCE lors de procédures de collage. En effet, le mordançage permet la création de micro-rétentions au niveau de la surface amélaire améliorant l'adhésion. L'emploi d'acide orthophosphorique, provoque une perte de substance comprise entre 2 et 4 µm de la surface amélaire ainsi qu'une zone de dissolution sur une profondeur de 5 à 10 µm. En fonction de l'orientation de l'axe c des cristallites, la dissolution intéressera soit les prismes de l'émail soit l'émail interprismatique. La dissolution de l'émail interprismatique fait

ressortir les prismes de l'émail tandis que la fonte des prismes donne un aspect en nid d'abeille (Figure 10) (Silverstone et al. 1975).

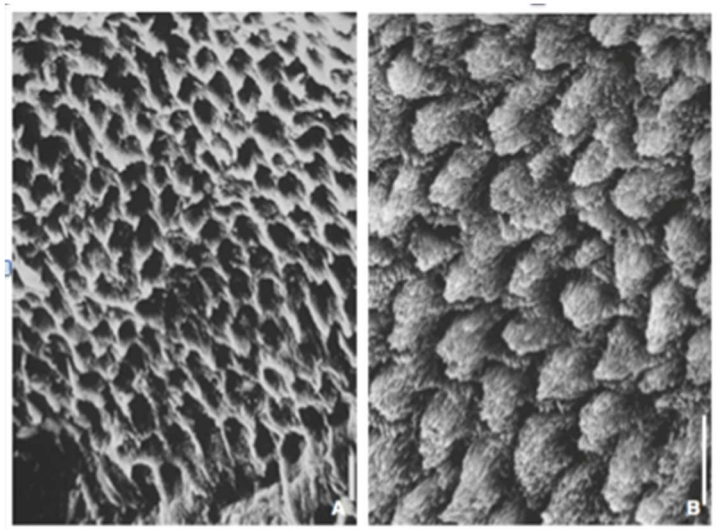


Figure 10 : Coupe d'émail déminéralisé par mordançage observée au MEB d'après Golberg (2016)

A : Dissolution des prismes par acide laissant persister des encorbellements d'émail interprismatique en nid d'abeille
B : Dissolution de l'émail interprismatique laissant persister les prismes

1.2.1.2. Déminéralisation de la dentine

Le processus de déminéralisation dentinaire est similaire au processus intervenant au niveau amélaire mais plus complexe du fait de son hétérogénéité de structure (Lussi et Carvalho 2014).

1.2.1.2.1. La lésion carieuse dentinaire

La lésion carieuse dentinaire est toujours précédée d'une atteinte amélaire ou cémentaire. Lorsque la jonction amélo-dentinaire (JAD) est atteinte, la lésion va s'étendre et se développer le long de cette jonction avant d'altérer la couche superficielle de dentine. Ceci s'explique par le fait que la JAD est riche en glycosaminoglycanes et protéoglycanes qui sont des substrats privilégiés des bactéries cariogènes. Une fois arrivées au niveau du manteau dentinaire, les bactéries s'engouffrent dans les rares tubuli dentinaires jusqu'à atteindre la dentine circumpulpaire. Elles sécrètent ensuite des enzymes dégradant la dentine péri-canaliculaire élargissant ainsi le diamètre des tubuli qui constituent des réservoirs bactériens. La matrice organique joue un rôle tampon limitant la diffusion des acides bactériens mais est exposée à l'action de métalloprotéinases (MMP) (Pradelle-Plasse

et al. 2019). Un système de défense permet la formation de dentine tertiaire. Dans les cas où les capacités de réparation sont dépassées, la perméabilité aux acides se trouvera augmentée. On observe ainsi un gradient de déminéralisation avec une dentine ramollie, déminéralisée dépourvue de dentine péri-canaliculaire et dont la dentine inter-canaliculaire est altérée. En se rapprochant de la pulpe, on retrouve une dentine partiellement déminéralisée (Goldberg 2016).

La classification ICDAS, va guider le praticien dans la décision thérapeutique et la prise en charge des lésions carieuses (figure 11).

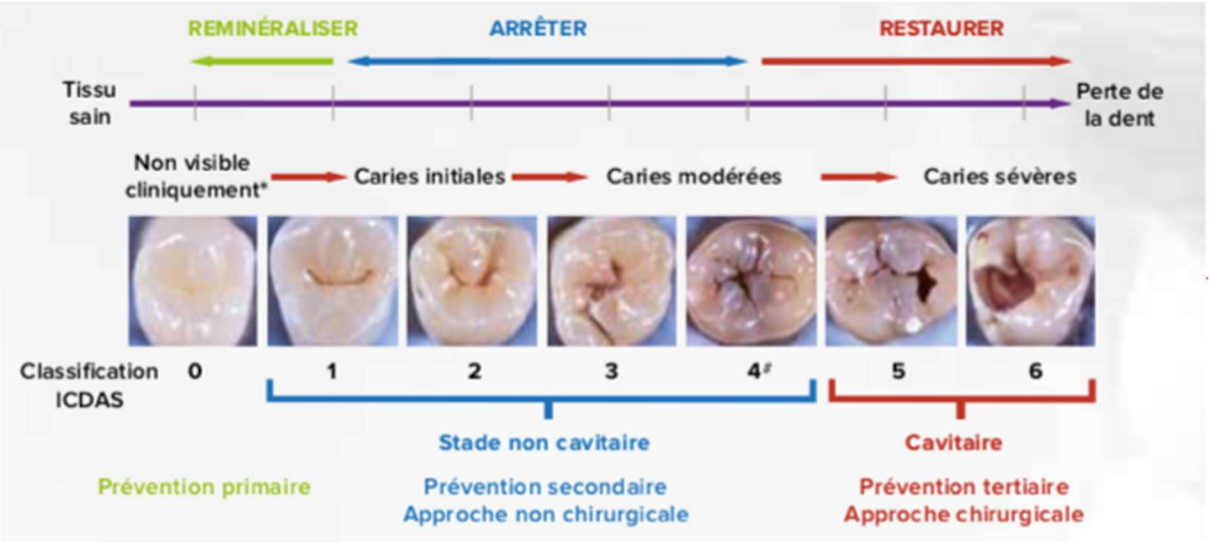


Figure 11 : La classification ICDAS d'après la FDI (2017)

1.2.1.2.2. Lésion érosive dentinaire

Les attaques acides peuvent toucher la dentine en cas de perte de l'émail sus-jacent. Une dentine perméable, régulièrement exposée aux acides dans le cas d'érosion se caractérise par un aspect mat, teinté par les colorants exogènes et engendrant une sensibilité lors de l'exposition à l'air de la seringue. Cette dentine superficielle est partiellement déminéralisée et subit en quelque sorte un « mordançage chronique » (Colon et Lussi 2014).

1.2.1.2.3. Mordançage de la dentine

L'application d'agents acides permet le mordançage de la dentine. Cette technique est employée lors des processus de collage afin d'améliorer l'adhésion par formation de

micro-rétentions au niveau dentinaire. Les agents acides permettent la dissolution hétérogène de la phase minérale ainsi que l'élimination d'une partie des composants matriciels. On observe une dissolution préférentielle de la dentine péri-canaliculaire riche en magnésium et carbonate. Il en résulte un élargissement du diamètre des canalicules qui passe de 2 à 6 µm après déminéralisation permettant un ancrage mécanique par formation de tags. Les agents acides peuvent d'autant mieux diffuser en direction de la pulpe une fois la dentine péri-canaliculaire éliminée. Ce phénomène peut être à l'origine de sensibilités post-opératoires. La dissolution de la dentine inter-canaliculaire est quant à elle plus lente. Elle se fait selon l'axe c des cristallites associés au collagène. L'élimination des cristallites inter-collagéniques crée des espaces contribuant à l'augmentation de la perméabilité du tissu dentinaire sur quelques millimètres. Ces espaces vides peuvent ensuite être pénétrés par des résines de basse viscosité augmentant ainsi l'ancrage. Cette interpénétration de résine dans la trame collagénique forme la couche hybride (figure 12) (Goldberg 2016). La couche hybride est une couche d'intrication micromécanique entre la résine du système adhésif et le collagène dentinaire.

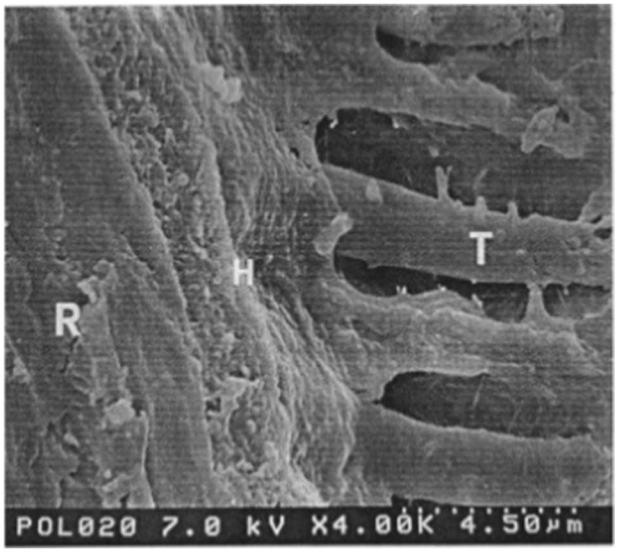


Figure 12 : Coupe de dentine collée par résine composite observée au microscope électronique d'après slideshare (https://www.slideshare.net/AbdeldjalilGadra/notions-et-moyens-de-collage)

R : résine composite, H : couche hybride, T : tags

1.2.2. Mécanismes de reminéralisation

Le processus de déminéralisation amélaire est difficilement dissociable du processus de reminéralisation. En effet, lors de la formation d'une lésion initiale, ces deux phénomènes s'alternent pouvant ainsi faire passer une lésion carieuse initiale active au stade de lésion arrêtée.

La reminéralisation se définit comme l'enrichissement en sels minéraux d'un tissu minéralisé ayant subi une déminéralisation (Lasfargues et Machtou 2010). Les acides bactériens entrainent la formation de microporosités au niveau de la zone de surface puis progressent dans la zone de subsurface. La dissolution de la phase minérale est à l'origine du relargage d'ions calcium et phosphate. Lorsque le pH retrouve une valeur neutre, les ions calcium et phosphate initialement dissous peuvent reprécipiter à la surface de l'émail pour créer des cristaux phospho-calciques. La salive joue un rôle majeur dans la reminéralisation amélaire par son action antibactérienne et son pouvoir tampon. En effet, l'augmentation de la sécrétion salivaire génère une augmentation du pH intra-buccal. De plus, la salive constitue une source permanente d'ions calcium, phosphate et fluorure indispensables au processus de reminéralisation.

La reminéralisation des tissus dentaires calcifiés peut se faire via deux processus :

- Par reprécipitation de composés phosphocalciques sur une trame minérale altérée mais existante. Trois schémas sont possibles : restauration de cristaux partiellement dissous, formation de nouveaux cristaux ou croissance de cristaux résiduels (Pradelle-Plasse et al. 2019) ;
- Par stimulation cellulaire (améloblastes, odontoblastes ou cellules souches) permettant des sécrétions phospho-calciques. Ex : réactivation de la dentinogénèse par formation de dentine tertiaire réactionnelle ou réparatrice.

Dans le cas où la couche superficielle de l'émail s'effondre ou que la lésion atteint le complexe dentino-pulpaire, les possibilités de reminéralisation deviennent très réduites (Abou Neel et al. 2016).

1.3. OUTILS DE REMINERALISATION DES TISSUS DENTAIRES CALCIFIES

1.3.1. Le fluor

Depuis les années 30, l'effet préventif du fluor sur la maladie carieuse a été mis en évidence. D'abord employé par voie systémique notamment par son ajout dans l'eau courante, ce n'est que dans les années 60 que son action préventive topique a été décrite. (Muller-Bolla et al. 2016) La baisse de la prévalence de la maladie carieuse dans les pays développés depuis la diffusion de produits fluorés en odontologie confirme son efficacité et en fait un outil majeur de la reminéralisation des tissus dentaires calcifiés.

1.3.1.1. Mécanisme d'action

Dans la classification périodique des éléments de Mendeleïeve, le fluor fait partie de la famille des halogènes. Les ions fluorures présentent la particularité d'être extrêmement réactifs. On distingue deux types de fluorures en odontologie : les fluorures organiques (fluorure d'amines (AmF)) et inorganiques (fluorure de sodium (NaF), fluorure d'étain (SnF_2), fluorure de calcium (CaF_2) et le monofluorophosphate de sodium (SMPF)) (Muller-Bolla et al. 2016).

Employé de manière topique, le fluor est retrouvé au niveau de la plaque dentaire, des tissus mous, des tissus durs dentaires, du fluide gingival et surtout au niveau de la salive qui constitue le principal réservoir de fluor. Des échanges ioniques s'effectuent en permanence entre l'environnement buccal et les cristaux d'hydroxyapatite. La capacité du fluor à promouvoir la reminéralisation est cependant limitée par la disponibilité en ions calcium et phosphate (Pradelle-Plasse et al. 2019).

La sursaturation en fluor permet la formation de précipités de fluorure de calcium (CaF_2) prenant l'aspect de globules observables en microscopie électronique à balayage. Ces précipités sont stabilisés sous forme d'un film protecteur à la surface de l'émail ou de la dentine grâce à un dépôt de phosphate et de protéines. Cependant, ces globules commenceraient à se dissoudre dix minutes après l'application topique. Ils constituent donc un réservoir de fluor afin de limiter la déminéralisation et favoriser la reminéralisation (Vogel 2011).

Les ions fluor d'origine salivaire traversent le biofilm puis diffusent au niveau des surfaces dentaires. D'un point de vu chimique, le cristal d'hydroxyapatite présente une liaison hydrogène entre deux hydroxyles adjacents. Les ions fluorures, étant plus réactifs,

vont remplacer les groupes hydroxyles et former une liaison plus forte. Se forme alors le fluorapatite (FAP) de formule $Ca_{10}(PO_4)_6F_2$ dont la solubilité est moindre (figure 13). Ainsi, l'incorporation de fluor au sein de l'émail permet son renforcement en rendant les cristaux moins sensibles à l'action des acides bactériens et inhibant ainsi la déminéralisation (Abou Neel et al. 2016). En effet, alors qu'une dissolution des cristaux d'hydroxyapatite apparait pour un pH de 5,5, le FAP résiste pour une diminution du pH jusqu'à 4,7.

La reminéralisation s'opère également au niveau dentinaire. Cependant, la proportion de carbonate dans la dentine étant plus importante que dans l'émail (5,5 % de carbonate dans la dentine contre 3 % dans l'émail), les cristaux dentinaires sont plus sensibles aux attaques acides. La reminéralisation dentinaire nécessite donc des concentrations supérieures en fluor comparativement à celles requises pour la reminéralisation amélaire (Baysan et al. 2001).

Des études récentes ont montré les effets antibactériens du fluor. Les recherches menées *in vitro* ont mis en évidence l'action du fluor sur le métabolisme des sucres sur les principales bactéries cariogènes (Streptocoque Mutans et Lactobacilles). Ces résultats doivent cependant être confirmés par des études *in vivo* (Muller-Bolla et al. 2016).

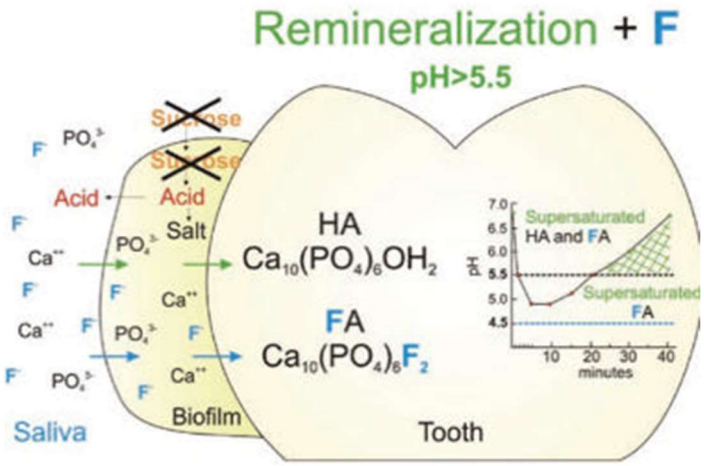


Figure 13 : Schéma de l'incorporation de fluorapatite au sein de l'émail déminéralisé d'après kidfocusdentistry (https://kidfocusdentistry.com/demineralization/)

1.3.1.2. Applications dentaires

Le fluor est retrouvé dans de nombreux produits dentaires d'utilisation « domestique » ou professionnelle en prévention primaire ou secondaire de la maladie carieuse. On le retrouve dans les dentifrices, solutions, gels, vernis et chewing-gums.

1.3.1.2.1. Les dentifrices fluorés

Les premiers dentifrices fluorés ont fait leur apparition dans les années 70 et ont depuis fait leur preuve. En effet, l'OMS recommande la systématisation de cette méthode de prévention topique quelque soit l'âge et le niveau de risque carieux individuel. L'apport de fluor par le brossage biquotidien permet de prévenir et limiter les phénomènes de déminéralisation (prévention primaire) ainsi que de reminéraliser les lésions carieuses initiales (prévention secondaire) (Decup et al. 2018).

Il existe différents types de dentifrices fluorés : NaF, MFP, AmF ou SnF_2. Cependant, aucune différence significative n'a été observée. L'efficacité préventive des dentifrices exclusivement fluorés dépend uniquement de la concentration en fluor. Les dentifrices à 2400-2800 ppm sont significativement plus efficaces que ceux à 1000-1250 ppm (Walsh et al. 2019). Les dentifrices à base de SnF_2 présente la particularité d'avoir une activité antibactérienne et anti-inflammatoire proche de celle de la chlorhexidine en raison de leur teneur en étain.

Certains dentifrices fluorés contiennent également des adjuvants de type CPP-ACP ou arginine qui potentialisent l'effet cario-préventif des dentifrices fluorés.

1.3.1.2.2. Les solutions fluorées

Diverses solutions fluorées à base de fluorures organiques et inorganiques sont commercialisées en France à de faibles concentrations (< 250 ppm). Elles sont indiquées chez des patients à haut risque carieux à distance du brossage. Son utilisation de manière quotidienne ou hebdomadaire (en fonction de la concentration) en complément du brossage permettrait une réduction d'incidence des lésions carieuses de 10 % supplémentaires (Muller-Bolla et al. 2016). Des études récentes ont montré que l'utilisation de solutions fluorées chez les patients porteurs de brackets permettrait de réduire l'incidence et la sévérité des lésions carieuses initiales autour des éléments collés (Benson et al. 2013).

1.3.1.2.3. Les gels fluorés

L'emploi de gels fluorés à base d'APF, NaF, AMF, SnF_2, est réservé aux patients de plus de 6 ans en raison du risque d'ingestion. En fonction de la teneur en fluor, l'application peut être réalisée à l'aide de gouttières par le patient ou bien par le chirurgien-dentiste au

fauteuil. Ces gels fluorés sont indiqués chez des patients à haut risque carieux notamment dans les cas de patients irradiés par radiothérapie.

1.3.1.2.4. Les vernis fluorés

Les vernis fluorés sont constitués de fluorures dans une base résine. Ils présentent la particularité d'adhérer aux surfaces dentaires permettant ainsi un contact prolongé des réservoirs de CaF_2. Leur concentrations sont très variables : de 1 000 à 56 300 ppm. Les vernis à 22 600 ppm sont les plus utilisés. Ils sont recommandés en application bi-annuelle chez les patients à haut risque carieux (Marinho et al. 2013). Il s'agit des seuls topiques fluorés pouvant être utilisés chez les enfants de moins de 6 ans. Les vernis fortement concentrés en fluor (46 500 ou 56 300 ppm) sont quant à eux indiqués dans le cadre de sensibilités dentinaires.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différentes formes de produits fluorés topiques et leur fréquence d'utilisation

Formes	Concentrations	Fréquences d'utilisation	Nom commercial
Dentifrices	< 1 000 ppm	Biquotidienne (Pas d'efficacité démontrée si < 1 000 ppm)	
	1 000 - 1 450 ppm		Signal Expert Protection
	2 400 – 2 800 ppm		Fluocaril bi-fluoré
	5 000 ppm		Colgate Duraphat
	13 500 ppm		Fluodontyl
Solutions	250 ppm	Quotidienne	Fluocaril bi-fluoré
	500 ppm		Elmex protection Erosion
	0,2% (1 000 ppm)	Hebdomadaire	Lacer Fluor
Gels	20 000 ppm	Application quotidienne à l'aide de gouttières pendant 5 min en cas de radiothérapie	Fluogel, Fluocaril Bi-fluoré 2000
		Application professionnelle biannuelle en prophylaxie	
Vernis	22 600 ppm	Application professionnelle biannuelle	Duraphat, Fluorodose
	46 500 à 56 300 ppm	Application professionnelle en cas de sensibilités dentinaires	Duoflorid
Chewing-gum	0, 113 mg/ gum		Fluogum

1.3.2. Les principes actifs contenant du phosphate

1.3.2.1. CPP-ACP (casein phosphopeptide – amorphous calcium phosphate)

1.3.2.1.1. Mécanisme d'action

Depuis une vingtaine d'années, un autre outil de reminéralisation a fait son apparition : le CPP-ACP. Il s'agit d'une protéine retrouvée dans le lait présentant des propriétés cario-protectrices. Il est constitué de phosphopeptide de caséine (CPP) qui transporte et stabilise le calcium et phosphate sous forme de phosphate de calcium amorphe (ACP) (Gurunathan et al. 2012). Le CPP permet la fixation de l'ACP sur les surfaces dentaires en adhérant à la plaque. C'est l'augmentation de la concentration en calcium et phosphate au niveau des lésions qui permet la reminéralisation (Farooq et al. 2013a). Le CPP présente également une activité bactéricide envers le Streptocoque Mutans lorsqu'il intègre le biofilm (figure 14) ainsi qu'un pouvoir tampon diminuant le pH intra-buccal. En plus de ses propriétés cario-préventives, le CPP-ACP constitue un traitement des sensibilités dentinaires par blocage des tubuli. Dans certaines formules, l'ion fluor est ajouté au complexe ACP formant alors du CPP-ACFP.

