

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/317170070>

Les ciments Zinc-oxyposphates au cuivre, matériau bioactif ? Essai de comparaison avec la Biodentine

Working Paper · November 2016

DOI: 10.13140/RG.2.2.10230.80967

CITATIONS

0

READS

321

1 author:



Beatrice Vidal

Paris Descartes, CPSC

3 PUBLICATIONS 0 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Bioactive materials in dentistry [View project](#)

Les ciments Zinc-oxyphosphates au cuivre,
matériau bioactif ?

Essai de comparaison avec la Biodentine

Résumé : Suite au nouveau consensus international 2016 concernant l'excavation partielle, il apparaît indispensable de disposer d'un matériau de restauration bioactif, favorisant la reminéralisation de la dentine et la cicatrisation pulpaire. Les ciments Zinc-oxyphosphates au cuivre sont une alternative intéressante à la Biodentine particulièrement lors du traitement des lésions carieuses profondes des dents permanentes immatures. Ils sont également très indiqués pour la technique de Hall.

Mots Clés : Dental Pulp Stem Cells, Inflammation, Coiffage indirect, Excavation partielle, Copperion Ready2protect, Biodentine, Cuivre, Cu-Seal.

PLAN

I Les mécanismes acteurs de la reminéralisation de la dentine

I.1 Les cellules souches de la pulpe : Mesenchymal Stem cells MSC's, Dental Pulp Stem Cells DSCP's

I.2 Les Matrix Métallo Protéinases MMP's

I.3 L'inflammation pulpaire

II. Consensus international concernant l'excavation partielle : les nouvelles recommandations de l'ADR 2016

III Biominéralisation et biomatériaux

III.1 Les agents facilitants de la reminéralisation dentaire par les biomatériaux

a) La dissolution ionique

b) Les phosphopeptides, agents de la modélisation, de la stabilisation et de la nucléation

c) Les agents protecteurs du collagène : les inhibiteurs des MMP's

III.2 Revue des Bases et Liners

III.3 Les ciments Silicate de tricalcium : MTA (Mineral Trioxyde Aggregates) Biodentine

III.4 Les ciments ZOP Zinc Oxyphosphate

III.4.1 Le Copperionement « Ready2protect »(Laboratoires Hoffmann)

III.4.2 Indications du Copperion Ready2protect et intérêt en Odontologie Pédiatrique

III.4.3 Rôle du cuivre, biodisponibilité, minéralisation et Ready2protect

IV. Essai tableau comparatif BIODENTINE versus COPPERION READY2PROTECT

Annexe : Interview du Dr Nicola Minotti (Genève 25 Juillet 2016- Skype 11,15 octobre 2016)

Introduction :

Bio est un préfixe à la mode et il semble qu'il soit un argument marketing du 21^{ème} siècle.

Pourtant, il qualifie les matériaux employés en dentisterie depuis plus d'une quarantaine d'années. Plus largement dans le domaine des sciences du vivant, la Société Européenne des Biomatériaux le définit comme « matériau conçu pour interagir avec les systèmes biologiques, qu'il participe à la constitution d'un dispositif à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou d'assistance) fonctionnelle » (Conférences de Chester (Royaume-Uni), 1986 et 1991). [1]

Cependant en dentisterie, la définition de biomatériau est polysémique et a évolué : initialement présenté comme biocompatible, puis biomimétique grâce aux propriétés physico chimiques améliorées avec l'avènement de la dentisterie adhésive et des composites, il est plus récemment présenté comme bioactif avec des composantes intrinsèques participant au processus régénératif de la dentine.

La capacité de la dentine à se reminéraliser a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années, portant notamment sur le rôle des Matrix Métallo-Protéinases MMP's et le rôle de certains odontoblastes de la pulpe ayant une potentialité de cellules souches.

Cette avancée dans la compréhension des mécanismes a permis :

- de comprendre les avantages et d'améliorer les thérapeutiques à minima
- de cibler le choix des biomatériaux.

Une étude parue en février 2016 (M.FINET et al.) [42] révèle une méconnaissance de l'emploi de ces thérapeutiques chez les omnipraticiens français, qui sont plus largement utilisées par nos voisins allemands, suisses et belges en constituant un rapport coût efficacité tant au niveau biologique qu'au niveau socio économique (F.Schwendicke 2015). [44]

Les alliés mondiaux de cette dentisterie moderne conservatrice ont publié en avril 2016 un consensus de recommandations concernant ces techniques conservatrices et établissant un gradient thérapeutique selon l'atteinte carieuse.

En ce qui concerne le choix des biomatériaux, l'emploi de base et liners ont donné lieu à controverse durant les deux dernières décades. Après un essai comparatif des différents matériaux-, il paraît particulièrement intéressant d'étudier les possibilités de régénération de la dentine par le ciment oxyphosphate de zinc au cuivre, déjà utilisé à la fin du 19^{ème} siècle. Mis au point par le Dr HOFFMANN, il est commercialisé aujourd'hui sous le nom de READY2PROTECT.

Voyons pourquoi ce ciment constitue une alternative à l'usage de la Biodentine, ciment au silicate de tri calcium, dérivé des ciments de Portland (comme le MTA) introduit en 2009.

Partie I Les mécanismes acteurs de la reminéralisation de la dentine

I.1 Les cellules souches de la pulpe : Mesenchymal Stem Cells MSC's [1] [2] [3] [4]

La pulpe est un tissu mésenchymateux contenant des vaisseaux et des terminaisons nerveuses.

Sur coupe histologique la pulpe se caractérise par 4 zones:

-une **zone odontoblastique périphérique** au contact de la dentine, véritable palissade histologique, constituée d'odontoblastes, cellules allongées dont le prolongement cytoplasmique de Tomes occupe le tubuli dentinaire et participe activement à la minéralisation dentinaire. Ces cellules participent également à la proprioception et à la nociception. Elles secrètent la dentine primaire dans la phase pré éruptive, la dentine secondaire dans la phase post éruptive, et la dentine tertiaire en réponse aux agressions.

-une **zone acellulaire**, zone de Weill

-une **zone riche en cellules**

-une **zone plus centrale riche en vaisseaux et en nerfs:**

une vascularisation riche apportée par des artérioles fenêtrées au niveau de la couche des odontoblastes pour optimiser leur nutrition,

une innervation essentiellement constituée de fibres sensibles du nerf trijumeau, se terminant dans un plexus pulpaire sous-odontoblastique (ou plexus de Rashkow) : ces fibres amyéliniques de type c représentent 70 à 90% des terminaisons nerveuses des dents temporaires et définitives. Elles sont chimio et thermo sensibles : activées essentiellement lors de l'inflammation, elles libèrent un certain nombre de neuromédiateurs. D'autres fibres sont responsables de transmission douloureuse par déplacement du fluide intra tubulaire. Des fibres du système sympathique moins nombreuses régulent la circulation pulpaire par des effets vasoconstricteurs.