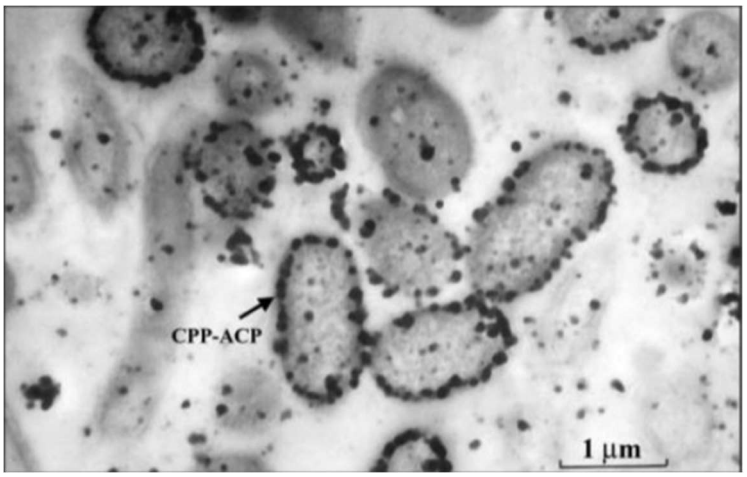


Figure 14 : Nano-complexes de CPP-ACP dans la plaque dentaire supragingivale observés au MEB d'après Farooq et al. (2013)

1.3.2.1.2 Applications dentaires

Les modes d'application du CPP-ACP sont divers et variés. On le retrouve dans les dentifrices, bain de bouche, vernis, sealants ou chewing-gums.

Sur les dernières années, de nombreuses études on été menées afin de déterminer l'efficacité du CPP-ACP et de la comparer à celle du fluor. L'étude *in vitro* réalisée par Kumar en 2008 comparait le degré de reminéralisation après utilisation de dentifrice fluoré, de dentifrice avec CPP-ACP, de dentifrice sans fluor ni CPP-ACP, de vernis contenant du CPP-ACP et de l'association de dentifrice fluoré avec du CPP-ACP. Les résultats ont montré que l'association de CPP-ACP avec un dentifrice fluoré était la méthode la plus efficace pour prévenir l'apparition de caries et reminéraliser les lésions initiales (tableau 5) (Kumar et al. 2008). Le Tooth Mousse®, MI Paste Plus® et MI Varnish® sont des exemples de produits commercialisés contenant du CPP-ACP.

Treated with	Decrease in the lesion depth (%)	Increase in the lesion depth
Fluoride tooth paste	7	–
Non fluoride tooth paste	–	23%
CPP–ACP tooth paste	10.1	–
CPP–ACP as a coating	10.1	–
CPP–ACP as a coating after the use of fluoride tooth paste	13.1	–

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus lors de l'étude de Kumar d'après Kumar et al. (2008)

1.3.2.2. Les phosphates de calcium amorphes (ACP simples)

Les produits employant les ACP simples utilisent des dispositifs séparant les ions calcium et phosphate. Ce n'est qu'une fois en bouche que les ions réagissent dans la salive et précipitent pour former du phosphate de calcium amorphe instable (ACP) ou du fluorure de phosphate de calcium instable (fACP) dans le cas d'ajout de fluor. A ce stade, les ions calcium et phosphate sont transitoirement bio disponibles et participent à la reminéralisation des lésions initiales. Très rapidement, ces systèmes réagissent avec les tissus dentaires et se transforment en HAp ou fluorapatite (Reynolds 2008). L'efficacité de ce produit reste encore cependant discutée. En effet, des études récentes ont montré que l'ACP avait tendance à séquestrer le fluor l'empêchant ainsi d'interagir avec les surfaces dentaires (Philip 2019). L'ACP est actuellement commercialisé en tant que dentifrice sous le nom d'Enamelon®.

1.3.2.3. Le Tricalcium phosphate

Le TriCalcium phosphate (TCP) et le fluorure de tricalcium phosphate (fTCP) constituent d'autres systèmes de reminéralisation des tissus dentaires délivrant des ions phosphate et calcium. Les sites actifs du calcium présentent une barrière protectrice empêchant toute réaction prématurée entre le calcium et le fluor. La salive permet l'activation du calcium par dégradation de cette barrière protectrice, le rendant ainsi bio disponible. Il se forme alors de l'HAp ou fluorapatite au contact des surfaces dentaires. Des études ont montré la supériorité de l'efficacité des dentifrices contenant du CPP-ACP par rapport à ceux contenant du TCP (Philip 2019). Le dentifrice Clinpro 500® et le vernis Clinpro® sont des exemples de produits commercialisés contenant du TCP.

1.3.2.4. Les systèmes polyphosphates

Les systèmes polyphosphates (Sodium TriMetaPhosphate, Calcium GlyceroPhosphate, sodium HexaMetaPhosphate…) sont également des outils thérapeutiques permettant la reminéralisation des tissus dentaires calcifiés. Le STMP (ion sodium TriMethaPhosphate) présente la particularité de pouvoir se lier fortement aux sites phosphates présents dans les tissus dentaires et ce plus longtemps que les autres principes actifs contenant du phosphate. Ainsi, son absorption à la surface de l'émail forme une barrière contre la déminéralisation au cours des attaques acides tout en permettant le passage d'ions fluor et calcium indispensables à la reminéralisation. L'ajout de STMP dans les dentifrices fluorés renforce leur efficacité de manière significative (González-Cabezas et Fernández 2018).

1.3.3. L'arginine

L'arginine est un acide aminé employé pour la reminéralisation des tissus dentaires. Une fois présent dans la salive, il est dégradé par l'arginine dihydrolase libérant ainsi de l'ammoniac, responsable d'une élévation du pH intra-buccal. Les conditions deviennent alors favorables à la reminéralisation. De plus, l'arginine réduit considérablement le potentiel cariogénique de la plaque dentaire (González-Cabezas et Fernández 2018). Des études ont montré que l'ajout d'arginine dans les dentifrices fluorés favorise la reminéralisation et inhibe la déminéralisation des tissus dentaires (Amaechi 2015). Le dentifrice Elmex anti-caries® est un exemple de dentifrice contenant de l'arginine (1,5 %).

1.3.4. La reminéralisation biomimétique

La reminéralisation biomimétique est un domaine de recherche en plein essor. Cette technique s'inspire du processus de reminéralisation naturel. De nombreux systèmes existent de nos jours : la Dentine PhosphoProtein (DPP), le peptide P11-4, le nano-hydroxyapatite (nHA) ou encore les amélogénines. De nos jours, seuls le peptide P11-4 (Curodont Repair®) et le nano-hydroxyapatite (Apagard toothpaste®, Desensin oral rinse®) sont commercialisés (Philip 2019).

Ces systèmes imitent les fonctions de la matrice protéique (figure 15) :

- En renfermant et stabilisant des nano précurseurs amorphes ;
- En générant des grappes de pré-nucléation ;
- En créant un modèle afin de guider l'assemblage des cristaux d'apatites (Alkilzy et al. 2018).

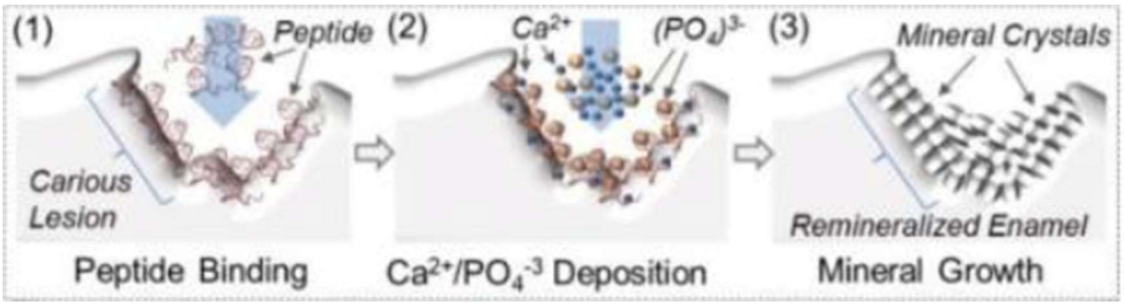


Figure 15 : Illustration de la reminéralisation biomimétique d'une lésion carieuse par des peptides P11-4 d'après Alkilzy et al. (2018)

Le nanohydroxyapatite est un matériau bioactif et biocompatible. Il possède la même morphologie et structure que l'HAp retrouvé dans l'émail. Il a la capacité de combler les pores au niveau des zones de déminéralisation et d'attirer les ions phosphate et calcium favorisant ainsi la formation de cristaux. En plus de reminéraliser les tissus dentaires, le nHA permet le traitement des sensibilités dentinaires (figure 16).

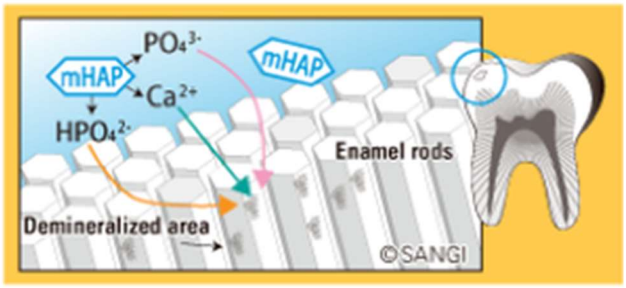


Figure 16 : Illustration de la reminéralisation biomimétique par nHA d'après fr.x-pur.com (https://fr.x-pur.com/products/x-pur-opti-rinse-0-05)

II. LES VERRES BIOACTIFS

2.1. HISTORIQUE

2.1.1. Les premiers biomatériaux : des matériaux bio-inertes

Un biomatériau se définit, selon la Société Européenne des Biomatériaux, comme « un matériau non vivant utilisé dans un dispositif médical et destiné à interagir avec les systèmes biologiques » (Conférence de Chester 1986). La première génération de biomatériaux implantaires fit son apparition dans les années 20. Ils présentaient tous la particularité d'être bio-inertes. Cette propriété permettait d'éviter toute réaction ou rejet de l'organisme. Il s'agissait principalement de métaux non corrosifs (stellite, acier inoxydable) ou de polymères insolubles et non toxiques (Polyméthacrylate de méthyle (PMMA), céramique). Cependant, ces biomatériaux généraient la formation d'une capsule fibreuse non adhérente au niveau de l'interface implant/tissu hôte au lieu de créer une liaison stable avec ce dernier (Me et al. 2015).

2.1.2. 1969 : découverte des verres bioactifs

En 1969, le Professeur Larry Hench présente pour la première fois, à l'Université de Floride, les verres bioactifs (BAG ou BG). Ces verres bioactifs, appelés « Bioglass » ou 45S5, se composent de quatre oxydes dans les proportions suivantes (en poids) : 45% SiO_2 - 24,5% Na_2O - 24,5% CaO - 6% P_2O_5. Contrairement aux matériaux bio-inertes, les verres bioactifs ont la capacité d'induire une réponse biologique spécifique au niveau de l'interface. En effet, ils peuvent engendrer, par une succession de réactions de surface, une liaison chimique à l'interface avec le tissu hôte sans générer ni rejet, ni inflammation, ni toxicité (Hench 2006).

Ces verres ont dans premier temps été testé au contact de l'os. L'implantation de BAG au niveau osseux induit la formation d'une couche superficielle d'HAp de composition similaire à celle retrouvée dans la phase minérale de l'os. Il en résulte une interface adhésive très forte entre le matériau implanté et le tissu hôte. Il a également été démontré que les BAG étaient capables de se lier aux tissus mous en interagissant avec les fibres de collagène (Sultan et al. 2017).

2.2. PROPRIETES

2.2.1. Bioactivité

La bioactivité se définit comme la capacité d'un biomatériau à induire une réponse biologique chez un organisme vivant après implantation (Donaruma 1988). Elle s'oppose ainsi à la bioinertie. Le mécanisme de bioactivité des BAG résulte d'interactions physico-chimiques avec le tissu hôte. En effet, lorsqu'ils sont immergés dans une solution physiologique (SBF (simulated body fluid), TBS (Tris Buffer Solution)) ou au contact d'un tissu vivant, les BAG ont la capacité d'initier la formation d'HAp. Le processus de bioactivité a été décrit par L. Hench pour le Bioglass 45S5. Les étapes de formation de l'apatite sont les suivantes (figure 17) (Sultan et al. 2017)(Me et al. 2015)(L. Hench 2013) :

- Des échanges ioniques vont se produire entre les ions alcalins (Na^+ et Ca^{2+}) contenus à la surface du verre et les ions H^+ du milieu conduisant à la formation de groupements Si-OH (formation de liaisons silanols). La réaction provoque une augmentation du pH local à l'origine de l'hydrolyse des groupes de silice Si-O-Si libérant davantage de liaisons Si-OH.
- Les groupements Si-OH vont ensuite se condenser à nouveau pour former des liaisons Si-O-Si. On obtient ainsi une couche gel riche en silice et appauvrie en ions Ca^{2+} et Na^+.
- L'adsorption des ions Ca^{2+} et PO_4^{3-} au niveau de la couche de silice permet la formation d'une couche phosphocalcique amorphe qui va incorporer des ions OH^- et CO_3^{2-}. Après cristallisation, on obtient de l'hydroxyapatite carbonaté similaire à la phase minérale de l'os.
- L'adsorption de facteurs de croissance et protéines à la surface de la couche d'apatite active les macrophages qui préparent le site avant réparation et initient la migration de cellules progénitrices.
- Les macrophages génèrent l'adhésion et la différenciation des cellules souches mésenchymateuses et cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes.
- Les ostéoblastes synthétisent et déposent les composants de la matrice extracellulaire puis participent à sa minéralisation.
- Progressivement le verre est dégradé laissant place à la formation du tissu minéralisé.

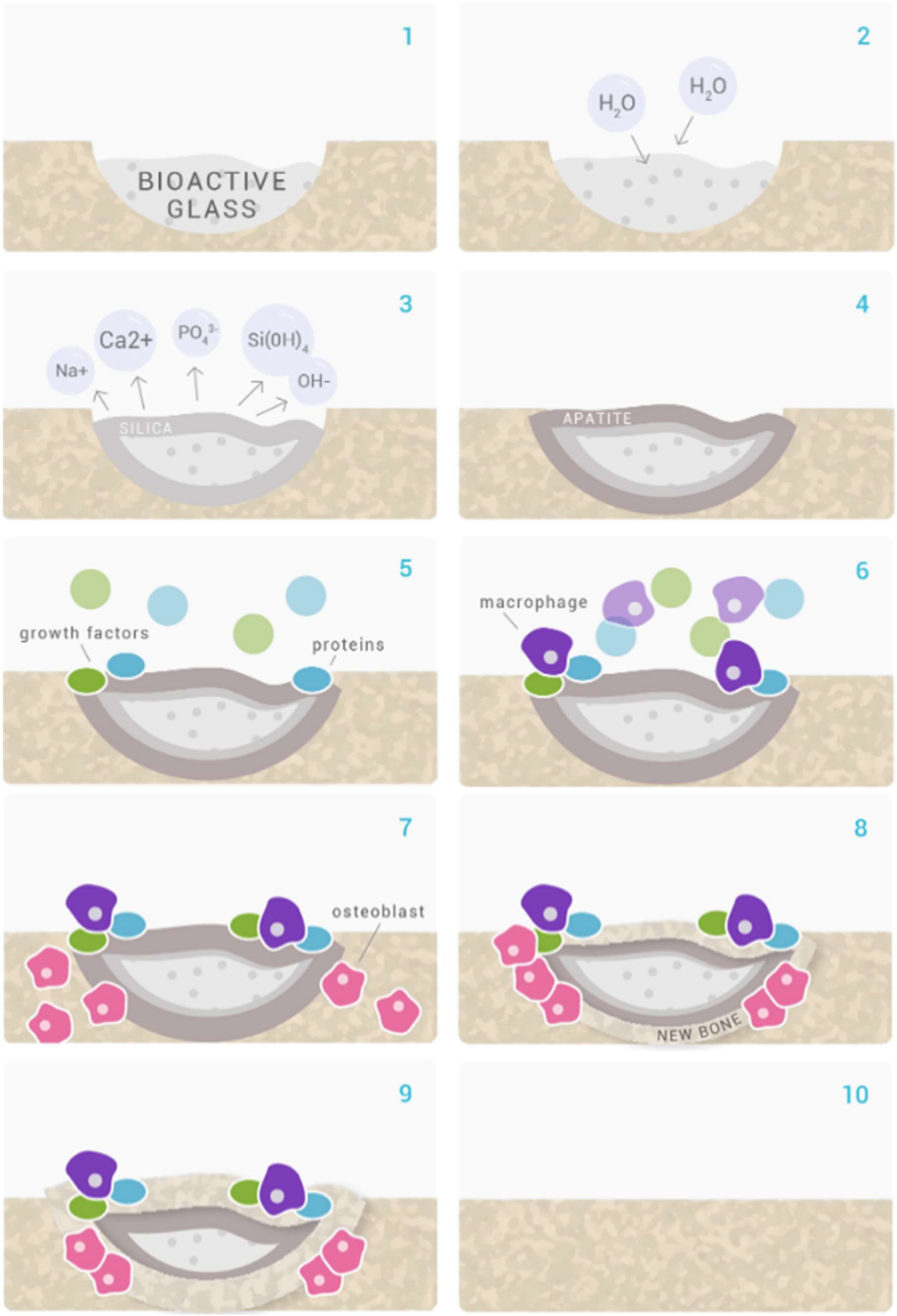


Figure 17 : Schéma des étapes du processus de bioactivité des verres bioactifs 45S5 d'après Hench et al. Noraker.com (http://noraker.com/fr/verre-bioactif/)

Larry Hench a défini l'indice de bioactivité I_B tel que :

$$I_B = \frac{100}{t\,(0{,}5bb)}$$

Le niveau de bioactivité est donc inversement proportionnel à t(0,5bb) qui correspond au temps au bout duquel plus de 50% de l'interface présente des liaisons entre la surface de l'implant et le tissu hôte (avec bb signifiant bone bonding) (Fiume et al. 2018).

Depuis 1994, il existe une classification de la bioactivité des biomatériaux en fonction du type de réponse initiée au niveau du tissu hôte. On distingue deux classes de bioactivité (Hench 1997) :

- Classe A : il s'agit des matériaux se liant rapidement aux tissus durs et mous. Ils sont dits ostéoproducteurs mais sont également ostéoinducteurs. Les matériaux de classe A impliquent une réponse extracellulaire et intracellulaire au niveau de l'interface. Ex : BAG 45S5.
- Classe B : ces matériaux sont dits ostéoconducteurs. Ils constituent une surface biocompatible sur laquelle l'os migre. Ces matériaux induisent uniquement une réponse extracellulaire au niveau de l'interface (Asthana et Bhargava 2015).
  Ex : Hydroxyapatite synthétique.

La bioactivité des BAG varie en fonction de la composition, la méthode de synthèse, la porosité ainsi que de la structure des verres (tableau 6). Le tableau 6 consigne le temps nécessaire avant la détection d'HCA après stockage des particules dans une solution de SBF. On remarque que les MBAG présentent une bioactivité augmentée comparativement aux verres synthétisés par fusion.

Tableau 6 : Influence de la méthode de fabrication, de la composition et du volume des pores sur la bioactivité des BAG d'après izquierdo-barba et al. (2013)

Type de BAG	Composition	Contenu en silice (mol%)	Volume des pores (cm^3/g)	Bioactivité
BAG par fusion	Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2	45-60	<0,1	7 jours
BAG sol-gel	CaO-P_2O_5-SiO_2 CaO-SiO_2	50-95	0,2-0,4	3 jours
MBAG	CaO-P_2O_5-SiO_2 CaO-SiO_2	58-95	0,5-0,7	1h

2.2.2. Biocompatibilité

La biocompatibilité est la capacité d'un biomatériau à remplir une fonction spécifique avec une réponse appropriée de l'hôte (Camps 2010). Un matériau biocompatible se définit comme un matériau toléré par un organisme vivant ne générant ni rejet, ni réaction toxique ou lésion.

Rodrigues et al. ont testé la biocompatibilité *in vitro* et *in vivo* des BAG 45S5. Plusieurs paramètres ont ainsi été contrôlés (Rodrigues et al. 2019):

- **Biocompatibilité *in vitro* :**

- **Vitalité cellulaire** : des cellules humaines (cellules stromales mésenchymateuses) ont été prélevées et mises en contact avec des produits de dégradation des BAG 45S5. Après incubation pendant 72h, la totalité des cellules étaient vivantes. Ces verres 45S5 n'ont donc pas présenté de cytotoxicité.
- **Potentiel ostéoinducteur** : des cellules humaines ont été mises en culture pendant 20 jours au contact de BAG afin de vérifier leur aptitude à générer l'ostéogénèse.
- **Conservation de la structure des cellules :** par observation du cytosquelette après 7, 30 et 90 jours. Aucune modification morphologique des cellules n'a été observée.
- **Analyse morphométrique des noyaux cellulaires :** comparaison des résultats obtenus avec un groupe contrôle. Il n'y a aucune différence notable.

- **Biocompatibilité *in vivo* :** implantation de verres 45S5 chez des souris

- **Immunohistochimie** : biopsie des organes en contact avec le Bioglass 45S5 suivie d'une analyse immunohistochimique afin de vérifier l'absence de signes d'inflammation ou fibrose. Une analyse morphologique a également été réalisée. Aucun signe de toxicité locale ou systémique n'a été détecté. On note une très légère inflammation au niveau du site d'implantation.
- **Contrôle de la vitesse de dégradation du Bioglass.**

D'après cette étude *in vitro* et *in vivo*, les verres bioactifs apparaissent comme biocompatibles. De nombreuses études confirment la biocompatibilité des verres bioactifs au contact de cellules pulpaires ou de cellules du ligament parodontal (Varanasi et al. 2011) (Gong et al. 2014a) (Kim et al. 2014) (Huang et al. 2017).

2.3. METHODES DE FABRICATION

On distingue principalement deux techniques de synthèse des verres bioactifs : la voie classique par fusion à haute température et la voie par procédé sol-gel.

2.3.1. Fusion à haute température (melt-quench method)

Cette technique dite conventionnelle correspond à un traitement thermique de poudres d'oxydes constitutifs des verres bioactifs dans un creuset en platine. Le processus comprend une phase de décarbonation à 900°C suivie d'une phase de fusion à 1250-1400°C. Pour réaliser des verres bioactifs de taille importante (ex : implants), le verre en fusion est placé dans un moule en acier ou graphite. Il sera ensuite polit après refroidissement. Certaines applications cliniques nécessitent l'emploi de verres bioactifs sous forme de grains (ex : régénération osseuse en parodontologie). Dans ce cas, la fusion est suivie d'une trempe dans l'eau ou autre liquide afin d'obtenir de petits fragments (figure 18). Ils seront ensuite moulus pour obtenir des grains de la granulométrie souhaitée en fonction de son application (Me et al. 2015). Le 45S5 fut le premier BAG synthétisé par fusion.

Cependant, de nombreux inconvénients sont inhérents à cette technique de synthèse :

- L'emploi de fortes températures dans le processus de fabrication diminue la pureté des BAG et donc leur bioactivité. En effet, une fois la température de fusion atteinte, on observe une évaporation du P_2O_5 modifiant ainsi la composition des verres bioactifs. De plus, les verres étant très réactifs à haute température, ils peuvent dissoudre le creuset en platine. On retrouve alors des impuretés sous forme de cations dans les verres ce qui altère la liaison avec les tissus (Li et al. 1991).
- Les verres sous forme de grains, sont exposés à des contaminants lors de leur mouture ce qui réduit leur bioactivité.
- La haute température de liquidus du SiO_2 et sa haute viscosité complique et limite la production de ces verres.
- Le coût de production de cette méthode de synthèse est très élevé (haute température, équipements, multitude d'étapes, maintenance, contrôle de qualité…) (Me et al. 2015).

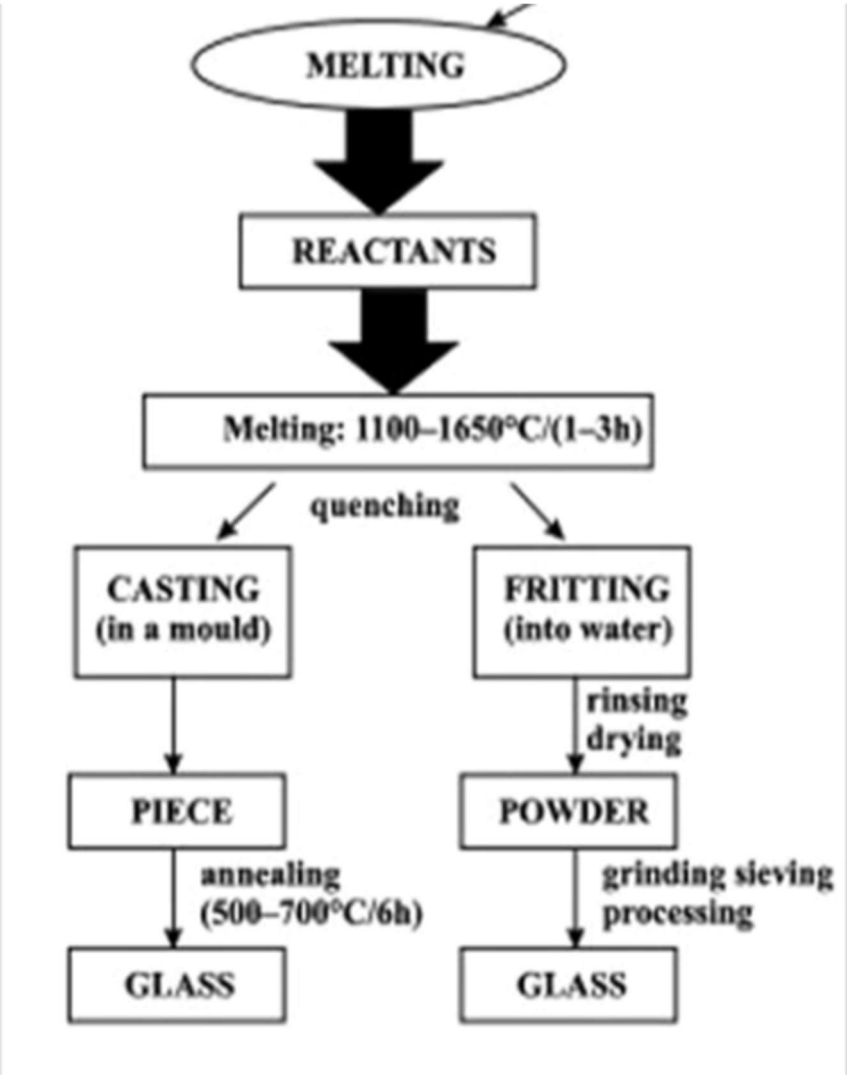


Figure 18 : Procédés de synthèse des verres bioactifs par fusion haute température
d'après Kaur et al. (2015)

2.3.2. Procédé sol-gel

Depuis 1991, une technique alternative à celle par fusion à haute température s'est développée : le procédé sol-gel. Cette méthode nécessite le mélange de précurseurs de type alcoxydes métalliques. Le processus débute par l'hydrolyse des précurseurs. Il se forme alors des particules colloïdales en suspension dans un liquide. Cette suspension est appelée sol. Les particules vont ensuite se condenser en créant des liaisons chimiques. La viscosité du sol va alors augmenter jusqu'à la formation d'un réseau d'oxydes dans lequel le solvant sera piégé. Ce système constitué d'une phase solide avec le réseau d'oxydes et d'une phase liquide (solvant) est appelé gel. Après polymérisation, le solvant est éliminé par séchage afin de ne conserver que le réseau d'oxydes (figure 19) (Kaur et al. 2016).

Cette technique présente de nombreux avantages comparativement à la méthode par fusion :

- Les verres synthétisés par la méthode sol-gel sont poreux ce qui augmente la surface développée et donc leur bioactivité. Les verres ainsi formés interagissent plus efficacement avec les tissus environnants que les verres synthétisés par fusion.
- Cette technique permet la synthèse de BAG sous des formes variées : fibres, mousses, pellicule (enrobant un implant métallique par ex), nanoparticules…
- La production de poudres se fait plus facilement avec un meilleur contrôle de la morphologie et de la granulométrie.
- Le coût de production est considérablement réduit par l'utilisation de faibles températures (600 - 700°C).

En revanche, cette méthode est peu avantageuse dans le cas de la formation de monolithes de plus d'un centimètre de diamètre. En effet, lors de la phase de séchage, l'évaporation du solvant crée des craquelures au niveau de la pièce. Ce phénomène est moins important lors de la production de poudres (Me et al. 2015).

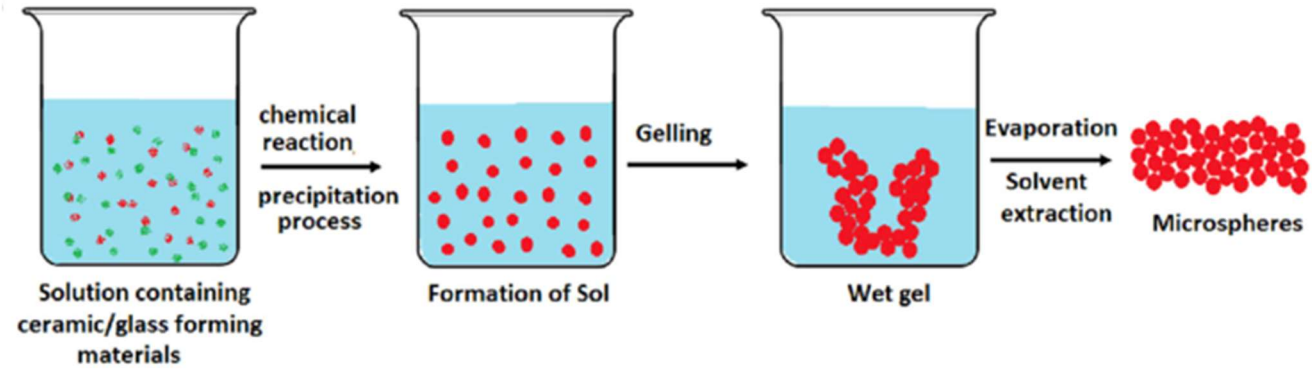


Figure 19 : Schéma illustrant les étapes de synthèse des BAG par procédé sol-gel d'après Hossain et al. (2014)

2.3.3. Méthode de synthèse des verres bioactifs mésoporeux (MBAG)

Comme vu précédemment, les verres bioactifs synthétisés par voie sol-gel sont poreux comparativement aux verres synthétisés par fusion. Cependant, les pores retrouvés dans ces verres présentent une organisation anarchique : les pores sont de tailles variables et non ordonnés. La synthèse de verres présentant des pores de diamètres plus important, homogènes et structurés conduirait à une surface spécifique augmentée et donc une à meilleure bioactivité. De plus, l'adsorption de molécules thérapeutiques puis leur délivrance localisée au contact du tissu hôte deviendrait alors possible. Dans cet objectif, les chercheurs ont développé d'autres méthodes de synthèse afin de créer les verres mésoporeux (mesoporous bioactive glasses ou MBAG). Le processus de fabrication de ces verres dérive de la méthode sol-gel ainsi que de la chimie supramoléculaire. Les MBAG utilisent le procédé EISA (evaporation induced self-assembly ou auto-organisation induite par évaporation) (Izquierdo-Barba et Vallet-Regí 2015). La synthèse débute par le mélange d'une solution de tensioactifs en concentration inférieure à la concentration micellaire critique (CMC), de précurseurs inorganiques des verres, d'eau et d'éthanol. L'évaporation progressive de l'éthanol conduit à une élévation de la concentration en tensioactifs. Dès lors que la CMC est atteinte, les agents tensioactifs isolent leur partie hydrophobe en formant des structures sphériques ou cylindriques appelées micelles. Au de-là de cette concentration, les micelles s'organisent en phase cubiques, hexagonales ou lamellaires et vont ainsi servir de trame pour l'architecture du verre (figure 20). Un traitement thermique à 700°C permet l'élimination du tensioactif. On obtient alors un verre de porosité organisée (figure 21) (izquierdo-barba et al. 2013).

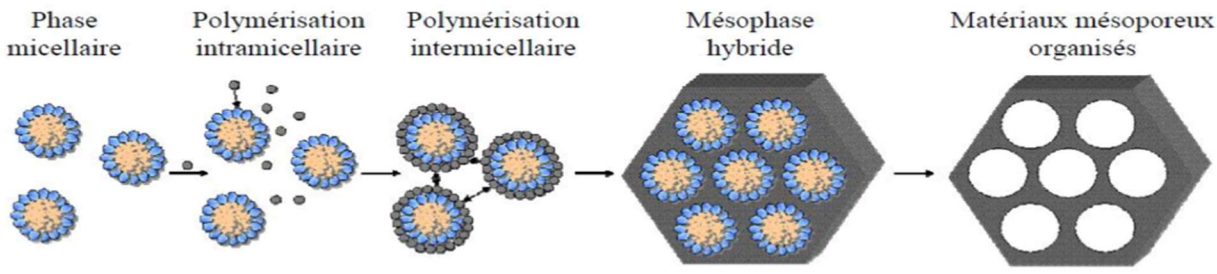


Figure 20 : Schéma illustrant la synthèse de matériaux mésoporeux à partir d'un empilement de micelles organisées d'après dspace.univ-tlemcem.dz (http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/385/7/5-memoir-master-hadjali1.pdf)

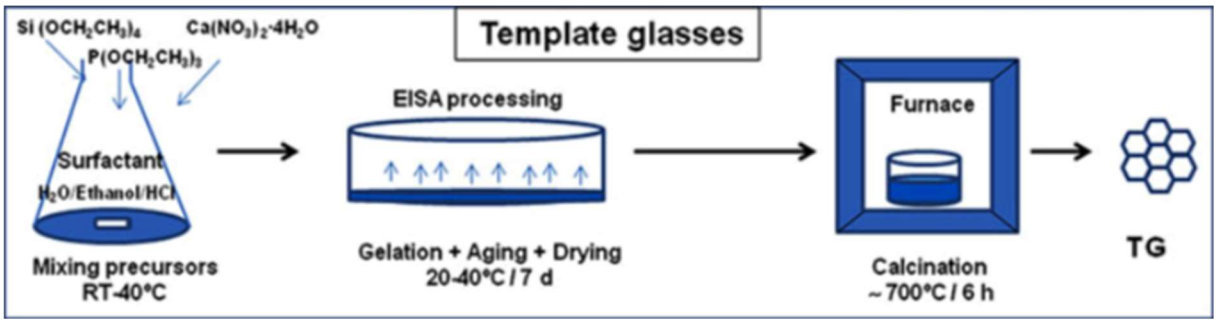


Figure 21 : Schéma des étapes de synthèse des MBAG d'après Izquierdo-Barba et al. (2013)

La dimension des pores ainsi que le type d'organisation (cubique, hexagonal…) sont directement liés au choix du tensioactif et sa concentration (Yan et al. 2004). Ces paramètres influent sur la bioactivité ainsi que la capacité d'incorporation/ délivrance de biomolécules.

2.3.4 Méthodes de synthèse de nanoparticules de verres bioactifs

Les nanoparticules de verres bioactifs ont vu leur intérêt croitre ces dernières années. En effet, leurs faibles dimensions en font un matériau de choix pour diverses applications. Lorsqu'elles sont poreuses, elles permettent le ciblage et la pénétration des cellules ainsi que le stockage et la libération d'ions, molécules thérapeutiques (médicaments, facteurs de croissance) ou encore d'ADN au niveau des tissus cibles (Ashley et al. 2011).

On distingue plusieurs techniques de synthèse des nanoparticules (Jones 2015):

- **Technique par pulvérisation de flamme (flame spray synthesis)** (Brunner et al. 2006):

  Cette méthode concerne principalement les BAG synthétisés par fusion. Elle permet la formation de nanoparticules de taille comprise entre 20 et 80 nm. Les composants du verre sont placés en solution. Après pulvérisation par flamme, les précurseurs vont se disperser sous forme de vapeurs puis entrer en combustion. Il se forme des particules qui se condensent puis s'agrègent. Les agglomérats se déposent ensuite sur un filtre permettant la collection des nanoparticules ainsi formées (figure 22).

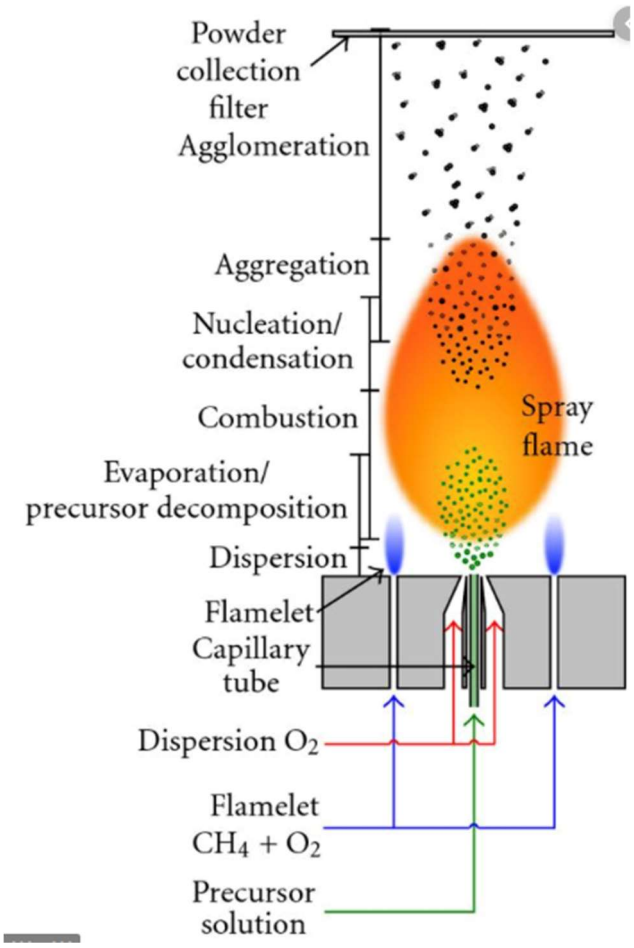


Figure 22 : Schéma du procédé de formation de nanoparticules par la méthode de pulvérisation par flamme d'après Karhunen et al. (2012)

La technique du flame spray permet également l'obtention de nanoparticules de verres bioactifs mésoporeux (figure 23). Comme vu précédemment, la synthèse de MBAG nécessite l'utilisation d'agents tensioactifs. La production de telles nanoparticules reste cependant un procédé complexe. L'incorporation de calcium reste le principal problème. Lorsque sa diffusion n'est pas homogène, les particules obtenues sont de morphologie irrégulière (Jones 2015). Les nanoparticules de MBAG présentent l'avantage de contenir des pores ordonnés permettant le stockage et le relargage de molécules thérapeutiques au sein de tissus cibles. Ashley et al. ont développé des nanoparticules de verres bioactifs mésoporeux recouvertes d'une bicouche lipidique permettant ainsi la pénétration des verres dans les cellules et empêchant le relargage prématuré des

biomolécules (figure 24) (Ashley et al. 2011). Des propriétés hémostatiques ont également été rapportées concernant ces nanoparticules (Ostomel et al. 2006).