Au niveau cellulaire, elle contient majoritairement des fibroblastes dont la fonction essentielle est le renouvellement de la matrice extracellulaire en synthétisant des fibres de collagène de type I et III, des protéoglycanes assurant la rétention d'eau et l'organisation du collagène, des glycoprotéines nécessaires au fonctionnement cellulaire. Ces fibroblastes peuvent également libérer des cytokines et des facteurs angiogéniques en réponse à un stimulus et sont donc impliqués dans la cicatrisation pulpaire. Cette zone centrale contient également des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes T. Les cellules dendritiques sont plus présentes à la jonction dentine pulpe, elles activent les lymphocytes T naïfs et présentent des prolongements entre les odontoblastes parfois jusqu'à la dentine. Les macrophages phagocytent et éliminent les cellules mortes.

En 2000, l'équipe de Gronthos a mis en évidence la présence de cellules souches dans la pulpe des dents permanentes, les Dental Pulp Stem Cells DSCP's. Puis Batouli Miura et al. en 2003, Kerkis et Kaplan en 2012, ont montré que ces cellules étaient présentes dans les dents temporaires, ouvrant la voie à une source unique, naturelle et éthique de cellules souches du fait de l'exfoliation physiologique des dents temporaires (Stems Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth SHED). Ces cellules souches ont un phénotype semblable aux cellules souches de la moelle épinière, en présentant en outre un taux de prolifération plus important

que ces dernières sans perte de leur multi potence. In vitro les DPSC's sont capables de se différencier dans tous les types de lignée germinales; cellules neurales, myocytes, ostéoblastes, chondrocytes, adipocytes, cardiomyocytes. In vivo, Kiraly et Kadar ont, en 2011, réussi à développer des cellules neurales à partir de DSCP's sur des lésions cérébrales chez le rat. Elles sont certainement la clef du futur de la médecine régénérative mais aussi de l'endodontie régénérative. [Paul Krasner, Peter Verlander. Stem Cells in Dentistry and Medicine: The Dentist's Role. Dental Ce Today.com]

Pour notre présent, elles ont montré leur capacité à se différencier en de nombreux types de cellules pulpaire. Un point important est leur capacité à se différencier en cellules odontoblastiques ou capables de synthétiser de la dentine en réponse à une agression. Les DSCP sont mobilisées par les molécules bioactives, chemokines, cytokines et facteurs de croissance, libérées lors d'une inflammation modérée. Suite à une cascade d'évènements, leur migration est possible de la zone apicale vers la couronne, siège de l'agression. Le relargage par la déminéralisation dentinaire joue également un rôle dans la création d'un gradient chimotactique qui permet le recrutement et l'activation des cellules immunitaires.

L'emploi de l'hydroxyde de calcium provoque une micro nécrose du tissu pulpaire ; cette légère irritation stimule la réparation de la pulpe. Les signaux de l'inflammation ainsi qu'un environnement riche en calcium induisent le recrutement et la mobilisation des DSCP qui se différencient sur le site cible en odontotoblast-like produisant la dentine réactionnelle. Mais les ponts dentinaires formés sont inhomogènes incluant des zones de nécrose.

La **nécrose cellulaire** est un phénomène de mort cellulaire résultant d'un évènement catastrophique aboutissant à un effondrement de l'homéostasie interne de la cellule. La lyse de la membrane de la cellule permet un relargage du contenu cellulaire exacerbant le processus inflammatoire.

L'**apoptose** est un phénomène de mort programmée de la cellule, stimulée par les facteurs environnementaux, elle reste physiologique. Elle résulte de l'épuisement des capacités biologiques du fonctionnement cellulaire. Les monomères augmentent la production intracellulaire d'oxygène réactif avec pour conséquence une dénaturation de l'ADN ; si les capacités de la cellule sont dépassées, cela conduit à l'apoptose. Cette apoptose n'est pas suivie d'inflammation et requiert beaucoup d'énergie pour la réparation, ce qui interfère avec la capacité des cellules à se différencier et à induire la biominéralisation.

En dehors de ces éléments cellulaires, la pulpe est composée d'une matrice extracellulaire (MEC) composée essentiellement de collagène (34%), essentiellement de type I et III, de glycoaminoglycanes assurant la rétention d'eau, de glycoprotéines avec en particulier la fibronectine, qui joue un rôle dans la différenciation terminale des odontoblastes et les interactions entre cellules. La composition de la MEC permet le maintien de l'hydratation par stockage des molécules d'eau. Elle autorise le transit des métabolites, des nutriments, des débris cellulaires entre les vaisseaux et les cellules pulpaire. (Goldberg 2009)

Les glycosaminoglycanes et les protéoglycanes de la MEC dentinaire, outre le maintien de l'homéostasie aqueuse, assurent la cohésion mécanique et le module d'élasticité de la dentine et participent aux phénomènes de reminéralisation de la dentine (Bertassoni) [9].

La continuité des MEC pulpaire et dentinaire représente l'organe dentino-pulpaire.

La matrice extracellulaire contient également des Matrix Métallo protéinases qui jouent un rôle essentiel dans la dégradation des protéines extracellulaires, participant au remodelage de la pulpe et aux phénomènes inflammatoires et cicatriciels (Goldberg 2009)

I.2 Les Matrix Métallo protéinases MMP's [5] [6] [7] [8]

Les Matrices Métallo Protéinases MMP's sont un groupe d'enzymes responsables de la dégradation de substrats extracellulaires. Elles interviennent dans de nombreux processus pathologiques dont l'athérosclérose, l'emphysème pulmonaire, la cirrhose, la démyélinisation, la dégradation du cartilage dans l'arthrite rhumatoïde et les maladies parodontale et carieuse.

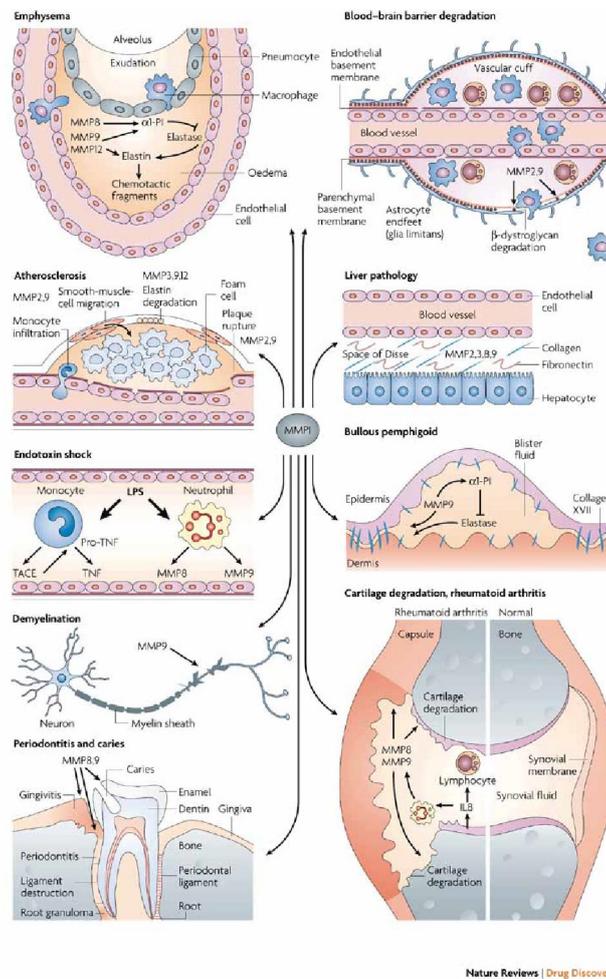


Figure 1: Hu J, Van den Steen PE, Sang QX, Opdenakker G Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases. Nat Rev Drug Discov 6:480-498 (2007)

Elles ont été isolées dans la dentine, les odontoblastes, la pulpe et le tissu péri apical. Responsables du clivage du collagène extracellulaire, elles agissent aussi au niveau:

- du remodelage tissulaire
- de la différenciation durant le développement
- de la modulation du comportement cellulaire
- de l'homéostasie
- des phénomènes pathologiques extracellulaires.

Elles ont toutes un point commun : un site catalytique verrouillé par une liaison zinc. Elles sont donc présentes sous forme de **pro-enzymes**.

La première phase de la carie dentaire se manifeste une déminéralisation causée par les acides microbiens. L'hydroxyapatite est solubilisée lorsque le pH est inférieur à 5.5, ce qui est contre balancé par le pouvoir tampon de la salive et du fluide dentinaire qui permet une réprécipitation des cristaux, ainsi que par l'apport de fluor. Si cette balance est perdue, la conséquence est un changement de structure collagénique de la dentine, entraînant des micros et nano porosités ainsi qu'une modification de la distribution des protéines non collagéniques.

La deuxième phase de destruction de la matrice collagénique dentinaire n'est pas causée par les enzymes bactériens, qui n'ont qu'une activité réduite en milieu acide, mais semble bien être due à l'activité des **MMP's** de l'hôte. Elles sont **produites par les odontoblastes lors de l'édification de la matrice dentinaire**, qu'elles régulent grâce aux inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (Tissue Inhibitors of MMP's : TIMMP's). Une fois la matrice terminée, elles restent présentes sous forme inactive. **La diminution du pH entraîne le clivage du prodomaine** (zinc dépendant) en les activant ; cependant leur fonctionnalité enzymatique requiert un retour au **pH neutre** où elle est maximale.

Les lésions carieuses commencent donc à se reminéraliser puis à se déminéraliser au gré d'un cycle de pH variant d'en deçà de 5 et remontant à 7: l'activité protéolytique peut donc se dérouler sur de longues périodes. Les MMP's salivaires contribuent à l'accélération du processus ; elles sont très présentes dans les caries dites à marche rapide comparativement à des caries à marche lente.

Ces MMP's peuvent également être acheminées par le flux dentinaire centripète, ce qui, dans les larges tubules des dents immatures, autorisent des caries invasives à marche rapide.

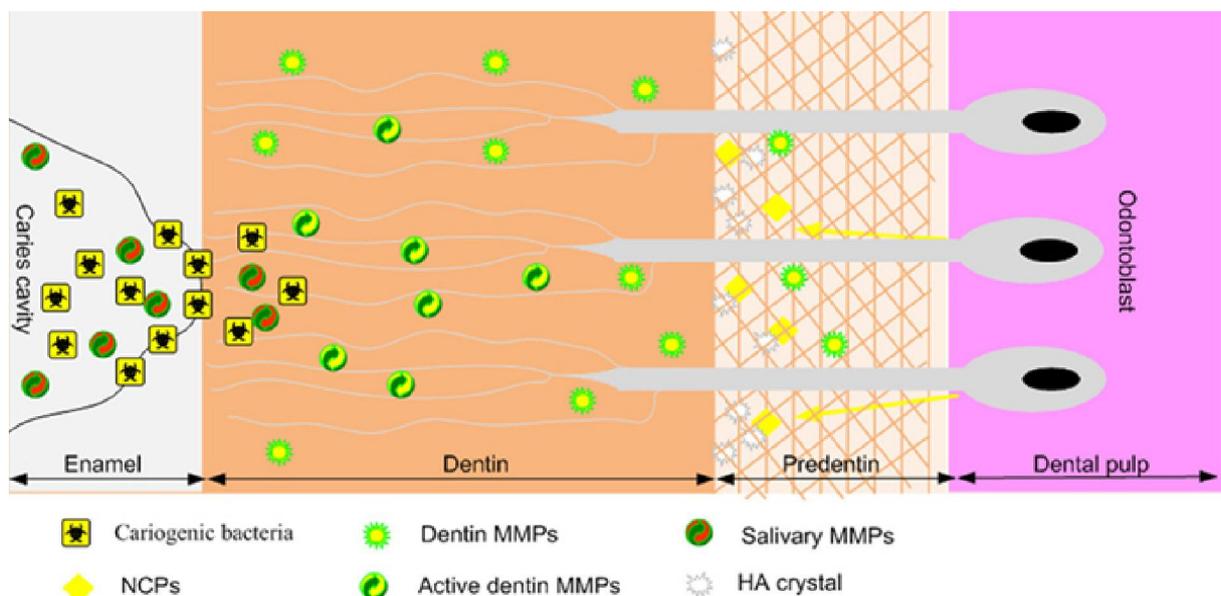


Figure 2 :

Représentation schématique de l'activité des MMP pendant le processus carieux dentinaire (C.CHAUSSAIN).

Les bactéries cariogènes présentes dans la cavité carieuse libèrent des acides, tels que l'acide lactique, qui réduisent le pH local. Cet environnement acide déminéralise la matrice dentinaire et induit l'activation des MMP hôtes provenant de la dentine ou de la salive (qui baigne la cavité). Une fois que le pH local est neutralisé par les systèmes tampons salivaires, les MMP activées dégradent la matrice dentinaire déminéralisée. (C.CHAUSSAIN 2013) [6]

L'activité des MMP's augmente graduellement de la zone de dentine saine à la zone de dentine molle dite infectée; une zone intermédiaire faiblement minéralisée, qui peut avoir perdu jusqu'à la moitié de sa charge minérale, est dite affectée: elle a le pouvoir de se reminéraliser.