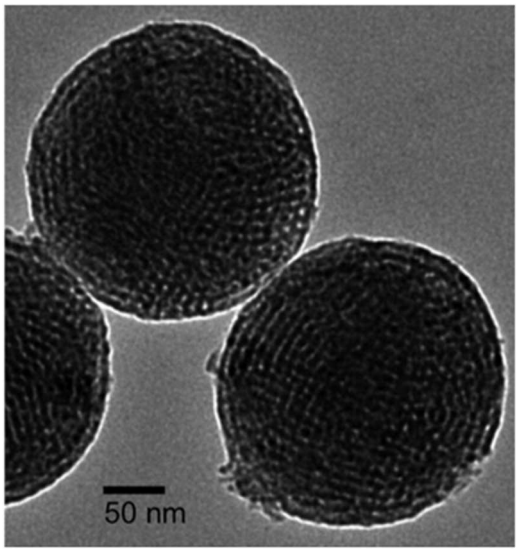


Figure 23 : Nanoparticules de MBAG observés au MEB d'après Lijun Ji (2012)

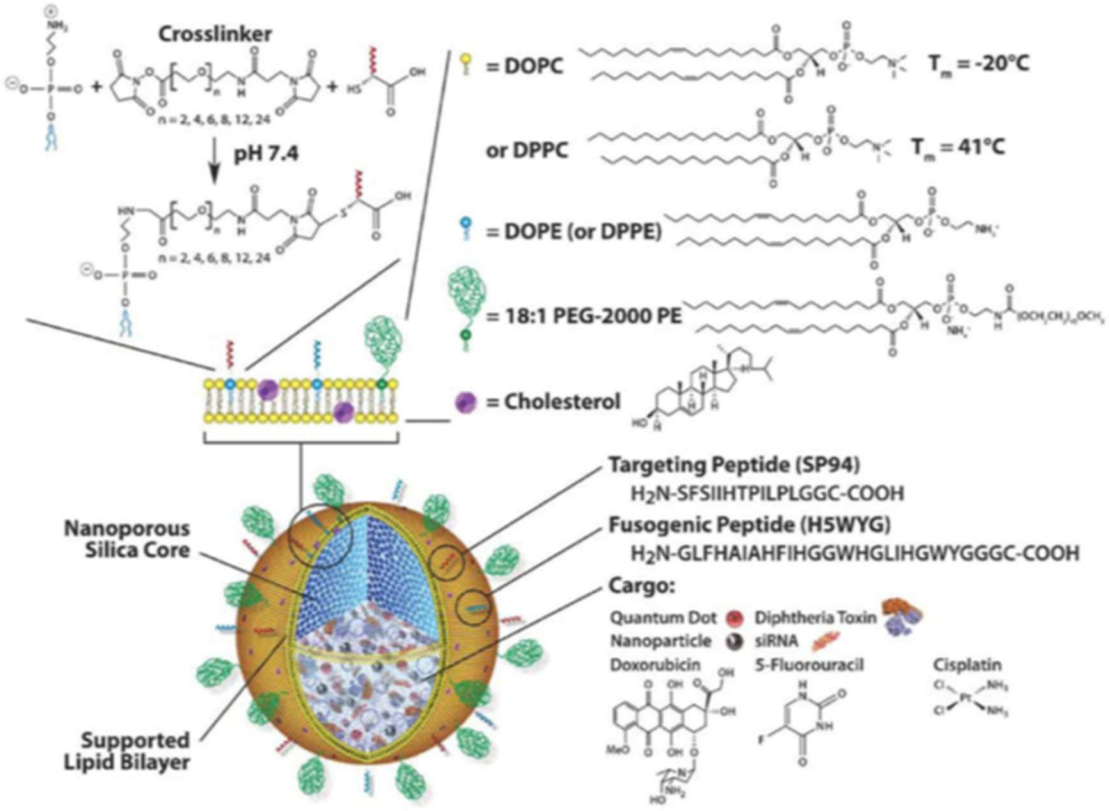


Figure 24 : Schéma d'une nanoparticule de MBAG enrobée d'une bicouche lipidique transportant des biomolécules d'après Ashley et al. (2011)

- **Le procédé de Stöber (Stöber process)** (Stöber et al. 1968)**:**

Il s'agit du procédé le plus fréquemment utilisé. Cette technique, dérivée de la méthode sol-gel, nécessite l'emploi d'un catalyseur : l'hydroxyde d'ammonium. Ce dernier permet l'augmentation du pH au-delà du pH isoélectrique (pH pour lequel une molécule est électriquement neutre) générant ainsi des répulsions entre les particules de silice. De ce fait, aucune liaison chimique ne peut se former entre les particules qui ne peuvent se condenser. La taille des particules est déterminée par le pH, le choix des alcoxydes et la température de réaction. Les nanoparticules issues de cette technique contiennent des pores permettant le transport d'ions ou molécules.

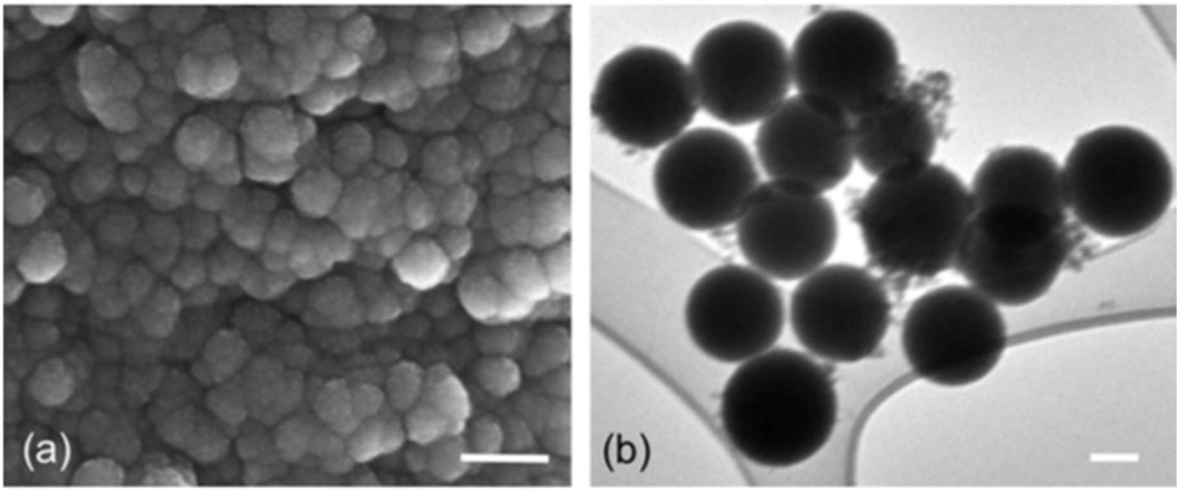


Figure 25 : Monolithe de BAG synthétisé par méthode sol-gel (a) et nanoparticules synthétisées par méthode Stöber (b) observés au MEB d'après Jones et al. (2012)

- **Nanoparticules obtenues par mouture :**

Une autre alternative est possible afin d'obtenir des nanoparticules à partir de verres synthétisés par méthode sol-gel : la mouture. Le gel est broyé permettant la formation de nanoparticules de 100 nm. La présence de porosité au niveau de ces verres facilite le processus. Les particules ainsi obtenues sont cependant moins sphériques et moins homogènes que celles obtenues par le procédé Stöber (Jones 2015).

2.4. COMPOSITION

2.4.1. Les éléments majeurs des verres bioactifs (SiO_2, P_2O_5, CaO, Na_2O)

Un verre se définit comme un solide non cristallin constitué d'un réseau non organisé d'oxydes et présentant un phénomène de transition vitreuse. On distingue les oxydes formateurs du réseau (SiO_2, P_2O_5) formant des polyèdres liés entre eux et les oxydes modificateurs du réseau (CaO, Na_2O) conférant des propriétés particulières aux verres (Dietrich 2008). En effet, les modificateurs du réseau transforment les oxygènes pontant en oxygènes non-pontants ce qui diminue la connectivité du réseau de silice et augmente la réactivité des verres (González et al. 2003) (figure 26).

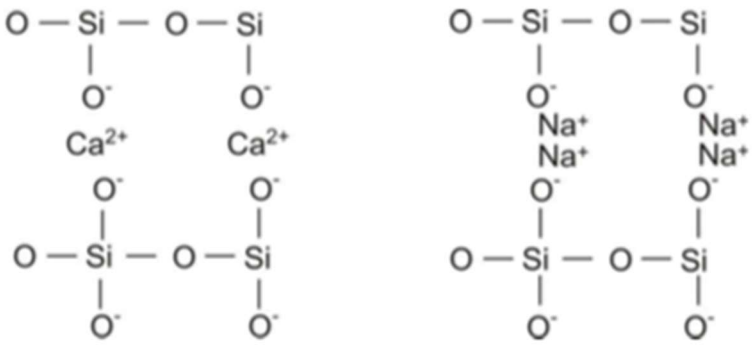


Figure 26 : Schéma du réseau vitreux de silice incorporant les oxydes modificateurs du réseau d'après Sultan et al. (2017)

Trois paramètres sont importants à prendre en considération dans la composition des premiers verres bioactifs 45S5 synthétisés par la méthode de fusion à haute température (Osorio et al. 2012) :

- Une teneur modérée en SiO_2 (entre 40 et 60 %). Lorsque la teneur en SiO_2 est supérieure à 60 %, les BAG deviennent bio-inertes sans possibilité de liaison avec le tissu hôte ;
- Des teneurs en CaO et Na_2O élevées ;
- Un rapport de CaO/P_2O_5 élevé. Ce ratio est considéré comme l'indice de bioactivité. Il rend les BAG hautement réactifs en milieu aqueux. Ce ratio élevé de calcium par rapport au phosphate permet la création de cristaux d'apatite.

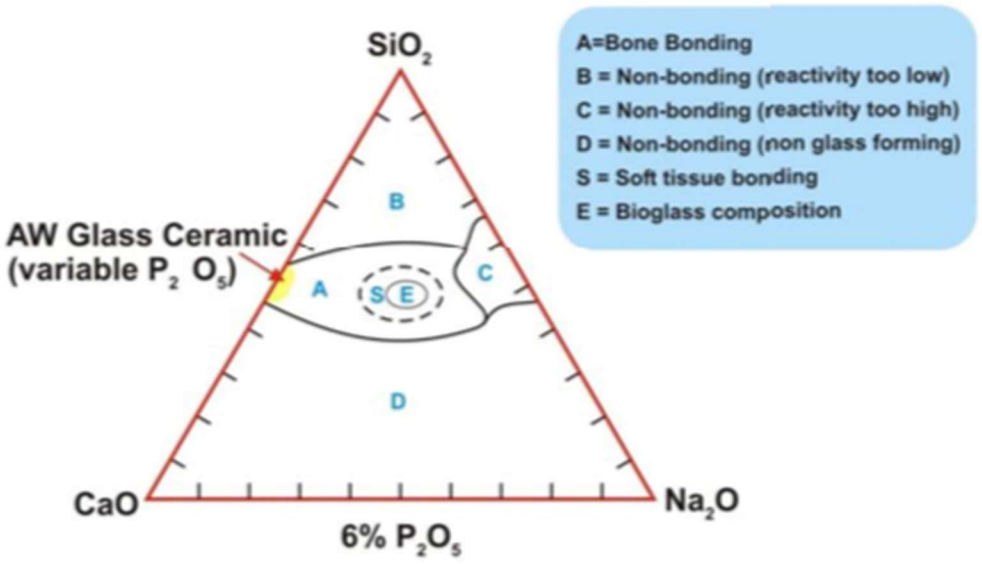


Figure 27 : Diagramme illustrant la bioactivité des BAG synthétisés par fusion en fonction de leur composition d'après Khalid et al. (2017)

Le diagramme ci-dessus (figure 27), montre l'existence de domaines présentant des bioactivités différentes en fonction de la composition des verres formés par fusion. Pour une concentration constante de P_2O_5 à 6 %, on fait varier les concentrations des autres composants.

- Zone A : les BAG sont bioactifs et se lient donc aux tissus environnants.
- Zone B : les verres présentent une forte teneur en SiO_2 ce qui les rend quasi inertes. On observe donc la formation d'une capsule fibreuse à l'interface implant/tissu.
- Zone C : les verres sont totalement résorbés en 10 à 30 jours car trop réactifs.
- Zone D : ces verres sont difficiles à obtenir et n'ont donc jamais été fabriqués ni implantés.
- Zone E : correspond à la composition des Bioglass 45S5.
- Zone S : ces BAG présentent la particularité d'adhérer au collagène des tissus mous. Le 45S5 en est un exemple.

⇨ Ainsi, une variation de la composition en éléments majeurs modifie la bioactivité des BAG obtenus par fusion.

Les verres obtenus par méthode sol-gel se caractérisent par une plus grande réactivité que ceux obtenus par fusion suivie d'une trempe. Cette propriété permet des variations importantes de la composition en éléments majeurs lors de la synthèse de ces verres (Tableau 7).

Tableau 7 : Exemples de différentes compositions de verres bioactifs obtenus par voie sol-gel étudiées dans la littérature

Références	SiO_2	CaO	Na_2O	P_2O_5
Lin et al. (2005), Curtis et al. (2010)	70 mol %	30 mol %	0	0
Carta et al. (2005)	0-25 mol %	20-40 mol %	0-25 mol %	45 mol %
Goudouri et al. (2012)	60 mol %	36 mol %	0	4 mol %
Padilla et al. (2005)	70 mol %	26 mol %	0	4 mol %
El-Fiqui et al. (2012)	85 mol %	15 mol %	0	0

Le silicium est l'élément de base du verre. Sa concentration varie entre 40 et 60 % dans les verres synthétisés par fusion. Il est retrouvé en concentration plus importante (jusqu'à 90 %) dans les verres fabriqués par méthode sol-gel. Au-delà de sa contribution aux propriétés physico-chimiques du verre, il joue un rôle majeur dans le métabolisme osseux. En effet, une fois dissout dans l'organisme, il favorise différenciation ostéoblastique et la formation du collagène (Balas et al. 2003).

Le sodium permet de diminuer la température de fusion du verre afin d'en faciliter la synthèse et joue également un rôle dans la bioactivité. Cependant, ce modificateur du réseau est rarement utilisé lors de synthèse par voie sol-gel. En effet, une concentration élevée en sodium va modifier les propriétés texturales des verres bioactifs : diminution de la porosité des particules due à la fusion des pores (Fernando et al. 2018).

Le calcium joue un rôle majeur dans la bioactivité. Il intervient dès les premières étapes du processus de formation de l'HAp par échange avec les ions H^+. Le calcium intervient également dans la régulation du recrutement, de la différenciation et de la survie des ostéoblastes et ostéoclastes (Kaur et al. 2016). De plus, la concentration en oxyde de calcium va influencer la porosité des particules et donc leurs surfaces développées (Fernando et al. 2018).

L'oxyde de phosphore influe sur la bioactivité des BAG. En effet, son ajout accélère le processus de formation de l'apatite. Cependant, il n'est pas indispensable à la réactivité des verres bioactifs. De plus, sa présence dans la composition diminue les propriétés mécaniques des verres. Ceci explique l'existence de nombreux verres formés par voie sol-gel composés essentiellement d'oxyde de silicium et d'oxyde de calcium (tableau 7) (Padilla et al. 2005).

2.4.2. Modifications de la composition initiale

2.4.2.1. Effets de l'ajout d'ions sur la bioactivité des BAG

Même si les éléments majeurs déterminent la tendance générale du comportement des verres bioactifs, l'ajout en faible quantité d'autres éléments, tels que des ions, modifie les propriétés physico-chimiques et biologiques des verres.

La méthode sol-gel permet la synthèse de BAG poreux pouvant incorporer des « ions thérapeutiques ». De nombreuses propriétés bénéfiques sont conférées à l'ajout de certains ions dans la composition des BAG : stimulation de l'angiogenèse, induction de l'ostéogénèse, action antibactérienne, action anti-inflammatoire (tableau 8) (Baino et al. 2016) (Hoppe et al. 2011). Ces derniers sont libérés lors de la dégradation des verres dans l'organisme. La vitesse de dissolution des BAG est directement liée à leur composition ainsi qu'au pH environnant.

La présence d'ions dans la structure des verres bioactifs influe également leur cinétique de dégradation dans l'organisme. En effet, l'inclusion d'ions alcalins de petit diamètre rend les BAG plus compacts réduisant ainsi la vitesse de dissolution des verres et donc de libération des ions. L'inclusion d'ions de plus gros diamètre se traduit par une expansion du réseau de silicates facilitant ainsi la libération des ions (Brückner R., Tylkowski M.,Hupa L.;Brauer,D.S 2016).

Cependant, la libération d'ions métalliques peut s'avérer toxique dans le cas où les concentrations sont trop élevées. On peut citer l'exemple du cobalt (Co) ou niobium (Nb) stimulant l'angiogenèse à faible concentration et devenant cytotoxiques à forte concentration (Miguez Pacheco et al. 2017).

Ainsi, la concentration des ions relargués par les BAG et leur vitesse de libération doivent être scrupuleusement contrôlées *in vitro* et *in vivo* afin de ne pas générer un effet nocif sur les cellules du tissu hôte.

Tableau 8 : Synthèse des effets biologiques des principaux éléments chimiques utilisés comme dopants dans les verres bioactifs

Ions	Effets biologiques	Mécanisme d'action
Strontium (Sr)	Stimulation de l'ostéogénèse	- Inhibition de l'activité ostéoclastique - Prolifération et différenciation des cellules ostéoblastiques - « Up-regulation » de l'expression des gènes de Runx-2, OCN, BMP-2, BSP
Argent (Ag)	Action antibactérienne	- Blocage de la respiration bactérienne - Détérioration de la membrane des bactéries
Fluor (F)	Stimulation de l'ostéogénèse et reminéralisation	- Différenciation ostéblastique - Reminéralisation
Cuivre (Cu)	Stimulation de l'ostéogénèse	- Activation des ostéoblastes - Inhibition des ostéoclastes
	Action antibactérienne	- Action bactéricide par destruction de la membrane des bactéries
	Stimulation de l'angiogenèse	- Activation de facteurs proangiogéniques (VEGF, TNF-alpha, IL-1…)
Lithium (Li)	Stimulation de l'ostéogénèse	- Activation des ostéoblastes - Inhibition des ostéoclastes
Magnésium (Mg)	Stimulation de l'ostéogénèse	- Stimule la formation osseuse - Accroit l'adhésion des cellules osseuses
	Stimulation de l'angiogenèse	- Activation de facteurs pro-angiogéniques
Zinc (Zn)	Stimulation de l'ostéogénèse	- Stimulation de la formation osseuse
	Action antibactérienne	- Attaque des membranes bactériennes - Dommage de l'ADN et ARN bactériens
	Action anti-inflammatoire	- Diminution de l'expression de TNF-alpha et IL-1
Fer (Fe)	Stimulation de l'ostéogénèse	- Activation des ostéoblastes - Inhibition des ostéoclastes

2.4.2.2. Intégration de médicaments, protéines ou facteurs de croissance au sein de MBAG

Les MBAG sont caractérisés par la présence de porosités uniformes, de diamètre compris entre 2 et 50 nm, organisés en réseaux formant des tunnels. Leur structure leur confère une surface spécifique augmentée ainsi qu'une bioactivité accrue comparativement aux BAG synthétisés par méthode sol-gel ou fusion. Depuis une dizaine d'années, les MBAG suscitent l'intérêt de nombreux chercheurs. En effet, ces biomatériaux permettraient le stockage puis relargage de médicaments/ facteurs de croissance/ protéines/ ions localement après implantation dans l'organisme (Baino et Vitale-Brovarone 2011) (Wu et Chang 2014).

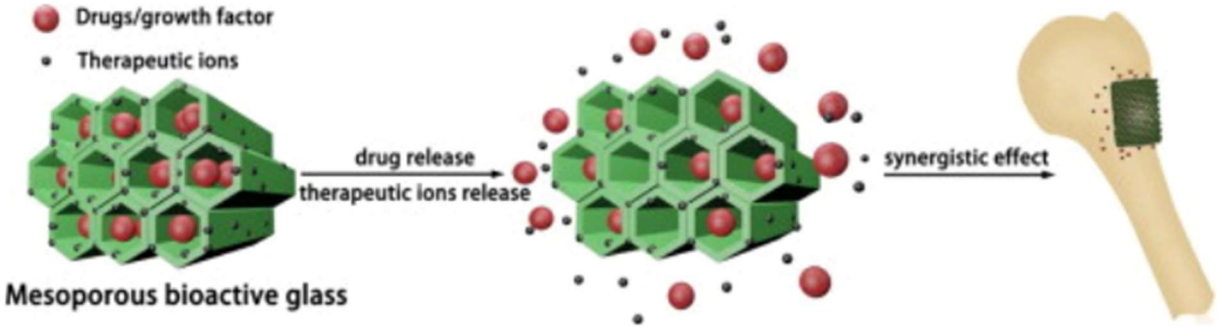


Figure 28 : Schéma illustrant le stockage et relargage de médicaments/ facteurs de croissance par MBAG d'après Wu et Chang (2014)

La fixation des molécules au sein des MBAG se fait par l'intermédiaire de liaisons hydrogène et Van der Waals avec les groupes Si-OH (Wu et Chang 2012). Cependant, un problème se pose quant au relargage des molécules. En effet, les MBAG délivrent de manière trop rapide les molécules qu'elles contiennent comparativement aux BAG conventionnels. Ceci est dû à la structure même des MBAG constitués de pores volumineux. Le calcium influe sur la cinétique de relargage des molécules : plus la quantité de calcium est importante plus la diffusion des molécules est lente. Les chercheurs tentent de trouver des solutions afin de moduler la vitesse de libération des molécules en fonction du type d'action requise (ex : action progressive antibiotique sur plusieurs jours). Parmi les moyens trouvés on peut citer l'emploi de coumarine photosensible. Ce système permettrait de générer l'ouverture ou la fermeture des pores par un simple signal lumineux (Lin et al. 2010).

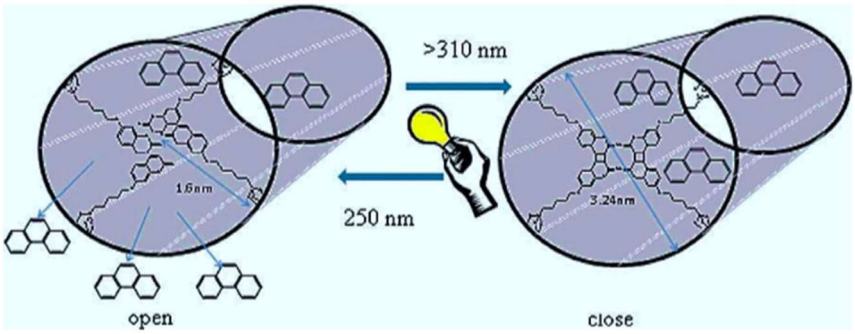


Figure 29 : Schéma du dispositif de MBAG modifiés par coumarine photosensible d'après Wang et Shyu (2010)

Domingues et al. Furent les premiers à intégrer un médicament dans les verres bioactifs avec l'ajout de tétracycline et b-cyclodextrine (Domingues et al. 2004). L'intégration de molécules au sein des MBAG reste cependant un processus complexe. En effet, l'utilisation de fortes températures et de solvants lors de leur synthèse peut causer une dénaturation des « molécules thérapeutiques » (Pace et al. 2004).

Tableau 9 : Synthèse des effets biologiques de facteurs de croissance et médicaments intégrés dans les MBAG

Biomolécule	Type de molécule	Effets thérapeutique
BMP-2	Facteur de croissance	Ostéogénèse
VEGF	Facteur de croissance	Angiogenèse
bFGF	Facteur de croissance	Ostéogénèse
Dexaméthasone	Corticoïde	Ostéogénèse
Tétracycline	Antibiotique	Antibactérien
Ampicilline	Antibiotique	Antibactérien
Ibuprofène	Anti-inflammatoire	Antibactérien et anti-inflammatoire
Metformine	Antidiabétique	Traitement diabète
Doxorubicine	Anticancéreux	Traitement cancer
Rifampicine	Antibiotique	Antibactérien
Gentamicine	Antibiotique	Antibactérien

III. APPLICATIONS CLINIQUES DES VERRES BIOACTIFS EN ODONTOLOGIE CONSERVATRICE

3.1. INTRODUCTION

Comme vu précédemment, il existe de nombreux agents topiques capables d'induire la reminéralisation des tissus dentaires. Le fluor reste cependant le produit le plus largement utilisé en prévention et traitement des lésions initiales. Il favorise la reminéralisation et inhibe la déminéralisation par formation de fluorapatite, plus résistant aux attaques acides que l'hydroxyapatite. Depuis 1969, un nouveau biomatériau a fait son apparition : le verre bioactif. Depuis peu, on s'intéresse aux possibles applications dentaires de ces verres afin de reminéraliser les tissus calcifiés. Cette revue de littérature se propose d'évaluer leur efficacité sur la reminéralisation des tissus amélaires et dentinaires et de ce fait d'identifier les différentes applications des verres bioactifs en odontologie conservatrice.

3.2. MATERIELS ET METHODES

3.2.1. Définition de la problématique

Cette revue de littérature vise à répondre à la question suivante : « Quelles sont les applications des verres bioactifs en odontologie conservatrice permettant une reminéralisation amélaire et/ ou dentinaire ? »

3.2.2. Base de données

Les recherches ont été conduites grâce à une équation de recherche sur la base de données PubMed (PubMed/ Medline) du NCBI (National Center for Biotechnology Information).

3.2.3. Stratégie de recherche

Afin de cibler nos recherches et sélectionner les études les plus pertinentes, une équation de recherche contenant des Mesh Terms et mots clés a été définie :

((((((((("dental cementum"[MH] OR ("cementoblast"[TW] OR "cementum"[TW] OR "cementum, dental"[TW] OR "dental cementum"[TW] OR "cementoblasts"[TW]))))))) OR ((((("dental enamel"[MH] OR ("dental enamels"[TW] OR "enamels, dental"[TW] OR "cuticles, enamel"[TW] OR "enamel cuticle"[TW] OR "enamel, dental"[TW] OR "enamel"[TW] OR "dental enamel"[TW] OR "enamels"[TW] OR "enamel cuticles"[TW] OR "cuticle,

enamel"[TW])))))) OR ((((("dentin"[MH] OR ("dentines"[TW] OR "dentin"[TW] OR "dentine"[TW] OR "dentins"[TW])))))) OR ((((("tooth"[MH] OR ("set of all teeth"[TW] OR "tooth"[TW] OR "tooth structure"[TW] OR "teeth"[TW] OR "tooth, nos"[TW] OR "tusk"[TW])))))) AND ((bioactive glass*[TW]) OR bio-active glass*[TW] OR nanobioactive glass*[TW] OR bioglass[TW] OR "bioactive glass 45S5"[NM] OR "bioglass 45s5"[TW] OR "bag 45s5"[TW] OR "bioactive glass 45S5"[TW] OR "bag45s5"[TW] OR 45s5[TW])) AND ((((((("tooth remineralization"[MH] OR ("tooth remineralization"[TW] OR "remineralization, tooth"[TW])))))) OR ((((("Biomineralization"[MH] OR ("bioprecipitations"[TW] OR "Biomineralization"[TW] OR "bioprecipitation"[TW] OR "biocrystallizations"[TW] OR "biomineralizations"[TW] OR "biocrystallization"[TW])))))))

Cette équation a été établit avec l'aide de Mme Agostini Céline (Formation des usagers à la BIUS). Un total de 63 articles a ainsi été obtenu.

3.2.4. Sélection des données

Des critères d'inclusion et exclusion ont été définis afin de ne sélectionner que les articles répondant à notre problématique posée.

Critères d'inclusions :

- Articles accessibles intégralement
- Rédigés en Anglais ou en Français
- Études de recherche *in vitro* ou *in vivo*
- Articles traitant des applications en odontologie conservatrice ou des BAG sous forme de poudre ou pâte pour évaluer la reminéralisation amélaire et/ ou dentinaire

Critères de non inclusion :

- Études ne portant pas sur les verres bioactifs
- Études ne portant pas sur la reminéralisation des tissus dentaires calcifiés (exclusion des articles traitant d'applications endodontiques ou parodontales)
- Matériels et méthode non identifiables
- Méta Analyses / revues systématiques

La lecture des titres puis résumés a permis d'exclure les articles ne répondant pas à notre problématique. En cas de doute, l'article complet a été analysé afin de déterminer sa

pertinence. Afin de faciliter la sélection des articles, le site covidence (https://www.covidence.org) a été utilisé.

3.2. RESULTATS

Parmi les 63 articles obtenus par l'équation de recherche, 31 articles dont 4 revues de littérature ont été exclus après lecture des titres. Cinq articles supplémentaires ont été retirés à la suite de l'analyse du résumé. Enfin, six articles ont été exclus après analyse du texte complet. En effet, ces articles portaient davantage sur le potentiel de différenciation odontoblastique conféré aux BAG que de leurs effets sur la reminéralisation des tissus calcifiés. Ainsi, 21 articles ont été retenu. Cinq autres études issues des références bibliographiques des articles fournis par l'équation de recherche, ont été ajoutées. Au final, un total de 26 articles ont été examinés afin de rédiger la partie résultats et discussion.

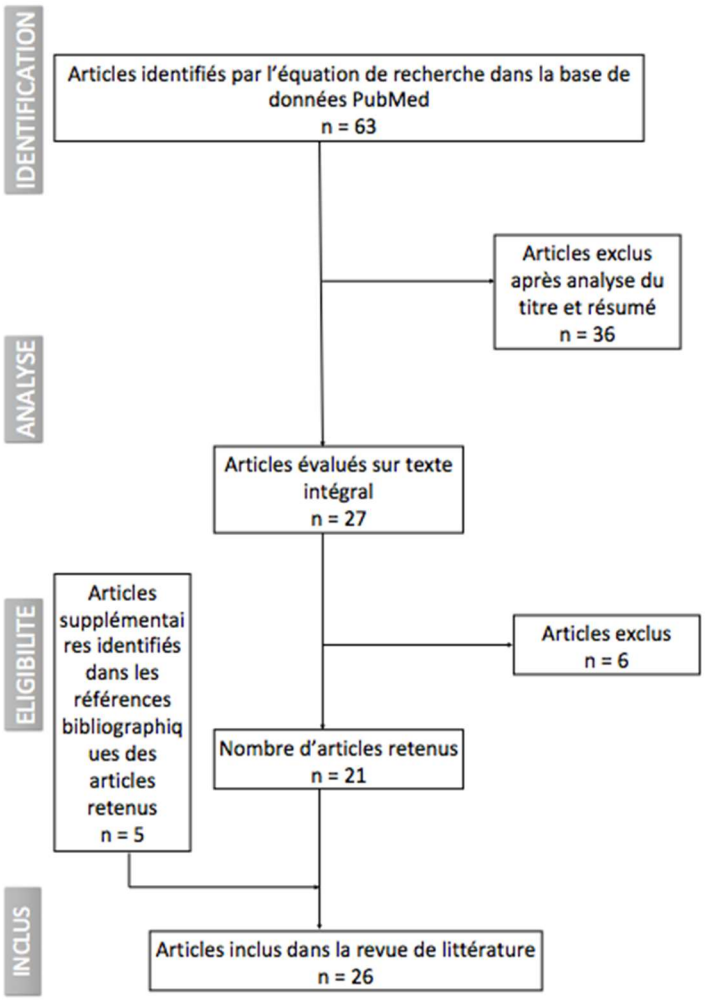


Figure 30 : Organigramme illustrant le processus de sélection des articles inclus dans la revue de littérature

Pour chacun des articles sélectionnés pour la revue de littérature, une analyse du texte complet a été réalisée. Le type de verres bioactifs utilisés, les éléments auxquels ils ont été comparés, les objectifs des études, le type de support, les méthodes d'analyse ainsi que les résultats ont été déterminés et consignés dans le tableau ci-dessous (Tableau 10).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des verres bioactifs utilisés, objectifs des études, supports, méthodes d'analyse et résultats des études incluses

REFERENCES	BAG ETUDIES		OBJECTIFS	METHODES		RESULTATS
Auteur Date	Nom des BAG	Comparaison avec		Support	Méthodes d'analyse	
Bakry et al. 2014	45S5 (Novamin®)	Gel fluoré (5 min ou 24h) – groupe contrôle	Comparer l'effet d'une pâte contenant des BAG et d'un gel fluoré sur la micro-dureté et l'état de surface de l'émail érodé.	Pâte	- Essais de Vickers - MEB/EDS	- Augmentation de la micro-dureté - Amélioration de la sub-surface de l'émail érodé avec formation d'une couche riche en P et Ca
Farooq et al. 2015	BG (sensodyne repair and protect®)	Dentifrice fluoré ou HAp – groupe contrôle – eau distillée	Comparer l'occlusion des tubuli et la reminéralisation induite par différents dentifrices.	Dentifrice	- MEB - Analyse pH métrique	- Occlusion des tubuli et résistance augmentée face aux attaques acides pour les BAG et HAp comparativement au fluor - pH augmenté pour le fluor (pouvoir tampon) d'où une meilleure reminéralisation
Farooq et al. 2013	- BAG fluorés à faible contenu en Na_2O - 45S5 (38 à 80 µm)	Alumine	Évaluer l'influence du contenu en Na des BAG utilisés pour l'air abrasion et leurs effets sur la reminéralisation amélaire.	Air-abrasion	- Essais de Vickers - Analyse du temps de travail - Analyse des effets sur la reminéralisation	- Augmentation de la dureté des bioverres (quand 0 à 10 % de Na) - Temps d'éviction comparable à l'alumine - Reminéralisation des tissus par formation d'une couche d'apatite ou fluorapatite
Forsback et al. 2004	S53P4 (BAG) 45S5 (CG)	CPP	Évaluer les effets des BAG S53P4 sur la reminéralisation dentinaire.	Poudre dissoute dans solutions de SBF ou RMS	- MEB - EDX	- La dissolution de Si est > pour les BAG que pour CG. Formation d'une couche de CaP - Les BAG S53P4 apparaissent comme un bon candidat pour la reminéralisation dentinaire
Gjorgievska et Nicholson 2011	NovaMin® (Mirawhite®, nanosensitive®)	Comparaison de deux dentifrices contenant des BAG	Déterminer les effets des traitements éclaircissant sur la structure de l'émail ainsi que le potentiel de reminéralisation de deux dentifrices contenant des BAG sur l'émail ayant subi un traitement éclaircissant.	Dentifrice	- MEB - EDX	- Modifications morphologiques de l'émail (légères à sévères) après traitement éclaircissant - Formation d'une couche protective de Ca et P après brossage (reminéralisation amélaire)

Görken et al. 2018	BAG nano particules	HAp – Groupe contrôle	Évaluer l'effet de l'addition d'HAp ou de BAG dans un compomère sur la capacité de reminéralisation du matériau.	Compomère	- Essais de Vickers - MEB	- L'addition d'HA et de BAG à un compomère améliore la résistance de l'email à la déminéralisation - Pas de répartition homogène des particules dans la matrice
Huang et al. 2018	NovaMin®	Groupe contrôle	Étudier les effets de la Novamin sur la dentine déminéralisée ainsi que les propriétés physiques et chimiques de la surface dentinaire.	Poudre	- MEB - EDX - ATR-FTIR - XRD	Formation d'une couche minéralisée constituée principalement de Ca et P semblable à l'HAp occluant les tubuli dentinaires
Kohda et al. 2015	BG inclus dans un système adhésif	4-META/ MMA-TBB based resin adhesive	Évaluer la capacité d'un système adhésif contenant des BAG à inhiber la déminéralisation amélaire lors du collage de brackets. Evaluer la qualité du collage par ce système adhésif.	Système adhésif	- ICP-AES - Analyse pH métrique - Nano-indentation - Mesure de SBS	- La concentration d'ions relargués augmente avec BAG - Pouvoir tampon augmenté → favorise reminéralisation - Dureté de l'émail augmentée - Pas de différence significative pour SBS si BAG< 40%
Milly et al. 2015	PAA-BAG	Gel d'acide phosphorique 37% – groupe contrôle	Évaluer l'effet du pré-conditionnement par air-abrasion utilisant des particules de BAG sur les lésions blanches en amont de thérapies de reminéralisation.	Poudre pour air-abrasion	- Profilométrie - OCT - Essais de dureté de Knoop - Raman micro-spectroscopie - CLSM - MEB/ EDS	- PAA-BAG augmente la rugosité et favorise la déposition de minéraux - Augmentation de la micro-dureté - Les thérapeutiques de reminéralisation donnent de meilleurs résultats après prétraitement PAA-BAG
Milly et al. 2014	BAG PAA-BAG	Solution reminéralisatrice – eau déminéralisée	Évaluer le potentiel de reminéralisation des lésions blanches par les BAG et PAA-BAG.	Pâte	- Essais dureté de Knoop - Raman micro-spectroscopie - Profilométrie - MEB	- Micro dureté augmentée - Présence de dépôts de phosphate et calcium - Potentiel de reminéralisation des lésions blanches
Narayana et al. 2014	SHY-NM (NovaMin®)	Dentifrice fluoré – CPP-ACP – CPP-ACPF	Étudier l'efficacité d'un dentifrice contenant des BAG sur la reminéralisation amélaire et de le comparer à d'autres dentifrices.	Dentifrice	- HRSEM - EDS	- Déposition de minéraux de Ca et P pour les dentifrices contenant des BAG - Les BAG apparaissent comme un agent de reminéralisation efficace

Paolinelis et al. 2008	BAG 45S5	Alumine	Évaluer la vitesse d'élimination de dentine saine et cariée par air abrasion de particules de 45S5. Déterminer s'il y a rétention de particules abrasives après traitement.	Poudre pour air-abrasion	- Essais de dureté Knoop - Profilométrie - MEB - EDS	- Élimination tissulaire : Alumine > BAG - Augmentation de la pression ou irrigation diminue les dépôts de BAG ou alumine retrouvés - L'air abrasion par 45S5 permet l'élimination du tissu carieux ou préparation de cavité tout en reminéralisant la surface
Saffarpour et al. 2017	BG – BG 5% Sr – BG 10% de Sr		Étudier l'efficacité des verres bioactifs modifiés pour la reminéralisation dentinaire et l'obturation des tubuli.	Particules	- ATR-FTIR - XRD - MEB - EDX	- L'ajout de Sr aux BAG augmente la reminéralisation - L'ajout de 5% de Sr permet la formation d'apatite stable - 10% de Sr augmente la reminéralisation mais l'apatite formée a tendance à se dissoudre
Sauro et al. 2011	SYLC® – NovaMin®	Mono K et H– bicarbonate de Na – amino-acid-glycine – CPP-ACP – Ca carbonate-arginine	Évaluer l'efficacité de différents produits bioactifs sur la reminéralisation dentinaire.	Poudre et dentifrice	- Analyse de la perméabilité dentinaire - MEB-EDX - Raman micro-spectroscopie - Essais de dureté Knoop	Les produits contenant des BAG permettent la diminution de la perméabilité dentinaire et la reminéralisation par formation d'hydroxyapatite
Sleibi et al. 2018	BAG et F (Dentsply Sirona)	Vernis fluoré – vernis fluoré et CPP-ACP – groupe contrôle	Évaluer la quantité de déminéralisation des tissus dentinaires en milieu acide après traitement par différents vernis fluorés.	Vernis	- XMT	- Augmentation de la reminéralisation et de la résistance à la déminéralisation - Meilleure reminéralisation pour les vernis fluorés

Vollenweider et al. 2007	NBG PerioGlass®		Comparer la vitesse de reminéralisation dentinaire induite par des nanoparticules de verre bioactifs avec celle de microparticules.	Nano et micro particules	- MEB - Raman spectroscopie - EDX - Propriétés mécaniques (module de Young, essais de flexion)	- Le processus de reminéralisation est augmenté et plus rapide pour les NBG - Les propriétés mécaniques de la dentine après traitement sont comparables à celles de la dentine déminéralisée
Wang et al. 2011	NovaMin®	Groupe contrôle – eau distillée	Évaluer l'efficacité d'un dentifrice, contenant des verres bioactifs, sur la perméabilité dentinaire et la reminéralisation.	Dentifrice	- Analyse de la perméabilité dentinaire - MEB - ATR-FTIR - EDX	- Réduction de la perméabilité dentinaire - Augmentation des minéraux dentinaires - Résistance des minéraux à la dissolution acide
Wang et al. 2011	BAG (45S5) – M-BAG		Évaluer la reminéralisation dentinaire induite par traitement air-abrasion à l'aide de BAG 45S5 (30-90 µm) et BAG modifiés par soda-lime glass.	Particules pour air-abrasion	- ATR-FTIR - XRD - EDX - AFM - MEB	- Augmentation de la quantité de minéraux et formation d'apatite - Diminution de la rugosité dentinaire après traitement - Oblitération tubulaire - Les deux produits présentent le même potentiel de reminéralisation dentinaire
Wang et al. 2014	PBAG	PCS (silicate de Ca) – PDP (silicate de Ca dopé au brushite) – adhésif – groupe contrôle	Évaluer les propriétés de reminéralisation de différents adhésifs.	Système adhésif	- MEB-EDX - ATR-FTIR - Raman spectroscopie - CLSM - Test d'adhésion	- Augmentation de la quantité de minéraux pour PBAG, PCS et PDP (surtout pour PBAG et PCS) à l'interface résine/ dentine - Diminution de la perte d'étanchéité (nano-leakage)
Xie et al. 2008	CVIMAR + S53P4	CVIMAR	Étudier les propriétés mécaniques et la bioactivité de CVI modifiés par adjonction de BAG S53P4.	CVI	- Essais de dureté Knoop - Essais de compression - MEB	- Pas de modifications des propriétés mécaniques - Le ciment modifié par incorporation de BAG permet la reminéralisation du tissu dentinaire

Yli-Urpo et al. 2005	CVI + BG	CVI conventionnel	Comparer la libération de Ca, P, Si et F par des CVI et CVI modifiés par adjonction de BAG. Evaluer la reminéralisation dentinaire *in vitro*.	CVI	- MEB - Analyse des concentrations en Ca, P, Si et F	- Le CVI contenant des BAG n'empêche pas le relargage de F - Augmentation de la concentration en Ca, P, Si
Mehta et al. 2014	NovaMin ®	CPP-ACP	Évaluer et comparer le potentiel de reminéralisation amélaire de dentifrices contenant des BAG ou du CPP-ACP.	Dentifrice	- Dureté de Vickers	- Les BAG et CPP-ACP sont de agents de reminéralisation amélaires efficaces - Augmentation de la microdureté après application des BAG
Gjorgievska et al. 2013	BAG	HAp – acétate de Sr et F (1040 ppm)	Évaluer le potentiel de reminéralisation amélaire de différents dentifrices.	Dentifrice	- MEB - MEB/ EDX	- Minéralisation augmentée pour les BAG et HAp par formation d'une couche d'apatite - Réparation tissulaire
Rajesh et al. 2012	SHY-NM (NovaMin®)	Placebo	Évaluer cliniquement l'efficacité d'un dentifrice contenant des verres bioactifs sur la sensibilité dentinaire.	Dentifrice	Douleur ressentie par les patients après stimuli par jet d'air ou eau froide	Réduction significative de l'hypersensibilité dentinaire après 6 et 8 semaines de traitement comparativement au placebo.
Jang et al. 2018	BAG65S	Groupe contrôle	Évaluer l'effet de composites contenant des verres bioactifs sur la reminéralisation dentinaire.	Composite	- ATR-FTIR - FE-SEM - Test de micro-dureté	- Augmentation de la micro-dureté dentinaire - Formation de dépôts riche en Ca et P obturant partiellement la surface dentinaire - Reminéralisation partielle de la dentine déminéralisée
Yang et al. 2013	Sealants à contenu variable en 45S5	Groupe contrôle	Évaluer les effets de sealants contenant des verres bioactifs sur le pH environnant et analyser les propriétés mécaniques et physiques de ces matériaux.	Sealant	- Analyse du pH - Résistance à la flexion	- pH augmente avec la quantité de BAG incorporés - La résistance à la flexion est diminuée avec l'ajout de BAG

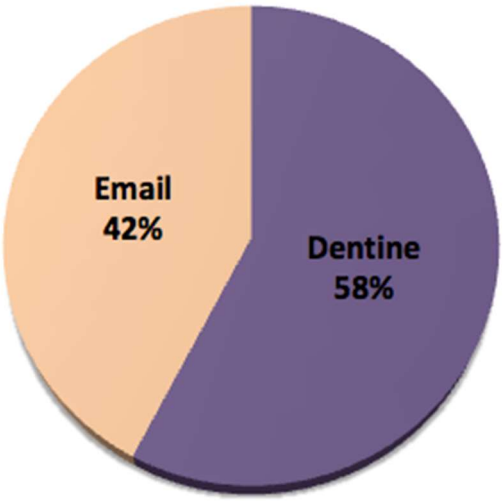


Figure 31 : Diagramme circulaire représentant la répartition des articles traitant de la reminéralisation amélaire ou dentinaire

Parmi les articles sélectionnés, on compte 15 articles étudiant la reminéralisation dentinaire et 11 articles traitant de la reminéralisation amélaire (figure 31).