Dans le protocole de l'adhésion, le mordantage acide est un préalable pour permettre à la résine de s'infiltrer dans la structure collagénique de la dentine pour former ce que l'on appelle communément la couche hybride; cependant l'environnement aqueux empêche le plus souvent une imprégnation complète des fibrilles du collagène rendant instable cette couche hybride. Les MMP's du fluide dentinaire activées (par inhibition des TIMMP's) par la nature acide des monomères adhésifs vont lyser ces fibrilles entraînant la dégradation de la couche hybride. Ce phénomène intervient avec tous les types d'adhésifs qu'ils soient etch and rinse ou automordantants.

L'activité des MMP's peut être régulée par des inhibiteurs endogènes, les Tissues Inhibitors of MMP's (TIMMP's), provenant de différentes cellules et par des inhibiteurs exogènes que sont différents agents thérapeutiques.

Les inhibiteurs chimiques locaux des MMP's sont principalement :

-les produits contenant des ions métalliques Calcium et Zinc bloquant le site catalytique des MMP's

-des chélateurs du Calcium et du Zinc.

L'application d'EDTA à 17% une minute (Thompson et al. 2012) inhibe leur activité.

L'application de chlorhexidine à 2% sur la dentine mordancée préalablement à l'application de l'adhésif permet d'assurer une stabilité de la couche hybride pour au moins 14 mois (Scaffa et al. 2012).

-le chlorure de benzalkonium

Dans une étude parue en 2015, S.OZCAN a évalué l'inhibition des protéases dentinaires in vitro : la chlorhexidine à 2% apparaît être un meilleur inhibiteur que le chlorure de benzalkonium (ce en application locale 20 secondes après etching à l'acide polyacrylique à 10% activant plus la catépsine K que l'acide phosphorique à 37%) [10]

D'autres inhibiteurs locaux d'origine naturelle ont été étudiés : les pro-anthocyanidines dérivées du thé vert ou encore des graines de raisin.

I.3L'inflammation pulpaire [2][3][11]

Les pathologies pulpaires trouvent leur origine dans trois types d'agression:

- bactériennes, lors du processus carieux ou des caries secondaires par infiltration bactérienne à l'interface dent/matériau

- physiques, iatrogènes par les vibrations des instruments rotatifs, l'élévation thermique par inadéquation du spray ou usure des fraises, l'aspiration.

Les instruments rotatifs à haute vitesse rotative provoquent un échauffement qui déplace les noyaux odontoblastiques. Mjör (2009) l'attribue à l'évaporation du fluide dentinaire et à l'augmentation de la pression intra pulpaire. Selon la norme ISO, un refroidissement par un spray de 50 ml/minute est nécessaire. La section des prolongements odontoblastiques par l'instrumentation rotative peut provoquer le relargage de cytokines par les odontoblastes. Les odontoblastes survivent si la coupe intervient assez loin du noyau (Goldberg 2009). Il est recommandé d'exercer une faible pression avec une technique de travail intermittente et d'éviter toute dessiccation de la dentine par la seringue à air ou l'aspiration. Quand aux techniques non rotatives, l'air abrasion ne génère pas d'élévation de température, la sono abrasion requiert un spray de 7.3ml/minute et le laser Er:Yag provoque moins d'élévation de température que les ruby CO2 et les lasers Nd:Yag. La chaleur des lampes à photopolymériser est également un facteur iatrogène si elle produit une élévation de la température intra pulpaire de 5°C. Pour les lampes haute puissance préconisées pour la photopolymérisation des matériaux dits « Bulk », avec une irradiance supérieure à 1000 mW/cm², on a une élévation de température supérieure à 5.5° (Etudes in Vitro)

-chimiques, par diffusion des composants des matériaux dans la dentine. Elle est constituée d'un nombre important de tubules et a, selon la loi de Poiseuille, une perméabilité inversement proportionnelle à son épaisseur résiduelle et fonction du diamètre des tubules, qui diminue en cas d'irritation chronique par apposition minérale (dentine sclérotique). L'épaisseur résiduelle de dentine doit être supérieure à 0.5 mm pour limiter le relargage de substances au niveau de la pulpe.

On distingue en clinique deux stades : celui de la pulpite réversible et celui de la pulpite irréversible. Le diagnostic est basé sur les informations obtenues lors de l'entretien avec le patient, ce qui est plus difficile en odontologie pédiatrique, et sur les résultats des tests cliniques effectués, essentiellement thermiques. Mais il n'y pas toujours de correspondance précise entre ce diagnostic et l'état inflammatoire du parenchyme pulpaire (Fadavi Anderson 1996).

Dans le stade de pulpite réversible:

La dent est le plus souvent asymptomatique. Dans les cas plus avancés, des douleurs provoquées, brèves, de faible amplitude sont observées au contact d'un agent irritant (froid le plus souvent, sucre, acide). *Le processus inflammatoire est souvent réversible si l'agent causal est déjoué par la mise en place d'une barrière protectrice efficace constituée par la restauration.* Au niveau histologique, on observe un infiltrat inflammatoire et une vasodilatation au niveau de la zone lésée.

Dans le stade la pulpite irréversible:

La dent est spontanément symptomatique, avec des douleurs spontanées rémanentes d'intensité élevée et irradiantes, la plupart du temps résistantes aux antalgiques. Dans les stades les plus élevés, une desmodontite peut être associée rendant la dent sensible à la percussion. La pulpite irréversible est caractérisée histologiquement par des zones limitées de nécrose et une vasodilatation étendue au parenchyme pulpaire.

Face à l'inflammation, les odontoblastes sont les premières cellules immunocompétentes déclenchant une réponse inflammatoire. Si les produits métaboliques bactériens arrivent à franchir la barrière odontoblastique, les interactions bactéries-cellules augmentent et exacerbent les réactions inflammatoires.

Si le processus inflammatoire est relativement bien connu au niveau histologique, les tests cliniques à disposition, souvent ne permettent pas de connaître avec précision le degré d'inflammation de la pulpe : c'est la difficulté principale dans le pronostic et le choix de la thérapeutique engagée.

Les réactions pulpaires aux matériaux sont fonction :

- des propriétés du matériau (sa toxicité initiale ou évolutive, sa diffusion en milieu aqueux)
- de la situation de la cavité (volume, profondeur, et la quantité et qualité de la dentine résiduelle)
- du capital de guérison de la pulpe (âge, fonctionnalité du système immunitaire, préexistence étendue, qualité et chronologie de restauration)

Cependant la progression de ces connaissances a permis d'améliorer et de conforter la dentisterie minimalement invasive et l'excavation partielle, en particulier des lésions profondes (ICDAS 5 et 6).

Partie II Consensus international concernant l'excavation partielle : les nouvelles recommandations de l'IADR 2016 [12][13][14][15]

Traditionnellement la carie était considérée comme une maladie causée par les bactéries impliquant le retrait de la totalité du tissu contaminé par les produits bactériens (dentine infectée) et du tissu déminéralisé (dentine affectée): l'excavation complète.