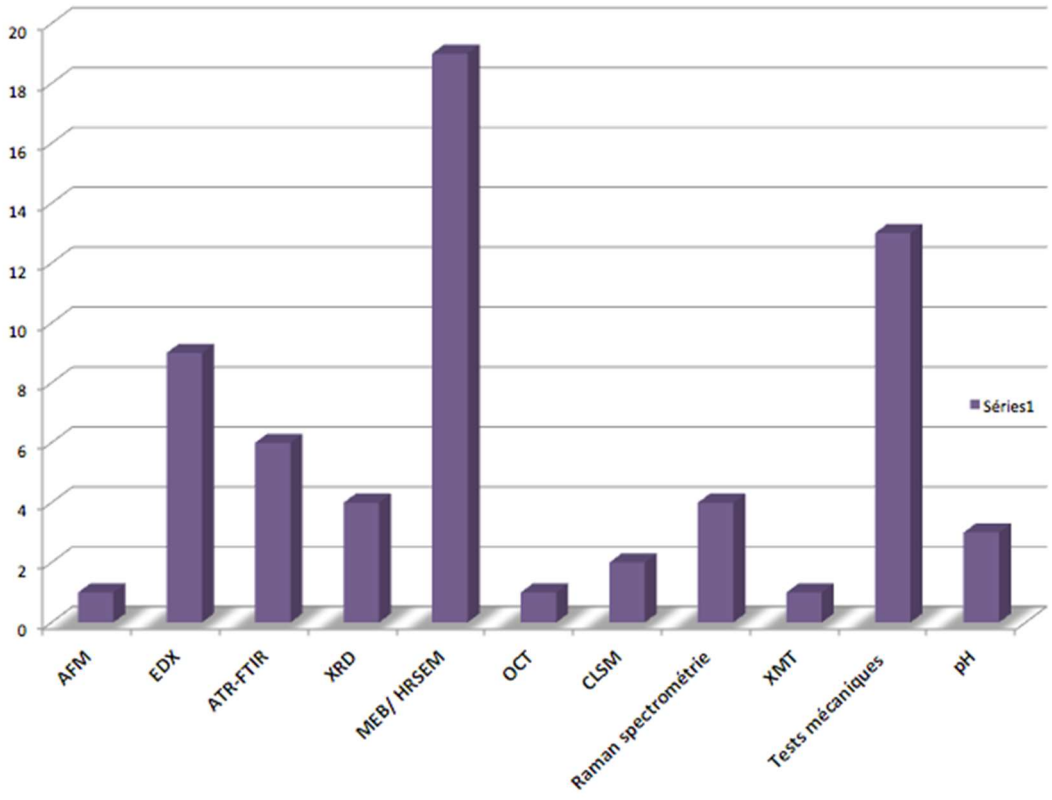


Figure 32 : Graphique représentant la répartition des différentes méthodes d'analyses employées

On remarque que l'analyse par MEB est systématique dans la plupart des études. C'est une analyse qualitative sans caractérisation, comme l'OCT et le CSLM. Pour caractériser les tissus dentaires, l'EDX, l'ATR-FTIR et la spectométrie Raman sont les méthodes les plus utilisées, suivies par l'XRD, l'XMT et l'AFM. Enfin, l'étude des propriétés mécaniques par des tests de dureté (Vickers ou Knoop), tests de nano-indentation, mesure du module d'élasticité est réalisé dans la moitié des études seulement (figure 32).

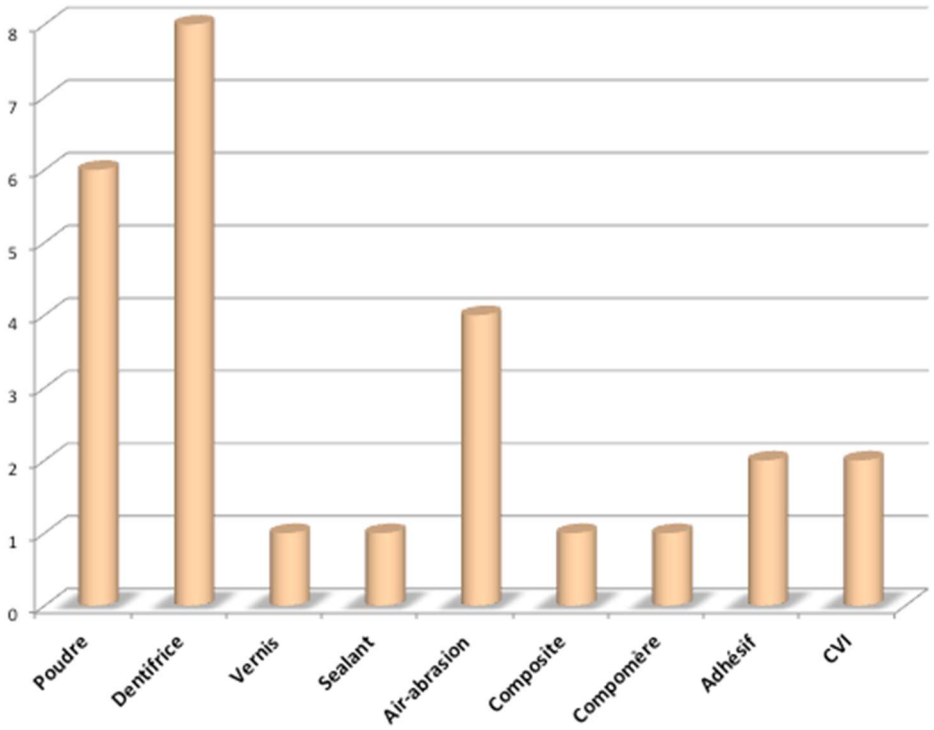


Figure 33 : Diagramme illustrant la répartition des différents supports des verres bioactifs

On remarque que la majorité des études analysent les effets de dentifrices ou poudres de verres bioactifs sur la reminéralisation amélaire ou dentinaire. Les systèmes d'air-abrasion utilisant des particules de BAG font également l'objet de plusieurs articles. Il est intéressant de noter qu'il s'agit des seules applications commercialisées des verres bioactifs (NovaMin® et SYLC®). En revanche, très peu d'articles concernent les vernis, sealants, composites, compomères, adhésifs et CVI (figure 33).

3.3. DISCUSSION

Équation de recherche :

Après analyse des références bibliographiques des articles retenus, il est apparu que certaines études répondant à notre problématique ne figurent pourtant pas dans la liste des résultats. On peut alors s'interroger sur la formulation de notre équation de recherche. En effet, en regardant de plus près les intitulés des articles manquants, on s'aperçoit que les termes « NovaMin », « Calcium sodium phosphosilicate », « demineralized » et « demineralization » sont employés. Peut-être aurait-il fallu rajouter ces mots-clés afin d'obtenir d'avantage d'articles pertinents.

Reminéralisation amélaire :

Parmi les articles étudiant le potentiel de reminéralisation amélaire, on remarque qu'il s'agit principalement d'études *in vitro*. En effet, aucune étude *in vivo* n'est apparue dans les résultats de notre équation de recherche. Ceci s'explique probablement par les méthodes d'analyses employées non réalisables cliniquement : test de dureté de Vickers ou Knoop, observation de la surface par MEB, HRSEM, CLSM, OCT, profilométrie et analyse de la composition par EDX, XRD, ATR-FTIR et Raman spectroscopie. Même si les études menées jusqu'à maintenant apportent des conclusions satisfaisantes quant aux propriétés reminéralisatrices des verres bioactifs, la mise en place d'études cliniques permettrait de renforcer le niveau de preuve scientifique et confirmer ces résultats.

L'ensemble des études sélectionnées étudiant la reminéralisation amélaire a été menées de manière à reproduire *in vitro* des conditions au plus près de la réalité. Pour cela, les études ont été réalisées exclusivement sur des dents d'origine humaine. De plus, les échantillons ont été immergés dans de la salive ou SBF afin de mimer les conditions de la cavité buccale. Les tissus amélaires ont cependant tous été déminéralisés de manière artificielle. Il est difficile d'évaluer si les techniques employées permettent de reproduire des lésions similaires à celles provoquées par des caries ou phénomènes d'érosion.

Pour l'ensemble des études retenues, quelque soient le type de verres et le support utilisé, on remarque la formation d'une couche riche en Ca et P similaire à l'HAp à la surface des échantillons. L'analyse des solutions met en évidence l'élévation de la concentration d'ions Ca et P ainsi que du pH favorisant ainsi la reminéralisation tissulaire. On observe également une augmentation de la dureté de l'émail.

Ainsi, tous ces éléments attestent du potentiel de reminéralisation amélaire des BAG qui constituent un biomatériau prometteur. Cependant, des études in *vivo* doivent impérativement être menées afin de confirmer son efficacité cliniquement.

Reminéralisation dentinaire :

Les articles étudiant la reminéralisation dentinaire sont majoritaires. Afin de déterminer l'efficacité des verres bioactifs, diverses analyses ont été réalisées au niveau de la surface dentinaire après traitement : observation de la surface (par MEB, profilométrie, AFM, CLSM), étude de la composition (par XRD, ATR-FTIR, XRD, Raman spectroscopie, XMT), analyse de la perméabilité dentinaire. Comme pour l'émail, on remarque la formation d'une couche protectrice d'apatite riche en Ca et P au niveau de la surface dentinaire, occluant les tubuli et résistante aux attaques acides. On note également une hausse du pH. Cependant, ces observations sont insuffisantes pour confirmer le potentiel de reminéralisation dentinaire des verres bioactifs. En effet, les propriétés mécaniques de la dentine doivent impérativement être étudiées. On remarque que seule l'étude de Vollenweider analyse la dureté de la dentine (Vollenweider et al. 2007). Il a été conclu à l'issu des tests réalisés que les propriétés mécaniques (module de Young et résistance à la flexion) après traitement par verres bioactifs étaient semblables à celles de la dentine déminéralisée.

La reminéralisation dentinaire constitue un phénomène complexe directement lié à sa composition : 70% d'une phase minérale et à 30% d'une phase organique riche en collagène. Kinney et al. ont testé la dureté dentinaire en fonction de la concentration en minéraux (Kinney et al. 2003). Ils en ont conclu que les propriétés mécaniques de la dentine étaient directement liées à la minéralisation intra-fibrillaire. Contrairement à l'émail constitué à 96% de minéraux (en poids), la simple reminéralisation extra-fibrillaire par formation d'une couche d'apatite en surface ne suffit pas à augmenter la dureté dentinaire. Seule la reminéralisation intra-fibrillaire permet une amélioration des propriétés mécaniques de la dentine.

Ainsi, dans les limites de notre étude nous ne pouvons affirmer que les verres bioactifs sont capables de reminéraliser la dentine. En effet, bien qu'il ait été prouvé qu'ils permettent de générer la formation d'apatite au contact de la dentine, ces observations restent insuffisantes. Les propriétés mécaniques et le potentiel de reminéralisation intra-fibrillaire doivent impérativement être étudiés davantage. Aujourd'hui, seule une étude

teste la dureté dentinaire après traitement par les BAG. Les résultats obtenus ne permettent pas de tirer de conclusion quant au potentiel de reminéralisation dentinaire.

Techniques d'analyse :

On remarque que l'analyse par MEB est systématique dans la plupart des études. Elle permet l'observation des surfaces dentaires après traitement afin d'objectiver la formation d'une couche riche en minéraux. La composition de cette couche d'apatite est analysée principalement par l'EDX et ATR-FTIR. Enfin, l'étude des propriétés mécaniques est réalisée dans la moitié des études seulement. Ces tests sont pourtant indispensables pour attester de la reminéralisation tissulaire qui ne peut se résumer à un simple de dépôt de minéraux.

Mécanisme de reminéralisation :

Comme vu précédemment, la déminéralisation et reminéralisation des tissus dentaires sont des processus qui s'alternent en permanence dans la cavité orale. Il s'agit de cycles successifs d'échanges ioniques. On parle d'équilibre dynamique. Cet équilibre peut cependant être rompu dans le cas où le pH intra buccal est inférieur au pH critique soit par dégradation de carbonates hydratés par les bactéries soit par un produit acide. Il en résulte des lésions carieuses ou d'érosion atteignant l'émail puis progressant vers la dentine.

Les verres bioactifs sont des matériaux très réactifs en milieu aqueux et capables de reminéraliser les lésions initiales. Au contact de la salive, les BAG se dissolvent libérant des ions Na^{2+} et/ou Ca^{2+}. Ces ions vont réagir avec les ions hydrogène sous forme de H_3O^+ générant ainsi une élévation du pH intra-buccal responsable de l'hydrolyse des groupements Si-O-Si des verres. Il se forme alors des groupements silanols (Si-OH) qui vont se condenser. On obtient une couche gel riche en silice. L'adsorption de Ca^{2+} et PO_4^{3-} au niveau de ce film riche en silice permet la formation d'une couche phosphocalcique amorphe qui cristallise ensuite en hydroxyapatite carbonaté grâce à l'incorporation de groupes hydroxyles HO^- et CO_3^{2-} (Hench 2006).

Types de verres :

Comme vue précédemment, les méthodes de synthèse des BAG sont diverses et permettent la réalisation de verres de composition, porosité, morphologie et dimensions différentes. La variation de l'une de ces caractéristiques modifie la bioactivité de ces verres.

La grande majorité des études sélectionnées ont utilisé des BAG 45S5. Quelques rares articles ont étudié des verres de composition différente de type S53P4 (Forsback et al. 2004). Vollenweider a comparé la reminéralisation dentinaire induite par des nanoBAG avec des microparticules de BAG. Il s'est avéré que les nanoparticules présentaient une bioactivité augmentée (Vollenweider et al. 2007). Cette réactivité augmentée s'explique par une surface développée plus importante chez les nanoBAG. Enfin, on remarque qu'aucune étude n'a utilisé de MBAG. Pourtant, ce type de verres constitue une perspective intéressante compte tenu de leur capacité à délivrer des molécules thérapeutiques. Des études incluant ce type de verres devront être menées par la suite.

Applications des verres bioactifs en odontologie conservatrice :

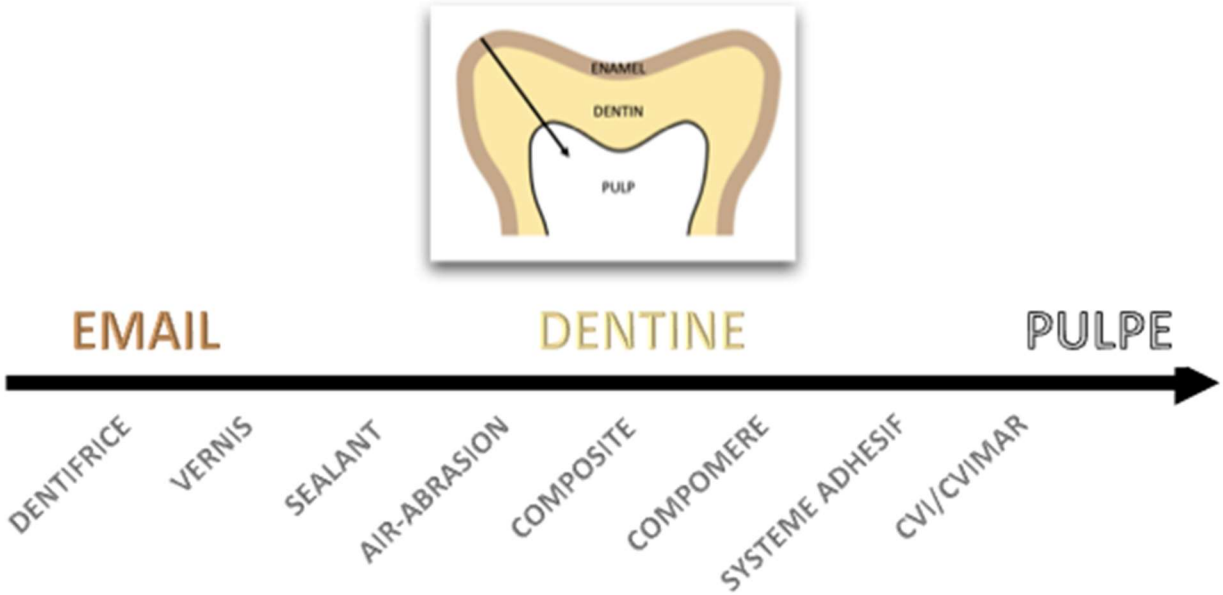


Figure 34 : Applications expérimentales des BAG en odontologie conservatrice Courtoisie au Docteur Mocquot

Les recherches expérimentales pour les applications des BAG en odontologie conservatrice sont nombreuses (figure 34). A l'aide des articles sélectionnés, nous allons étudier les effets sur la reminéralisation tissulaire ainsi que et les perspectives de chacun de ces supports en allant progressivement de l'émail vers la pulpe.

- **Dentifrice :**

Comme vu dans le graphique, les dentifrices constituent le support de verres bioactifs le plus étudié. L'ensemble des dentifrices contenaient de la NovaMin®. Il s'agit de BAG 45S5.

Tous les articles sélectionnés sont des études *in vitro* mis à part l'étude de Rajesh et al. (Rajesh et al. 2012). Elles mettent toutes en évidence par l'analyse des échantillons par EDX, EDS ou ATR-FTIR la présence d'une couche protectrice riche en Ca et P aussi bien au niveau amélaire que dentinaire. L'observation des tissus dentaires par MEB ou HRSEM ainsi que l'étude de la perméabilité dentinaire après brossage objective la présence de minéraux au niveau des tubuli dentinaires. Ces résultats en font un matériau de choix pour le traitement de l'hypersensibilité dentinaire. En effet, en obstruant les tubuli, les BAG permettraient d'inhiber les mouvements des fluides dentinaires à l'origine de douleurs par excitation des fibres nerveuses pulpaires.

Seule l'étude de Rajesh et al. analyse cliniquement les effets des BAG sur l'hypersensibilité dentinaire. Elle compare l'utilisation d'un dentifrice contenant des BAG avec un placebo. Après 6 semaines d'utilisation régulière, il a été démontré que les verres bioactifs réduisent significativement les douleurs. Bien que les résultats obtenus soient satisfaisants, d'autres études cliniques doivent être réalisées sur des échantillons plus importants et sur des périodes plus longues afin de confirmer ces conclusions.

Pour ce qui est des effets des BAG sur la reminéralisation et son pouvoir anti-cariogénique, trois études les comparent à d'autres agents largement utilisés (fluor, CPP-ACP, HAp). Il a été confirmé par chacune de ces études que l'ensemble de ces produits génère la reminéralisation des tissus dentaires sans affirmer la supériorité d'un agent par rapport aux autres. Seule l'étude de Farooq atteste de la supériorité du fluor en matière de reminéralisation en raison de son pouvoir tampon augmenté (Farooq et al. 2015).

Ainsi, les verres bioactifs constituent un agent de reminéralisation prometteur même si les dentifrices fluorés restent les plus utilisés en prévention des lésions carieuses. Davantage d'études comparatives analysant les propriétés mécaniques des tissus dentaires après traitement doivent être réalisées. Dans les limites de notre étude, les BAG apparaissent comme un matériau de choix pour le traitement des hypersensibilités dentinaires. En effet, ils permettent la formation d'une couche d'apatite occluant les tubuli dentinaires et

résistante aux attaques acides de manière plus efficace que le fluor. Des études *in vivo* sur le long terme doivent cependant être menées.

- **Vernis :**

Les vernis sont indiqués en prévention de lésions carieuses chez des patients à haut risque carieux ainsi que pour la reminéralisation des lésions carieuses initiales ou d'érosion. Les vernis fluorés sont les plus utilisés. Au contact des tissus dentaires, ils permettent la reminéralisation tissulaire par formation de fluorapatite plus résistante aux attaques acides que l'hydroxyapatite. Il existe également des vernis contenant du CPP-ACP permettant la constitution d'un réservoir de calcium et phosphate au niveau des surfaces dentaires.

Depuis peu, des chercheurs s'interrogent sur la possibilité d'incorporation de verres bioactifs dans des vernis. Sleibi et al. ont comparé les effets sur la reminéralisation tissulaire de différents vernis contenant du fluor, du fluor avec du CPP-ACP et du fluor avec des verres bioactifs (Sleibi et al. 2018). Les échantillons ont été analysés par XMT. Le groupe de BAG présentait une radio-opacité supérieure au groupe CPP-ACP mais inférieure au fluor.

Cependant, ces résultats sont à nuancer. En effet, plusieurs éléments entrent en considération : le temps de pose du vernis qui n'est probablement pas suffisant pour permettre une reminéralisation complète par les BAG, le changement continu de la solution contenant les ions relargués par les BAG et enfin, le contact répété de solutions acides n'étant pas représentatif du milieu buccal.

Ainsi, davantage d'études doivent être menées sur le sujet. Il serait souhaitable d'expérimenter des vernis contenant exclusivement des BAG, dans un milieu plus représentatif de l'environnement de la cavité buccale, sur des périodes plus longues avec d'autres méthodes d'analyse.

- **Sealant :**

Les sealants sont un moyen de prévention efficace chez les patients à haut risque carieux. En effet, placés au niveau des sillons anfractueux des molaires, ils permettent d'empêcher la déposition de résidus alimentaires dans ces zones difficilement accessibles au brossage. Cependant, il arrive que des caries secondaires apparaissent au niveau des puits et fissures après la pose de sealants en raison d'un défaut d'étanchéité (microleakage). Pour y remédier, des chercheurs ont étudié la possibilité d'incorporer du fluor dans les sealants afin

de prévenir l'apparition de caries secondaires par reminéralisation amélaire. Les résultats de ces expérimentations ont été peu concluants. Aucune différence significative n'a été observée sur le long terme en raison de la courte période de relargage du fluor (Wiegand et al. 2007). Les BAG dont les effets sur la reminéralisation amélaire ont été démontrés apparaissent comme un adjuvant intéressant afin de pallier à ce problème. Des chercheurs ont donc étudiés les effets de son incorporation dans les sealants.

Aucune étude concernant les sealants n'est apparue dans notre équation de recherche. Le seul article sur le sujet a été trouvé dans les références bibliographiques d'une des études retenues. Il s'agit des travaux de Yang et al. (Yang et al. 2013). Après avoir immergé des sealants de différentes concentrations en BAG dans une solution acide, les valeurs du pH ont été relevées. Une élévation pH métrique a été observée favorisant ainsi la reminéralisation et inhibant la déminéralisation. Ces observations sont certes en faveurs du potentiel de reminéralisation des verres bioactifs mais insuffisantes. En effet, d'autres études analysant l'aspect des surfaces dentaires ainsi que leurs dureté après traitement devront être menées. Les propriétés mécaniques des sealants ont également été étudiées : la résistance à la flexion est diminuée par l'adjonction de BAG mais l'ajout de particules de verres silanisées permet de remédier à ce problème.

Ainsi, les sealants contenant des BAG apparaissent comme des matériaux prometteurs pour la prévention des lésions carieuses chez les sujets à haut risque. Cependant, davantage d'études *in vitro* et *in vivo* doivent être menées sur le sujet afin de confirmer ses effets sur la reminéralisation. Des études à plus long terme sont à prévoir. Enfin, il serait intéressant d'étudier le comportement de sealants contenant des nano-BAG. Les propriétés mécaniques ainsi que la bioactivité se verraient probablement modifiées.

- **Air-abrasion :**

L'air-abrasion constitue l'un des outils employés en dentisterie minimalement invasive. Par la projection d'un jet de particules abrasives, cette technique permet l'élimination de tissus dentaires. En fonction de la dimension des particules d'alumine utilisées, les indications diffèrent (élimination de tissus déminéralisé, préparation de cavité, élimination de taches colorées d'origine exogène, préparation de sillons avant pose de sealant …). Depuis une dizaine d'années, des chercheurs tentent de trouver des systèmes d'air-abrasion permettant l'éviction des tissus carieux tout en reminéralisant les surfaces par dépôt de

minéraux toujours par soucis d'économie tissulaire. Dans cet objectif, les BAG apparaissent comme un matériau de choix.

D'après Paolinelis et al. (Paolinelis et al. 2008), l'alumine permet une éviction plus efficace des tissus dentaires que les BAG. En effet, les temps de préparation sont plus longs lors de l'utilisation de verres bioactifs. Cependant, l'alumine élimine préférentiellement la dentine saine plutôt que la dentine cariée ce qui pose problème dans un contexte de préservation tissulaire. Les verres bioactifs sont certes moins efficaces lors de la préparation de cavités mais ils permettent de réduire le risque de sur-préparation. Des BAG de duretés différentes, devraient être synthétisés puis testés de manière à élaborer des systèmes d'air-abrasion permettant l'éviction sélective de la dentine cariée sans altérer les tissus sains. Farooq et al. ont démontré que l'élévation du contenu en sodium des verres bioactifs augmente leur dureté (Farooq et al. 2013b).

L'analyse des surfaces dentaires par MEB, CLSM, EDS, EDX, XRD et ATR-FTIR dans les différentes études retenues pour notre revue de littérature, met en évidence la formation d'une couche d'apatite oblitérant les tubuli dentinaires quelques heures après la déposition des BAG. On remarque également une augmentation de la rugosité de surface améliorant la qualité du collage (Banerjee et al. 2011). Les essais de dureté de Knoop réalisés par Milly et al. ont montré une amélioration des propriétés mécaniques de l'émail après traitement. Ces résultats sont donc en faveur de la reminéralisation tissulaire par les verres bioactifs (Milly et al. 2014).

Ainsi, l'air-abrasion par BAG apparaît comme une méthode de choix pour l'élimination sélective des tissus déminéralisés. En effet, même si des progrès restent à faire, cette technique permet de limiter le délabrement des tissus sains contrairement à l'alumine. Ce procédé présente également l'avantage de reminéraliser les tissus dentaires. Appliqué au niveau dentinaire, il permet le traitement de l'hypersensibilité dentinaire par formation d'apatite oblitérant les tubuli. Les particules de BAG pour air-abrasion constituent l'un des seuls produits contenant des verres bioactifs commercialisés à ce jour sous le nom de SYLC® powder. Ils restent cependant encore méconnus de la plupart des praticiens.

- **Composite :**

Le composite constitue le matériau de restauration le plus utilisé en odontologie conservatrice. En effet, il permet la réalisation de restaurations esthétiques et présente des

propriétés mécaniques proches des tissus dentaires. De plus, grâce aux techniques de collage, la préparation des cavités ne nécessite pas de retentions mécaniques ce qui favorise l'économie tissulaire. Cependant, les échecs de traitement sont fréquents avec les composites. Ils se manifestent par des sensibilités, colorations marginales par percolation ou infiltration bactérienne à l'origine de caries secondaires. Ces pertes d'étanchéité à l'échelle microscopique (microleakage) sont dues à des facteurs physiques comme la dilatation thermique, les contraintes mécaniques auxquelles sont soumis les matériaux ou encore la contraction de polymérisation. D'autres facteurs liés au protocole de collage entrainent des pertes d'étanchéité à l'échelle nanométrique (nanoleakage) : mauvais contrôle de l'humidité dentinaire ou défaut d'infiltration de la résine adhésive laissant à nue les fibres de collagène qui deviennent plus sensibles à la dégradation hydrique ou enzymatique. Ainsi, l'interface dent/composite est une zone fragile. L'incorporation de particules de verres bioactifs au sein de composites apparaît comme une alternative intéressante afin de remédier à ce défaut d'étanchéité par reminéralisation des tissus dentaires.

Jang et al. ont étudié les effets de composites contenant des BAG sur la reminéralisation dentinaire (Jang et al. 2018). Les analyses par FE-SEM et ATR-FTIR ont mis en évidence la présence d'apatite riche en Ca et P obstruant partiellement les tubuli dentinaires. La déposition de minéraux ne suffit pas à affirmer le potentiel de reminéralisation. En effet, les propriétés mécaniques de la dentine sont déterminantes. Elles dépendent principalement de la reminéralisation intra fibrillaire. Les tests de micro dureté réalisés montrent une dureté augmentée comparativement au groupe contrôle mais inférieure à la dentine minéralisée.

Ainsi, dans les limites de cette étude nous pouvons conclure que les composites modifiés par adjonction de BAG permettent une reminéralisation dentinaire partielle. En effet, malgré la déposition de minéraux, les propriétés mécaniques restent inférieures à celles de la dentine minéralisée. Les prochaines études sur le sujet devront examiner de manière plus approfondie la dureté dentinaire (ex : test de nano-indentation). De plus, il serait intéressant de prévoir des études sur de plus longues périodes afin de vérifier si la reminéralisation partielle n'est pas tout simplement liée au temps insuffisant de l'étude et vérifier la stabilité de la formation d'apatite dans le temps. Enfin, l'analyse des propriétés mécaniques des composites ainsi que leur état de surface après adjonction de BAG devront également être examinés.

- **Compomère :**

Un seul des articles sélectionnés dans notre revue de littérature étudie le comportement de compomères modifiés par adjonction de BAG. Les compomères sont des matériaux de restauration à base de résine composite incluant des verres ionomères. Comme les CVI, ils présentent la particularité de libérer du fluor mais dans des proportions moindres. L'étude de Gorken compare les effets de deux compomères contenant des nanoparticules d'HAp ou de BAG (Görken et al. 2018). Dans chacun des deux groupes, après plusieurs cycles de reminéralisation-déminéralisation, on remarque une augmentation de la dureté amélaire au contact des compomères. L'augmentation des propriétés mécaniques est directement liée à la concentration en BAG et HAp. Cependant, la microdureté reste inférieure à celle de l'émail sain. Ces résultats s'expliquent probablement par la présence de microporosités liées à la contraction de polymérisation des compomères laissant s'infiltrer les solutions acides au niveau de l'interface dent/ matériau.

L'observation des compomères par MEB met en évidence une répartition non homogène des nano-particules dans les deux groupes. Ils apparaissent regroupés dans la matrice. Ces observations peuvent avoir une incidence sur le potentiel de reminéralisation des compomères. Pour les études à venir, il serait intéressant de trouver une solution afin de répartir au mieux les particules ce qui pourrait améliorer les performances de ces matériaux.

Ainsi, les résultats de cette étude sont prometteurs. Ils témoignent de l'effet anticariogène des BAG par reminéralisation des tissus lorsqu'ils sont incorporés dans des compomères. Cependant, davantage d'études *in vitro* et *in vivo* doivent être menées afin de confirmer ces observations. De plus, il serait intéressant d'évaluer les possibles interactions entre le fluor et les BAG ainsi que leurs effets sur le relargage de fluor.

- **Systèmes adhésifs :**

Seuls deux articles issus de notre équation de recherche étudient les effets de l'ajout de BAG au sein de systèmes adhésifs. Khoda et al. ont analysé l'emploi de ce type d'adhésif afin de réaliser le collage de brackets (Kohda et al. 2015). L'apparition de lésions initiales au niveau des systèmes d'attache fixes étant fréquente, en raison de la difficulté d'accès au brossage, l'utilisation d'un système adhésif aux propriétés remininéralisatrices permettrait de remédier à ce problème. Les verres bioactifs apparaissent comme un matériau de choix aux vues des différentes études menées sur leur capacité de reminéralisation des tissus

dentaires. L'analyse de ce type de systèmes adhésifs a montré une élévation de la concentration en ions Ca et P ainsi qu'un pouvoir tampon augmenté favorisant la reminéralisation amélaire. L'analyse des propriétés mécaniques met en évidence la dureté augmentée de l'émail. La qualité du collage a également été étudiée. Les valeurs mesurées étaient légèrement diminuées mais cliniquement acceptables tant que la concentration en BAG restait inférieure à 40 %.

Wang et al. se sont quant à eux intéressé aux effets de systèmes adhésifs contenant des BAG sur la reminéralisation dentinaire (Wang et al. 2014). L'emploi de tels systèmes permettrait de préserver le potentiel pulpaire par reminéralisation de la dentine affectée lors de procédures de curetage partiel, de prévenir l'apparition de lésions carieuses secondaires à l'interface dentine/ restauration et de lutter contre la dégradation de la couche hybride à l'interface dent/ composite favorisant ainsi la longévité des restaurations. Les différentes analyses menées (MEB-EDX, ATR-FTIR) montre la formation d'une couche riche en minéraux (Ca et P). L'observation de l'interface résine/ dentine par CLSM met en évidence la déposition de cristaux au sein des fibres de collagène les protégeant ainsi de la dégradation hydrique et enzymatique. Le nano-leakage est alors réduit. Les valeurs obtenues par des tests évaluant l'adhérence sont cependant inférieures pour les adhésifs contenant des BAG après 3 mois.

Ainsi, des progrès restent à faire dans la formulation de ce type de système adhésifs afin de permettre un collage de qualité tout en conservant le potentiel de reminéralisation des verres bioactifs.

- **CVI :**

Les CVI sont des matériaux de restauration fréquemment employés en odontologie conservatrice depuis plus d'une trentaine d'années. Ils présentent des propriétés particulières qui en font un matériau de choix : auto-adhésion aux surfaces dentaires, potentiel anti-cariogénique grâce au relargage de fluor, coefficient de dilatation thermique proche des tissus dentaires, peu d'effets de contraction de polymérisation permettant la conservation de l'intégrité de l'interface dent/matériau et de limiter les reprises carieuses ainsi qu'une faible cytotoxicité. Cependant, leurs faibles propriétés mécaniques et esthétiques, comparativement aux résines composites, limitent leur utilisation. Ils sont contre-indiqués lors de l'obturation de lésions recevant de fortes contraintes mécaniques.

On les utilise principalement en temporisation ou bien en cas de lésions de site 3 ou lésions proximales situées sous le point de contact.

Depuis la découverte des BAG, qui présentent un potentiel de reminéralisation des tissus dentaires, de nombreux chercheurs se sont interrogés sur la possibilité d'incorporer ce matériau aux CVI afin d'en améliorer les propriétés. L'étude de Yli-Urpo et al. (Yli-Urpo et al. 2004) a montré que l'ajout de BAG aux CVI conventionnels n'altérait pas le relargage de fluor et favorisait la biominéralisation *in vitro*. Cependant, les propriétés mécaniques des CVI étaient fortement diminuées les rendant inutilisables cliniquement (Yli-Urpo et al. 2005). Ces résultats avaient été attribués au fait que les particules de verres bioactifs ne parvenaient pas à se lier chimiquement aux composants des CVI.

Pour remédier à ce problème, Xie et al. ont proposé d'intégrer des BAG S53P4 au sein de CVIMAR aux propriétés mécaniques augmentées (Xie et al. 2008). Les analyses de dureté et de compression ne montraient aucune différence entre les CVIMAR et ceux modifiés par adjonction de BAG. De plus, le potentiel de reminéralisation était augmenté pour les CVI modifiés.

Ainsi, ces résultats sont prometteurs pour l'avenir. Il faudrait cependant étudier de plus près les effets de l'adjonction de BAG sur l'adhésion des CVI aux tissus dentaires. Des études *in vivo* devront également être menées.

- **Matériaux de coiffage pulpaire :**

D'après notre équation de recherche, aucune étude n'a intégré les BAG dans matériaux de coiffage bioactifs (MTA, Biodentine…). Cependant, il est intéressant de noter que de nombreux articles ont mis en évidence le potentiel de différenciation odontoblastique des cellules pulpaires au contact des BAG (Gong et al. 2014b) (Moonesi Rad et al. 2019) (Bae et al. 2012). Ainsi le développement de matériaux de coiffage pulpaire intégrant des BAG pourrait permettre la formation d'un pont dentinaire et la régénération pulpaire. D'autres paramètres sont à évaluer, comme l'inflammation pulpaire, afin de comparer les BAG avec d'autres matériaux bioactifs.

CONCLUSION

La pratique actuelle de l'odontologie conservatrice repose sur un principe fondamental : l'économie tissulaire. De ce principe est née la dentisterie minimalement invasive. Parmi les thérapeutiques employées, on peut citer la prophylaxie, la reminéralisation des lésions précoces ainsi que l'exérèse à minima des tissus lésés avec conservation de la dentine affectée susceptible d'être reminéralisée. Ainsi, le recours à différents outils de reminéralisation apparaît comme la pierre angulaire de ce concept de dentisterie minimalement invasive. Le fluor constitue le principal agent de reminéralisation de l'arsenal thérapeutique du chirurgien-dentiste.

Les BAG découverts par Hench, sont des biomatériaux biocompatibles et bioactifs. Il a été prouvé qu'une fois immergé dans une solution biologique, ils présentent la particularité d'engendrer une succession de réactions physico-chimiques aboutissant à la formation d'hydroxyapatite au contact de l'os. Des chercheurs ont étudié le potentiel de reminéralisation amélaire et dentinaire des verres bioactifs.

Les résultats de l'ensemble des études menées sont prometteurs. En effet, le traitement de l'émail déminéralisé par les BAG induit la formation d'une couche d'hydroxyapatite carbonaté ainsi qu'une augmentation des propriétés mécaniques. On peut donc parler de reminéralisation amélaire. La reminéralisation de la dentine reste quant à elle un phénomène plus complexe du fait de sa composition. Bien que les analyses réalisées témoignent de la formation d'une couche d'apatite obstruant les tubuli dentinaires, les propriétés mécaniques restent cependant diminuées.

Les perspectives des BAG en odontologie conservatrice sont nombreuses. A ce jour, seuls les dentifrices et les particules pour air-abrasion sont commercialisés. Expérimentalement ils sont intégrés en tant que charges dans des systèmes adhésifs, vernis, sealants, composites, compomères et CVI/ CVIMAR.

D'autres domaines de l'odontologie sont concernés par l'essor des BAG. En endodontie, ils peuvent être employés pour l'obturation canalaire. En parodontie, intégrés dans une matrice de collagène, ils induisent la régénération osseuse. Le recouvrement des implants par une couche de verres bioactifs favoriserait l'ostéo-intégration. Enfin, des études récentes ont également montré qu'ils peuvent être utilisés en tant que matériaux de

coiffage pulpaire. Ils permettraient la différenciation odontoblastique des cellules pulpaires favorisant ainsi la régénération dentinaire.

Ainsi, les BAG apparaissent comme des biomatériaux pouvant être utilisés dans de nombreux domaines en odontologie. Les études *in vitro* et *in vivo* en particulier doivent se développer davantage afin de permettre la commercialisation de nouveaux produits intégrant les verres bioactifs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. Int J Nanomedicine. 2016;11:4743-63.

Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoeckel J, Splieth CH. Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. Adv Dent Res. 2018;29(1):42-7.

Amaechi BT. Remineralization Therapies for Initial Caries Lesions. Curr Oral Health Rep. 2015;2(2):95-101.

Arends J, Jongebloed WL. Crystallites dimensions of enamel. J Biol Buccale. 1978;6(3):161-71.

Arends J, Jongebloed WL. Ultrastructural studies of synthetic apatite crystals. J Dent Res. 1979;58(Spec Issue B):837-43.

Ashley CE, Carnes EC, Phillips GK, Padilla D, Durfee PN, Brown PA, et al. The targeted delivery of multicomponent cargos to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers. Nat Mater. 2011;10(5):389-97.

Asthana G, Bhargava S. Bioactive Materials : A Comprehensive Review [Internet]. 2015 [consulté 7 juill 2019]. Disponible sur: https://pdfs.semanticscholar.org/e8bd/bc8a4b73fd72b3b1e8b5a535df8549501ff6.pdf

Bae W-J, Min K-S, Kim J-J, Kim J-J, Kim H-W, Kim E-C. Odontogenic responses of human dental pulp cells to collagen/nanobioactive glass nanocomposites. Dent Mater. 2012;28(12):1271-9.

Baino F, Fiorilli S, Vitale-Brovarone C. Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances. Acta Biomater. 2016;42:18-32.

Baino F, Vitale-Brovarone C. Three-dimensional glass-derived scaffolds for bone tissue engineering: current trends and forecasts for the future. J Biomed Mater Res A. 2011;97(4):514-35.

Bakry AS, Marghalani HY, Amin OA, Tagami J. The effect of a bioglass paste on enamel exposed to erosive challenge. J Dent. 2014;42(11):1458-63.

Balas F, Pérez-Pariente J, Vallet-Regí M. In Vitro Bioactivity of Silicon-Substituted Hydroxyapatites. J Biomed Mater Res A. 2003;66:364-75.

Banerjee A, Thompson ID, Watson TF. Minimally invasive caries removal using bio-active glass air-abrasion. J Dent. 2011;39(1):2-7.

izquierdo-barba I, Salinas A, Vallet-Regí M. Bioactive Glasses: From Macro to Nano. Int J Appl Glass Sci. 2013;4.

Baysan A, Lynch E, Ellwood R, Davies R, Petersson L, Borsboom P. Reversal of primary root caries using dentifrices containing 5,000 and 1,100 ppm fluoride. Caries Res. 2001;35(1):41-6.

Benson PE, Parkin N, Dyer F, Millett DT, Furness S, Germain P. Fluorides for the prevention of early tooth decay (demineralised white lesions) during fixed brace treatment. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(12):CD003809.

Brückner R., Tylkowski M.,Hupa L.;Brauer,D.S. Controlling the ion release from mixed alkali bioactive glasses by varying modifier ionic radii and molar volume - Journal of Materials Chemistry B (RSC Publishing). J Mater Chem B. 2016;4:3121-34.

Brunner TJ, Grass RN, Stark WJ. Glass and bioglass nanopowders by flame synthesis. Chem Commun Camb Engl. 2006;(13):1384-6.