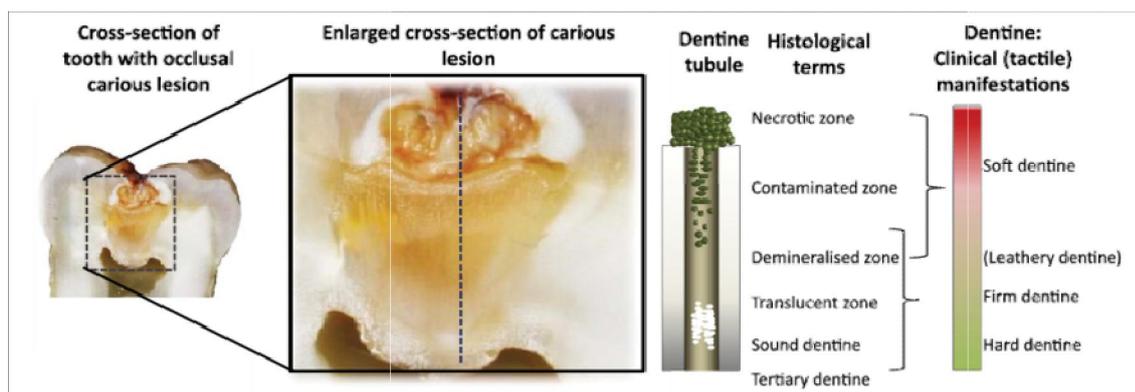


Figure 3 : Représentation diagramme de la lésion carieuse (d'après Ogawa et al. 1983).

La partie de dentine affectée est conservable. Faiblement déminéralisée, elle constitue une trame collagénique, siège de remaniements, sous réserve qu'elle soit protégée par un scellement barrière bactérienne. Ce scellement permet le rétablissement de l'homéostasie, indispensable à la guérison et à la résolution des mécanismes micro inflammatoires sub-cliniques mettant en jeu le potentiel cicatriciel de la pulpe.

Cependant la carie est un déséquilibre écologique se produisant au niveau du biofilm ; et de la résistance de l'hôte)

Par action acido- génique, ou acido- résistante, ce déséquilibre :

- est augmenté par la fréquence de prises de carbohydrates (sucres fermentescibles)
 - est diminué par l'hygiène orale qui inactive mécaniquement et/ou chimiquement le biofilm par les principes actifs agissant sur la composition, la maturation ou l'activité du biofilm. Il s'agit principalement des fluorures qui interfèrent avec le métabolisme des bactéries et diminuent l'adhérence du biofilm à l'hydroxyapatite. Les fluorures s'accumulent dans le biofilm sous forme d'hydrogène fluoré. En présence d'un fluide intra cellulaire plus alcalin, il se dissocie en ions H^+ et F^- ; les ions fluorures F^- , par inhibition des enzymes bactériennes, diminuent la production d'acide bactérien, diminuent la solubilité des tissus durs de la dent et permettent une reminéralisation.

Le traitement de la maladie carieuse doit agir sur ces deux premiers axes de déséquilibre, et le risque carieux individuel doit être évalué. La restriction de la prise de sucres a démontré la réduction de la viabilité et de la cariogénicité bactérienne.

Si dans le passé les praticiens n'avaient à leur disposition que des matériaux restaurant par macro rétention (si l'on excepte les ciments de scellements), nous bénéficions aujourd'hui de matériaux qui adhèrent à la structure dentaire chimiquement ou par micro rétention.

Le but de la technique d'éviction carieuse est donc de placer une restauration capable de développer une surface suffisamment large pour permettre une fermeture des tubulis dentinaires. (Schwendicke 2016)

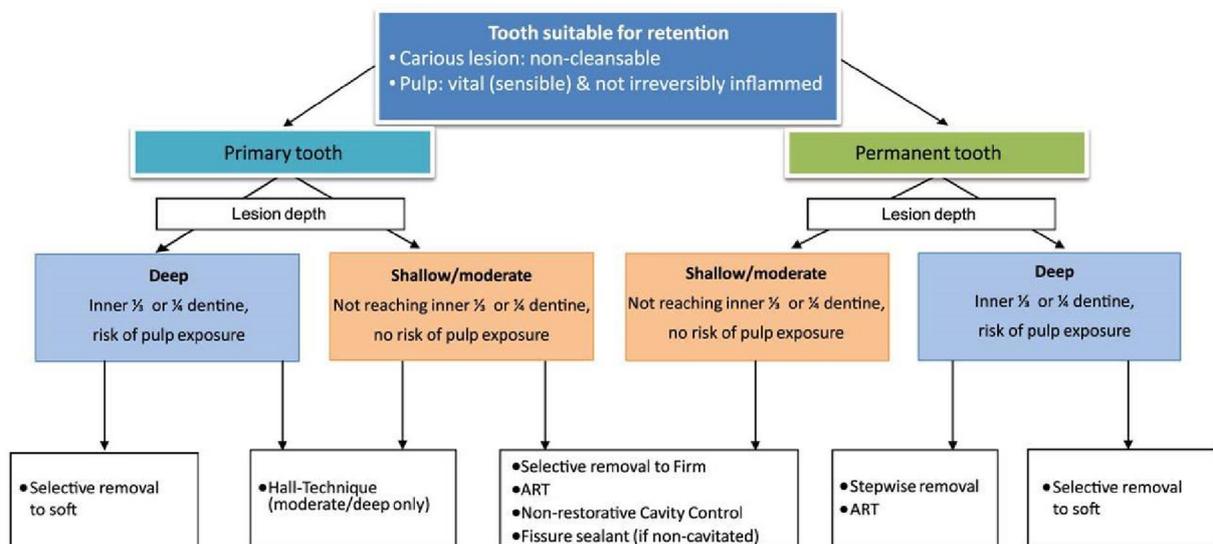


Figure 4 : Arbre décisionnel de traitement des dents atteintes de lésions inaccessible à l'hygiène orale sur des dents vitales ou atteinte de pulpite réversible (F. Schwendicke et al, 2016)

Si la lésion dépasse le tiers ou le quart de la dentine:

L'excavation est partielle et consiste à retirer la dentine nécrotique, la dentine molle est conservée en regard de la pulpe, tandis qu'en périphérie on conserve l'émail et la dentine durs

pour assurer un scellement de la cavité et permettre une restauration de longue durée. Cette technique permet de réduire de 70% le risque d'exposition de la pulpe.

Le **Stepwise** consiste en une excavation en deux temps : le premier temps consiste en l'excavation partielle, le placement d'une restauration provisoire pendant 6 à 12 mois, puis un second temps consistant en une excavation jusqu'à la dentine ferme. Ce second temps augmente le risque d'exposition pulpaire.

L'A.R.T Atraumatic Restorative Treatment consiste en une excavation uniquement manuelle des tissus: retrait de l'émail à l'aide de ciseau à émail et éviction de la dentine infectée à l'aide d'excavateurs manuels.

La **technique de Hall** consiste en la mise en place de coiffes pédodontiques sans préparation.

Les nombreuses études cliniques sur l'excavation partielle, avec plus de 2800 dents suivies sur une période médiane de 16 mois, révèle un taux d'échec de seulement 4% comparé à un taux d'échec de 5,6% pour des dents traitées conventionnellement par excavation complète.

La dentine affectée et la dentine infectée ont une résistance mécanique moindre. Le caractère poreux, les oblitérations tubulaires de la dentine affectée et sa forte teneur en eau entravent la pénétration du collagène exposé par les primers/adhésifs, conduisant à une couche hybride incomplète et instable. Cela doit être pris en compte dans le choix du ou des matériaux de restauration et pose la question de l'emploi des matériaux dit de coiffage indirect destinés à protéger la pulpe.

Partie III Matériaux

[16][17]

Partant de ces avancées des connaissances sur les possibilités de régénération pulpaire et de reminéralisation dentinaire, le concept et la proposition de nouveaux matériaux aux présumées propriétés bioactives voient le jour, excellent argument marketing et incontestablement très tendance.

Selon Cao et Hench en 1996, c'est un "matériau capable d'obtenir une réponse biologique spécifique à l'interface du matériau et qui permet un collage entre les tissus et le matériau".

Plus récemment Jefferies définit les matériaux bioactifs capables de "former une couche de surface de matériau comparable à l'apatite en présence de salive (ou de substitut de salive)".

John Comisi en 2016 les qualifie plutôt de "réservoir restauratif" (slow delivering device) : « la formation d'une couche hybride stable est illusoire dans l'environnement aqueux dentinaire en raison de l'hydrolyse par les MMPs. Ces matériaux réservoirs doivent être hydrophiles, ou du moins doivent maintenir leur intégrité structurelle en milieu aqueux, et relarguer des ions selon les besoins thérapeutiques à l'interface de la « plaie » dentinaire sans formation de couche hybride.

Ruby (2000) parle de la nécessité d'une barrière bactériomimétique, par un matériau antibactérien capable de soutenir l'organe pulpo-dentinaire dans sa cicatrisation physiologique, afin d'oblitérer les tubulis dentinaires de façon plus ou moins imperméable, en mesure de mieux résister aux futures agressions et de préserver les fonctions vitales de la pulpe

III.1 Les agents facilitant la reminéralisation dentaire par les biomatériaux [18] [19]

La catalyse de la reminéralisation dentinaire est possible pour des matériaux qui sont capables :

- de libérer des ions (calcium, phosphate ou silicate?) d'une certaine manière (biodisponibilité)
- de *se lier ou stimuler* le collagène en agissant comme agent de séquestration et de modélisation du calcium et du phosphate (bioactivité), ainsi que de permettre la nucléation nécessaire à la cristallisation de l'apatite
- de protéger le collagène de la dégradation, tout en procurant un pH adéquat permettant l'inhibition des enzymes collagénolytiques, pour favoriser la nouvelle formation minérale

a) La dissolution ionique :

Le *calcium* et le *phosphate* sont les principaux composants de l'apatite biologique. La formule stœchiométrique de l'hydroxyapatite est $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Mais l'apatite biologique est déficiente en calcium et contient beaucoup de carbonate. L'apatite carbonée est un précurseur de l'hydroxyapatite. La nucléation et la croissance de ces cristaux se produit dans un environnement biologique riche en ions. Ces ions influencent conjointement la cinétique et la thermodynamique de la cristallisation, permettant la stabilisation du processus. La substitution ionique (cationique ou anionique) confère ainsi aux apatites de nouvelles propriétés mécaniques (taille des cristaux), biologiques (pouvoir antibactérien) et physico chimiques (résistance à l'environnement acide).

La dentine (comme le tissu osseux) contient en plus grande concentration des *carbonates* et des ions magnésium. Ceux-ci lui confèrent une structure cristalline plus soluble et, due à la taille des cristaux, un degré de cristallinité plus bas que l'émail, qui, lui, est caractérisé par une faible concentration de carbonates et de magnésium.

Les ions *Magnésium*, *Strontium* et *Zinc* agissent comme des inhibiteurs de la croissance cristalline facilitant la *stabilisation des phosphates de calcium amorphes* pour permettre la *reminéralisation* intrafibrillaire du collagène.

Mg^{2+} , Sr^{2+} et Zn^{2+} ont été identifiés comme des inhibiteurs de l'activité ostéoclastique et des inducteurs de la néoformation osseuse par leur rôle régulateur de la différenciation des ostéoblastes (Hoppe et al 2011 ; Ma et Al 2013).

Le strontium et le fluor par leur combinaison dans les verres ionomères améliorent le potentiel *antibactérien*

Le fluor forme sur l'émail de la fluoro apatite, plus résistante aux acides. En réduisant l'énergie de surface de l'émail, il diminue l'adhérence du biofilm à la surface dentaire. Au sein du biofilm il se combine en fluorure d'hydrogène ; la salive alcaline le dissocie en ions hydrogènes et en ions fluorures. Les ions fluorures induisent l'inhibition des enzymes bactériennes, modérant la production d'acide bactérien.

b) Les agents de la modélisation, de la stabilisation et de la nucléation

Ils sont essentiellement représentés par les phosphopeptides contenus dans les liquides biologiques évitant la précipitation des ions.

On retrouve beaucoup de protéines et d'ions localisés sur le site de formation de l'apatite ; la nucléation et la croissance cristalline sont régulées simultanément par ces éléments. Les protéines acides non collagéniques inhibent la nucléation dans la phase amorphe de stabilisation tout comme leurs analogues, l'acide polyacrylique et l'acide poly aspartique. **L'acide polyacrylique** est un agent stabilisateur et mobilisateur de biomolécules facilitantes de la reminéralisation.

Les phosphopeptides **de caséine** (CPP) présents dans le lait et combinés au fluor, principe actif de GC MI Paste plus et GC Tooth Mousse (laboratoires GC), libèrent des ions calcium, phosphates et fluors (Cochrane et al 2010). Ils forment avec le phosphate et le calcium amorphe des agrégats, fournissant ainsi une réserve de calcium et de phosphate et maintenant la supersaturation de la salive et son pouvoir tampon. Ils présentent aussi une préférence de liaison pour certaines faces des cristaux d'hydroxyapatite permettant un changement d'orientation des cristaux pour permettre leur croissance.

c) Les agents protecteurs du collagène : les inhibiteurs des MMP's (cf. chapitre I.2)

Plusieurs études ont montré l'inhibition des MMP's par les métaux, les sels de métaux et particulièrement le Zinc présent dans les matériaux dentaires : le zinc, en se liant au prodomaine catalytique des MMP's, inhibe leur activité collagénolytique.