Camps J. Notions de biocompatibilité [Internet]. 2010 [consulté 30 août 2019]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap7/site/html/cours.pdf

Carvalho TS, Colon P, Ganss C, Huysmans M-C, Lussi A, Schlueter N, et al. Consensus Report of the European Federation of Conservative Dentistry: Erosive tooth wear – diagnosis and management. Swiss Dent J. 2016;126(4):342-6.

Colon P, Lussi A. Minimal intervention dentistry: part 5. Ultra-conservative approach to the treatment of erosive and abrasive lesions. Br Dent J. 2014;216(8):463-8.

Decup F, Bolla MM, Monique C, C C, Colon P, Droz D, et al. Dentifrices et vernis fluorés : bilan des connaissances pour une bonne pratique Clinique. 2018;329-36.

Dietrich E. Synthèse et études physico-chimiques de verres bioactifs denses et poreux. Applications en tant que biomatériaux en sites osseux. [Thèse d'exercice: matériaux]. [Rennes]: Université de Rennes 1; 2008.

Domingues ZR, Cortés ME, Gomes TA, Diniz HF, Freitas CS, Gomes JB, et al. Bioactive glass as a drug delivery system of tetracycline and tetracycline associated with beta-cyclodextrin. Biomaterials. 2004;25(2):327-33.

Donaruma LG. Definitions in biomaterials, D. F. Williams, Ed., Elsevier, Amsterdam, 1987, 72 pp. J Polym Sci Part C Polym Lett. 1988;26(9):414-414.

Farooq I, Moheet IA, AlShwaimi E. In vitro dentin tubule occlusion and remineralization competence of various toothpastes. Arch Oral Biol. 2015;60(9):1246-53.

Farooq I, Moheet IA, Imran Z, Farooq U. A review of novel dental caries preventive material: Casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate (CPP–ACP) complex. King Saud Univ J Dent Sci. 2013;4(2):47-51.

Farooq I, Tylkowski M, Müller S, Janicki T, Brauer DS, Hill RG. Influence of sodium content on the properties of bioactive glasses for use in air abrasion. Biomed Mater. 2013;8(6):065008.

Fernando D, Attik N, Cresswell M, Mokbel I, Pradelle-Plasse N, Jackson P, et al. Influence of network modifiers in an acetate based sol-gel bioactive glass system. Microporous Mesoporous Mater. 2018;257:99-109.

Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. J Struct Biol. 1999;126(3):270-99.

Fiume E, Barberi J, Verné E, Baino F. Bioactive Glasses: From Parent 45S5 Composition to Scaffold-Assisted Tissue-Healing Therapies. J Funct Biomater. 2018;9(1):1-33.

Forsback A-P, Areva S, Salonen JI. Mineralization of dentin induced by treatment with bioactive glass S53P4 in vitro. Acta Odontol Scand. 2004;62(1):14-20.

Goldberg M. Altération initiale et lésion précarieuse de l'émail. EMC- Médecine Buccale. 2016;[56944].

Goldberg M. Histologie de l'émail. EMC- Médecine Buccale. 2016;[28-090-A-10].

Goldberg M. Histologie du complexe dentinaire. EMC- Médecine Buccale. 2016;[77543].

Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. Front Biosci Elite Ed. 2011;3:711-35.

Gong W, Huang Z, Dong Y, Gan Y, Li S, Gao X, et al. Ionic extraction of a novel nano-sized bioactive glass enhances differentiation and mineralization of human dental pulp cells. J Endod. 2014;40(1):83-8.

González P, Serra J, Liste S, Chiussi S, León B, Pérez-Amor M. Raman spectroscopic study of bioactive silica based glasses. J Non-Cryst Solids. 2003;320(1):92-9.

González-Cabezas C, Fernández CE. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. Adv Dent Res. 2018;29(1):55-9.

Görken F, Kuru S, Batu S, Guven Y, Sepet E. Compomers Reinforced with Bioactive Glass and Hydroxyapatite Particles. Oral Health Prev Dent. 2018;16:431-8.

Gurunathan D, Somasundaram S, Kumar S. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: a remineralizing agent of enamel. Aust Dent J. 2012;57(4):404-8.

Hayashi Y. High resolution electron microscopy of enamel crystallites demineralized by initial dental caries. Scanning Microsc. 1995;9(1):199-205.

Hench LL. Sol-gel materials for bioceramic applications. Curr Opin Solid State Mater Sci. 1997;2(5):604-10.

Hench LL. The story of Bioglass. J Mater Sci Mater Med. 2006;17(11):967-78.

Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. Biomaterials. 2011;32(11):2757-74.

Huang M, Hill RG, Rawlinson SCF. Zinc bioglasses regulate mineralization in human dental pulp stem cells. Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater. 2017;33(5):543-52.

Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Mesoporous bioactive glasses: Relevance of their porous structure compared to that of classical bioglasses. Biomed Glas. 2015;1(1):140-50.

Jang J-H, Lee MG, Ferracane JL, Davis H, Bae HE, Choi D, et al. Effect of bioactive glass-containing resin composite on dentin remineralization. J Dent. 2018;75:58-64.

Jones JR. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. Acta Biomater. 2015;23:S53-82.

Kaur G, Pickrell G, Sriranganathan N, Kumar V, Homa D. Review and the state of the art: Sol-gel and melt quenched bioactive glasses for tissue engineering. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2016;104(6):1248-75.

Kawai N. Comparative anatomy of the bands of Schreger. Okajimas Folia Anat Jpn. 1955;27(2-3):115-31.

Kim G-H, Park Y-D, Lee S-Y, El-Fiqi A, Kim J, Lee H-H, et al. Odontogenic stimulation of human dental pulp cells with bioactive nanocomposite fiber. J Biomater Appl. 2014;29(6):854-66.

Kinney JH, Habelitz S, Marshall SJ, Marshall GW. The importance of intrafibrillar mineralization of collagen on the mechanical properties of dentin. J Dent Res. 2003;82(12):957-61.

Kohda N, Iijima M, Kawaguchi K, Toshima H, Muguruma T, Endo K, et al. Inhibition of enamel demineralization and bond-strength properties of bioactive glass containing 4-META/MMA-TBB-based resin adhesive. Eur J Oral Sci. 2015;123(3):202-7.

Kumar VLN, Itthagarun A, King NM. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of artificial caries-like lesions: an in vitro study. Aust Dent J. 2008;53(1):34-40.

L. Hench L. Chronology of Bioactive Glass Development and Clinical Applications. New J Glass Ceram. 2013;03:67-73.

Lasfargues J-J, Machtou P. Dictionnaire francophone des termes d'odontologie conservatrice. Paris: Espace ID; 2010.

Li R, Clark AE, Hench LL. An investigation of bioactive glass powders by sol-gel processing. J Appl Biomater Off J Soc Biomater. 1991;2(4):231-9.

Lin H-M, Wang W-K, Hsiung P-A, Shyu S-G. Light-sensitive intelligent drug delivery systems of coumarin-modified mesoporous bioactive glass. Acta Biomater. 2010;6(8):3256-63.

Lussi A, Carvalho TS. Erosive Tooth Wear: A Multifactorial Condition of Growing Concern and Increasing Knowledge. Erosive Tooth Wear. 2014;25:1-15.

Lynch CD, O'Sullivan VR, Dockery P, McGillycuddy CT, Sloan AJ. Hunter-Schreger Band patterns

in human tooth enamel. J Anat. 2010;217(2):106-15.

Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(7):CD002279.

Me B, Mh S, Bagheri R. Bioactive Glasses in Dentistry: A Review. J Dent Biomater. 2015;22.

Miguez Pacheco V, De Ligny D, Schmidt J, Detsch R, Boccaccini A. Development and Characterization of Niobium-Releasing Silicate Bioactive Glasses for Tissue Engineering Applications. J Eur Ceram Soc. 2017;38.

Milly H, Festy F, Watson TF, Thompson I, Banerjee A. Enamel white spot lesions can remineralise using bio-active glass and polyacrylic acid-modified bio-active glass powders. J Dent. 2014;42(2):158-66.

Moonesi Rad R, Atila D, Akgün EE, Evis Z, Keskin D, Tezcaner A. Evaluation of human dental pulp stem cells behavior on a novel nanobiocomposite scaffold prepared for regenerative endodontics. Mater Sci Eng C. 2019;100:928-48.

Muller-Bolla M, Sixou JL, Courson F, Doméjean S, Tubert-Jeannin S. Fluor et maladie carieuse. EMC- Médecine Buccale. 2016;[66289].

Orams HJ, Phakey PP, Rachinger WA, Zybert JJ. Ultrastructural changes in the translucent and dark zones of early enamel caries. J Oral Pathol. 1980;9(1):54-61.

Osorio R, Yamauti M, Sauro S, Watson TF, Toledano M. Experimental resin cements containing bioactive fillers reduce matrix metalloproteinase-mediated dentin collagen degradation. J Endod. 2012;38(9):1227-32.

Ostomel TA, Shi Q, Tsung C-K, Liang H, Stucky GD. Spherical bioactive glass with enhanced rates of hydroxyapatite deposition and hemostatic activity. Small Weinh Bergstr Ger. 2006;2(11):1261-5.

Pace CN, Treviño S, Prabhakaran E, Scholtz JM. Protein structure, stability and solubility in water and other solvents. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004;359(1448):1225-34.

Padilla S, Román J, Carenas A, Vallet-Regí M. The influence of the phosphorus content on the bioactivity of sol–gel glass ceramics. Biomaterials. 2005;26(5):475-83.

Paolinelis G, Banerjee A, Watson TF. An in vitro investigation of the effect and retention of bioactive glass air-abrasive on sound and carious dentine. J Dent. 2008;36(3):214-8.

Philip N. State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries Management. Caries Res. 2019;53(3):284-95.

Pradelle-Plasse N, Mocquot C, Hauret J-B, Grosgogeat B, Colon P. Processus de déminéralisation/reminéralisation – Thérapeutiques de reminéralisation. Inf Dent. 2019;(31):21-6.

Rajesh KS, Hedge S, Kumar MA, Shetty DG. Evaluation of the efficacy of a 5% calcium sodium phosphosilicate (Novamin®) containing dentifrice for the relief of dentinal hypersensitivity: A clinical study. Indian J Dent Res. 2012;23(3):363.

Reynolds E. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence?. Aust Dent J. 2008;53(3):268-73.

Rodrigues C, Naasani LIS, Zanatelli C, Paim TC, Azevedo JG, de Lima JC, et al. Bioglass 45S5: Structural characterization of short range order and analysis of biocompatibility with adipose-derived mesenchymal stromal cells in vitro and in vivo. Mater Sci Eng C. 2019;103:109781.

Silverstone LM, Saxton CA, Dogon IL, Fejerskov O. Variation in the pattern of acid etching of human dental enamel examined by scanning electron microscopy. Caries Res. 1975;9(5):373-87.

Sleibi A, Tappuni A, Mills D, Davis G, Baysan A. Comparison of the Efficacy of Different Fluoride

Varnishes on Dentin Remineralization During a Critical pH Exposure Using Quantitative X-Ray Microtomography. Oper Dent. 2018;43(6):E308-16.

Stöber W, Fink A, Bohn E. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. J Colloid Interface Sci. 1968;26(1):62-9.

Sultan Z, Khalid M, Zafar MS, Farooq I, Khan R, Naqvi A. Bioactive Glasses and their Applications in Dentistry. J Pak Dent Assoc. 2017;26:32-8.

UNIGE. La carie dentaire [Internet]. [consulté 7 juill 2019]. Disponible sur: http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2003/GondianM/these_body.html.

Varanasi VG, Owyoung JB, Saiz E, Marshall SJ, Marshall GW, Loomer PM. The Ionic Products of Bioactive Glass Particle Dissolution Enhance Periodontal Ligament Fibroblast Osteocalcin Expression and Enhance Early Mineralized Tissue Development. J Biomed Mater Res A. 2011;98(2):177-84.

Vogel GL. Oral fluoride reservoirs and the prevention of dental caries. Monogr Oral Sci. 2011;22:146-57.

Vollenweider M, Brunner TJ, Knecht S, Grass RN, Zehnder M, Imfeld T, et al. Remineralization of human dentin using ultrafine bioactive glass particles. Acta Biomater. 2007;3(6):936-43.

Walsh T, Worthington HV, Glenny A-M, Marinho VC, Jeroncic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3:CD007868.

Wang Z, Shen Y, Haapasalo M, Wang J, Jiang T, Wang Y, et al. Polycarboxylated microfillers incorporated into light-curable resin-based dental adhesives evoke remineralization at the mineral-depleted dentin. J Biomater Sci Polym Ed. 2014;25(7):679-97.

Weber DF, Ashrafi SH. Structure of Retzius lines in partially demineralized human enamel. Anat Rec. 1979;194(4):563-70.

Wiegand A, Buchalla W, Attin T. Review on fluoride-releasing restorative materials--fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation. Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater. 2007;23(3):343-62.

Wu C, Chang J. Mesoporous bioactive glasses: structure characteristics, drug/growth factor delivery and bone regeneration application. Interface Focus. 2012;2(3):292-306.

Wu C, Chang J. Multifunctional mesoporous bioactive glasses for effective delivery of therapeutic ions and drug/growth factors. J Control Release Off J Control Release Soc. 2014;193:282-95.

Xie D, Zhao J, Weng Y, Park J-G, Jiang H, Platt JA. Bioactive glass–ionomer cement with potential therapeutic function to dentin capping mineralization. Eur J Oral Sci. 2008;116(5):479-87.

Xu C, Wang Y. Chemical composition and structure of peritubular and intertubular human dentine revisited. Arch Oral Biol. 2012;57(4):383-91.

Yan X, Yu C, Zhou X, Tang J, Zhao D. Highly Ordered Mesoporous Bioactive Glasses with Superior In Vitro Bone-Forming Bioactivities. Angew Chem Int Ed. 2004;43(44):5980-4.

Yang S-Y, Piao Y-Z, Kim S-M, Lee Y-K, Kim K-N, Kim K-M. Acid neutralizing, mechanical and physical properties of pit and fissure sealants containing melt-derived 45S5 bioactive glass. Dent Mater. 2013;29(12):1228-35.

Yli-Urpo H, Lassila LVJ, Närhi T, Vallittu PK. Compressive strength and surface characterization of glass ionomer cements modified by particles of bioactive glass. Dent Mater. 2005;21(3):201-9.

Yli-Urpo H, Vallittu PK, Närhi TO, Forsback A-P, Väkiparta M. Release of Silica, Calcium, Phosphorus, and Fluoride from Glass Ionomer Cement Containing Bioactive Glass. J Biomater Appl. 2004;19(1):5-20.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Schéma de la structure cristalline de l'hydroxyapatite……..6

Figure 2 : Schéma d'un cristallite constitué d'un ensemble de monocristaux d'hydroxyapatite ……6

Figure 3 : Schéma de l'émail prismatique et interprismes……..7

Figure 4 : Aspect des bandes de Hunter-Schreger observées au MEB……8

Figure 5 : Aspect des stries de Retzius observées au MEB……..9

Figure 6 : Illustration de la structure dentinaire comprenant : la lumière des tubuli, la dentine péri-tubulaire et la dentine inter-tubulaire……11

Figure 7 : Description schématique des dentines intra et inter-tubulaire et de la densité des canalicules dentinaires en section transversale……..13

Figure 8 : Coupe longitudinale d'une lésion carieuse amélaire non-cavitaire……15

Figure 9 : Coupe d'une lésion carieuse amélaire observée au MEB……..17

Figure 10 : Coupe d'émail déminéralisé par mordançage observée au MEB……..18

Figure 11 : La classification ICDAS……19

Figure 12 : Coupe de dentine collée par résine composite observée au microscope électronique……..20

Figure 13 : Schéma de l'incorporation de fluorapatite au sein de l'émail déminéralisé…….23

Figure 14 : Nano-complexes de CPP-ACP dans la plaque dentaire supragingivale observés au MEB……26

Figure 15 : Illustration de la reminéralisation biomimétique d'une lésion carieuse par des peptides P11-4……29

Figure 16 : Illustration de la reminéralisation biomimétique par nHA……29

Figure 17 : Schéma des étapes du processus de bioactivité des verres bioactifs 45S5 d'après Hench et al……32

Figure 18 : Procédés de synthèse des verres bioactifs par fusion haute température……36

Figure 19 : Schéma illustrant les étapes de synthèse des BAG par procédé sol-gel……37

Figure 20 : Schéma illustrant la synthèse de matériaux mésoporeux à partir d'un empilement de micelles organisées……38

Figure 21 : Schéma des étapes de synthèse des MBAG……39

Figure 22 : Schéma du procédé de formation de nanoparticules par la méthode de pulvérisation par flamme……40
Figure 23 : Nanoparticules de MBAG observés au MEB……41
Figure 24 : Schéma d'une nanoparticule de MBAG enrobée d'une bicouche lipidique transportant des biomolécules……41
Figure 25 : Monolithe de BAG synthétisé par méthode sol-gel (a) et nanoparticules synthétisées par méthode Stöber (b) observés au MEB……42
Figure 26 : Schéma du réseau vitreux de silice incorporant les oxydes modificateurs du réseau……43
Figure 27 : Diagramme illustrant la bioactivité des BAG synthétisés par fusion en fonction de leur composition……44
Figure 28 : Schéma illustrant le stockage et relargage de médicaments/ facteurs de croissance par MBAG……48
Figure 29 : Schéma du dispositif de MBAG modifiés par coumarine photosensible……49
Figure 30 : Organigramme illustrant le processus de sélection des articles inclus dans la revue de littérature……52
Figure 31 : Diagramme circulaire représentant la répartition des articles traitant de la reminéralisation amélaire ou dentinaire……59
Figure 32 : Graphique représentant la répartition des différentes méthodes d'analyses employées……59
Figure 33 : Diagramme illustrant la répartition des différents supports des verres bioactifs……60
Figure 34 : Applications expérimentales des BAG en odontologie conservatrice……64

TABLEAUX

Tableau 1: Représentation en pourcentage du rapport en poids et volume des phases minérale, organique et aqueuse de l'émail……5

Tableau 2 : Représentation en pourcentage du rapport en poids et volume des phases minérale, organique et aqueuse de la dentine……10

Tableau 3 : Tableau des critères de classement de l'érosion de l'indice BEWE……14

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différentes formes de produits fluorés topiques et leur fréquence d'utilisation……25

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus lors de l'étude de Kumar……27

Tableau 6 : Influence de la méthode de fabrication, de la composition et du volume des pores sur la bioactivité des BAG……33

Tableau 7 : Exemples de différentes compositions de verres bioactifs obtenus par voie sol-gel étudiées dans la littérature……45

Tableau 8 : Synthèse des effets biologiques des principaux éléments chimiques utilisés comme dopants dans les verres bioactifs……47

Tableau 9 : Synthèse des effets biologiques de facteurs de croissance et médicaments intégrés dans les MBAG……49

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des verres bioactifs utilisés, objectifs des études, supports, méthodes d'analyse et résultats des études incluses……54

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

GHEBONTNI Inès. Les verres bioactifs : outils de reminéralisation amélaire et dentinaire. 2019. 84 p. : ill., graph., tabl. Réf. Biblio. : 75-79

Sous la direction du Madame la Docteure *MOCQUOT Caroline*

Th : Chir Dent. : Paris 7 : année 2019

RESUME :

Les lésions carieuses et érosives, sont des pathologies auxquelles les chirurgiens-dentistes sont confrontés quotidiennement. La prise en charge de ces pathologies repose sur un concept essentiel de la pratique de l'odontologie conservatrice actuelle : le principe d'économie tissulaire. La reminéralisation des tissus dentaires calcifiés apparaît comme la pierre angulaire de ce concept de préservation tissulaire. Le Fluor et le CPP-ACP constituent les principales thérapeutiques de reminéralisation connues et accessibles aux chirurgiens-dentistes. Cependant, un autre biomatériau se développe aussi bien dans les produits commercialisés que dans les études expérimentales : les verres bioactifs (BAG). Ces matériaux biocompatibles se distinguent par leur aptitude à former une couche d'hydroxyapatite au contact des tissus osseux en présence de fluide biologique. La bioactivité de ces particules en font un adjuvant prometteur dans les matériaux utilisés en odontologie conservatrice grâce à leurs capacités de reminéralisation amélaire et dentinaire. Une revue de la littérature a été conduite, afin d'établir un état des lieux des différentes applications et perspectives des BAG en odontologie conservatrice. Actuellement commercialisés dans les dentifrices (NovaMin®) et sous forme de poudre pour l'air d'abrasion (SYLC®), les BAG sont expérimentalement intégrés dans les vernis, sealants, CVI/CVIMAR, systèmes adhésifs et composites. Les études *in vitro* et *in vivo* en particulier doivent se développer afin de permettre la commercialisation de nouveaux produits intégrant les BAG.

TITRE en anglais : Bioactive glasses : a tool for remineralization of enamel and dentin

---

DISCIPLINE : Odontologie conservatrice - Endodontie

MOTS-CLES Français : Dent (FMeSH) ; Email dentaire (FMeSH) ; Dentine (FMeSH) ; Reminéralisation des dents ; Verres bioactifs

---

MOTS-CLES Anglais : Tooth (MeSH) – Dental enamel (MeSH) – Dentin (MeSH) – Tooth remineralization (MeSH) ; Bioactive glasses

---