III.2 Revue des Bases et Liners **[20][21][22][23][24]**

Ces matériaux sont regroupés sous le nom de « matériaux de coiffage indirect »:

- les liners sont définis comme une fine couche destinée à sceller la dentine et à protéger la pulpe des agressions bactériennes et des irritants des procédures restauratrices.
- les bases étaient plutôt définies comme une couche moins fine destinée à isoler et à protéger la pulpe de l'agression thermique et chimique.

Parmi ces matériaux, quels sont ceux qui répondent au cahier des charges suivant ?

- scellement des tubulis dentinaires
- hydrophilie
- activité antibactérienne non cytotoxique
- réservoir autorisant une diffusion ionique permettant la reminéralisation

L'hydroxyde de calcium:

C'est un irritant pulpaire et un antibactérien puissant à pH 12 (pH 12-13 pour la forme suspension et 10-11 pour les ciments). Cette alcalinité persiste après la prise avec relargage d'ions hydroxyl dans le fluide dentinaire. Il stimule les facteurs de croissance et la différenciation cellulaire pour la formation d'un pont dentinaire, ceci de façon moins importante lorsqu'il est contenu dans une résine. Malheureusement il est très soluble en milieu aqueux et présente une faible résistance mécanique.

Les ciments à l'oxyde zinc :

Le Zinc est un micro élément essentiel, présent dans les centres actifs de plus de 300 enzymes impliqués dans le métabolisme des tissus minéralisés. Le Zinc augmente l'activité enzymatique et la synthèse d'ADN et a une activité antibactérienne selon le même mécanisme que les ions cuivre.

En présence de zinc, il a été démontré une augmentation de l'enzyme phosphatase alcaline, marqueur de la migration et de la *différenciation des DPSC's* (à l'identique pour les ostéoblastes).

La substitution du Zinc dans l'apatite, même en petite quantité, active la croissance et la différenciation cellulaire et inhibe la croissance bactérienne et fongique (E. coli, Streptocoque Aureus, Candida Albicans, streptocoque mutans, Aggregabacter actinomycetemcomitans, fusobacterium nucleatum). [19]

L'oxyde de zinc Eugénol ZOE:

L'eugénol est **cytotoxique** et relargué lors du mélange par hydrolyse. La nature **hydrophobe** de l'eugénol dans la dentine humide permet d'obtenir un gradient de concentration qui limite sa diffusion à la dentine adjacente pour exercer un pouvoir **anti bactérien**. Cependant au contact de la pulpe, il entraîne la mort cellulaire. Le ZOE a un pouvoir sédatif en bloquant la transmission nerveuse. C'est un excellent isolant thermique. Certains produits contiennent du polyméthacrylate pour augmenter leur résistance à la compression. L'eugénol peptisant le polyméthacrylate, c'est un **inhibiteur de la polymérisation du méthacrylate de méthyle** : il est donc recommandé d'éviter de l'utiliser comme base sous les résines ou les composites. Une étude de K. Travassos Pinto en 2014 établit un délai d'attente de 7 jours pour pouvoir envisager un collage avec un système adhésif etch and rinse après pose d'un eugénolate de zinc et un délai d'attente de 45 jours avec un système adhésif auto-mordant. [25]

Les ciments polycarboxylate :

Développé dans les années 60, il résulte du mélange de l'oxyde de zinc et de l'acide polyacrylique dont les larges molécules ne peuvent diffuser dans les tubulis dentinaires. Précurseur des verres ionomères, l'adhésion est réalisée par des interactions ioniques des groupes carboxyl chargés négativement et du calcium, chargé positivement, des surfaces amélares et dentinaires. Lors de la prise, le pH est de 1,7 mais il augmente rapidement. Il y a très peu de mouvement de fluide dentinaire. Additionné de nitrate de potassium, une étude clinique de Hodosh et al en 2003 a montré sa capacité biocompatible à préserver la vitalité pulpaire sous une épaisseur résiduelle de 1mm de dentine (47 patients adultes). Néanmoins sa

manipulation difficile en raison de sa haute viscosité et son temps de travail très court n'a pas favorisé son usage.

Les ciments verres ionomères :

Sont obtenus par réaction de l'acide polyacrylique sur des particules de verre de silicate de calcium et d'aluminium allié à du fluorure de calcium ; cette attaque acide libère des ions calcium, aluminium, sodium et fluor. Les verres ionomères adhèrent au tissu dentaire par des liaisons hydrogènes entre les groupes carboxyl de l'acide polyacrylique et le calcium de la structure dentaire.

Le mordantage préalable de la dentine à l'acide polyacrylique permet de majorer par microrétention l'adhésion à la dent. A la fin du mélange, soit au début du temps de travail, la surface du mélange doit rester brillante indiquant qu'une portion de polyacide non réagi est disponible pour l'adhésion.

Les verres ionomères ont un coefficient d'expansion thermique similaire à celui de la dentine, ce qui limite les phénomènes de micro fuites.

Leur concentration en fluor est d'environ 5ppm. La libération de fluor est maximum à la prise mais décline au cours du temps. Pour Schmaltz, dans les cavités profondes il n'y a pas de formation de pont dentinaire ; selon lui, il y aurait inhibition de la biominéralisation. [11]

Dans cette classification restent :

les ciments au trisilicate de calcium représentés par le MTA la Biodentine, et l'utilisation conjointe des vernis et du ciment oxyphosphate de zinc additionné de cuivre, que nous aborderons séparément et plus précisément.

L'objectif est de les comparer dans leur indication commune de coiffage indirect : le produit ready 2 protect et le ciment au trisilicate de calcium représenté ici par la Biodentine.

III.3 Les Ciments silicate de tri calcium : MTA (Mineral Trioxide Aggregates), Biodentine [26] [27]

Ces ciments ont été développés dans le but d'apporter un matériau biocompatible avec la pulpe, suffisamment stable mécaniquement et induisant une bio reminéralisation.

Ils libèrent de l'hydroxyde de calcium durant et après la prise. L'environnement riche en calcium qu'ils génèrent, stimule par l'intermédiaire de marqueurs (Alcaline Phosphatases, dentin sialoprotein, facteur de croissance TGF Béta1) la migration et la différenciation des DPSC's en Odontoblast-Like qui synthétisent de l'orthodentine. (Goldberg 2009)

Grâce à leur qualité mécanique ils sont une alternative supérieure à l'hydroxyde de calcium.

La Biodentine est plus simple dans sa manipulation que le MTA. Le MTA donne lieu à des discolorations en raison de l'opacifiant qu'il contient (oxyde métallique) alors que la Biodentine est opacifiée grâce au zirconium, ce qui rend son usage plus aisé sur les dents antérieurs.

Par contre, l'inconvénient de ces ciments est leur temps de prise relativement long (45 minutes pour la Biodentine et 1260 minutes (21h) pour le MTA) (Test Iso9917-01 ; 2007).

Koubi et Al en 2011 ont publié une étude clinique sur cinq ans validant l'usage de la Biodentine comme une obturation provisoire entre 3 et 6 mois, puis dans un deuxième temps comme substitut dentinaire biocompatible lors de la réalisation définitive sous un composite postérieur (Z100). [28]

En utilisation antérieure en un seul temps, Koubi recommande que le mordantage acide soit réalisé préalablement à la pose, afin d'éviter la dissolution par la phase aqueuse (rinçage) de la Biodentine, qui doit être recouverte ensuite d'une couche de primer puis de 5 couches d'adhésif. [29]

III.4 Les Ciments ZOP Zinc Oxyphosphate

Le premier ciment oxy-phosphate de zinc a été découvert par Ostermaier en 1879, puis produit industriellement par le chimiste Otto Hoffmann en 1892, depuis, en continue amélioration et décliné en nombreuses variantes ils sont aujourd'hui encore produit par la manufacture Hoffmann de Berlin. Par leur exceptionnelle longévité, les ciments ZOP représentent le seul matériel à ce jour, capable de jouir d'une renommée inconditionnelle et de figurer dans l'arsenal thérapeutique des dentistes aux 4 coins du globe.

Particulièrement appréciés cliniquement, malgré certaines limites quant aux propriétés et performances physiques, les ZOP ont été souvent employés comme produit de référence dans les études cytotoxiques comparatives.

III.4.1 Le Copperionement « Ready2Protect » (Laboratoire Hoffmann's)

[30] [31]

Il propose l'utilisation combinée :

- d'un vernis mélangé à de l'oxyde de zinc additionné de sel de cuivre
- d'une base de ciment oxyphosphate de zinc au cuivre, obtenu par mélange d'acide orthophosphorique et d'oxyde de zinc additionné de thiocyanate de cuivre (ou rhodanite).

Le vernis est un mélange de résine Copal d'origine naturelle (30%) et d'éthanol (70 %) présentant une couleur ambrée. Le copal est une résine naturelle semi fossilisée issue d'un conifère *Agathis Australis*

La poudre contient de l'oxyde de zinc, de l'oxyde magnésium, de l'hydroxyde et oxyde de fer, du sel de cuivre (sous forme de rhodanite ou thiocyanate de cuivre), du fluorure de calcium et des feldspaths. Elle est contenue dans des sachets en uni dose de 1g, hermétiques car le gaz carbonique atmosphérique peut transformer l'oxyde de zinc en carbonate de zinc qui produit alors un dégagement gazeux empêchant une prise homogène et compromettre les propriétés mécaniques du ciment.

Le liquide Ready2protect contient de l'acide orthophosphorique, de l'hydroxyde d'aluminium, de l'oxyde zinc et de l'eau.

Le « Cu-Seal » est réalisé par le mélange de 2-3 gouttes de vernis Copal et d'une petite quantité de poudre

III.4.2 Mode d'emploi/Protocole opératoire du Coperrion Ready2protect

[30] [31] [32] [24]

La dent doit être asymptomatique ou être en stade de pulpite réversible.

Il est préférable de ne pas pratiquer d'anesthésie d'emblée afin d'évaluer la vitalité pulpaire durant l'excavation de la dentine ramollie, réalisée à l'aide d'un excavateur ou d'une fraise tungstène type excavabur de gros diamètre à vitesse réduite. Il faut éviter de déshydrater la lésion par l'air du moteur ou de l'aspiration.

Pour les lésions modérées, par principe on laissera le moins de dentine affectée possible. Mais l'éviction de la dentine des bords cavitaires est soigneuse pour majorer la surface de scellement de la restauration. Pour les lésions profondes on évitera autant que nécessaire, en suivant les indications du patient non anesthésié, les zones à proximité de la pulpe (dentine molle, mouillée, déminéralisée ou réactionnelle) pour éviter l'effraction pulpaire iatrogène et conserver la dent vivante.

La dent est isolée pour éviter l'humidité lors de la prise du ciment (coton salivaire, double aspiration, digue si possible)

La cavité est toiletée à l'aide de pellets (petites boulettes de coton), avec éventuellement du Tubulicid Bleu (EDTA, Chlorure de benzalkonium, Cocoamphodiacétate 38%) qui est une solution tamponnée à pH 7,3 qui permet d'**éliminer la boue dentinaire** sans activation des MMP's. [30] [6] [10]

Application du vernis, le « Cu-seal » :

Il faut mélanger rapidement 2 à 3 gouttes de **verniss copal** avec une petite quantité de ciment au cuivre à l'aide d'une micro-brush ou d'un pinceau, l'appliquer sur la dentine comme un liner en séchant délicatement la cavité pendant 30 secondes entre chaque application. On répète l'opération jusqu'à l'obtention d'un film de surface brillant qui indique la saturation de la dentine. En général 2 ou 3 applications suffisent, cela dépend de la porosité de la dentine. Lorsque la carie résiduelle est importante, 5 applications sont nécessaires.

Le vernis contient également de l'éthanol. Cet alcool a été proposé comme solution au problème d'imprégnation des fibrilles de collagène pour la stabilité de la couche hybride. L'éthanol wet-bonding est un principe qui repose sur le remplacement de l'eau inter et intra fibrillaire pour créer une matrice de collagène déminéralisée avec une suspension éthanol favorisant l'infiltration des fibrilles par les monomères hydrophobes. La meilleure diffusion de la résine encapsule aussi les MMPs et les cathepsines, empêchant leur activité. [33]

Spatulation du ciment :

Sur une plaque en verre, côté lisse, éventuellement refroidie au dessus du point de rosée (G.Burdairon) car l'eau accélère la prise. Le liquide est contenu dans un tube doseur pour éviter l'évaporation de l'eau car elle entrainerait la dissociation ionique de l'acide compromettant la formation du réseau cristallin (d'hydrates d'orthophosphate).

La dose de 1g est divisé en une moitié et deux quarts : les deux premiers quarts sont spatulés successivement avec un temps de travail de 30 secondes, la moitié restante est incorporée rapidement en écrasant bien la poudre sur la plaque de verre pour obtenir un mélange homogène de consistance mastic épais.

La structure du ciment est dite de **matrice à cœur**, constituée d'un réseau cristallin d'hydrates d'orthophosphates, le cœur étant constitué par les particules d'oxyde de zinc ayant incomplètement réagi (et les particules d'oxyde de cuivre) emprisonnées dans les mailles de l'édifice. L'oxyde de fer est un ralentisseur neutralisant partiellement l'acide orthophosphorique. [24]

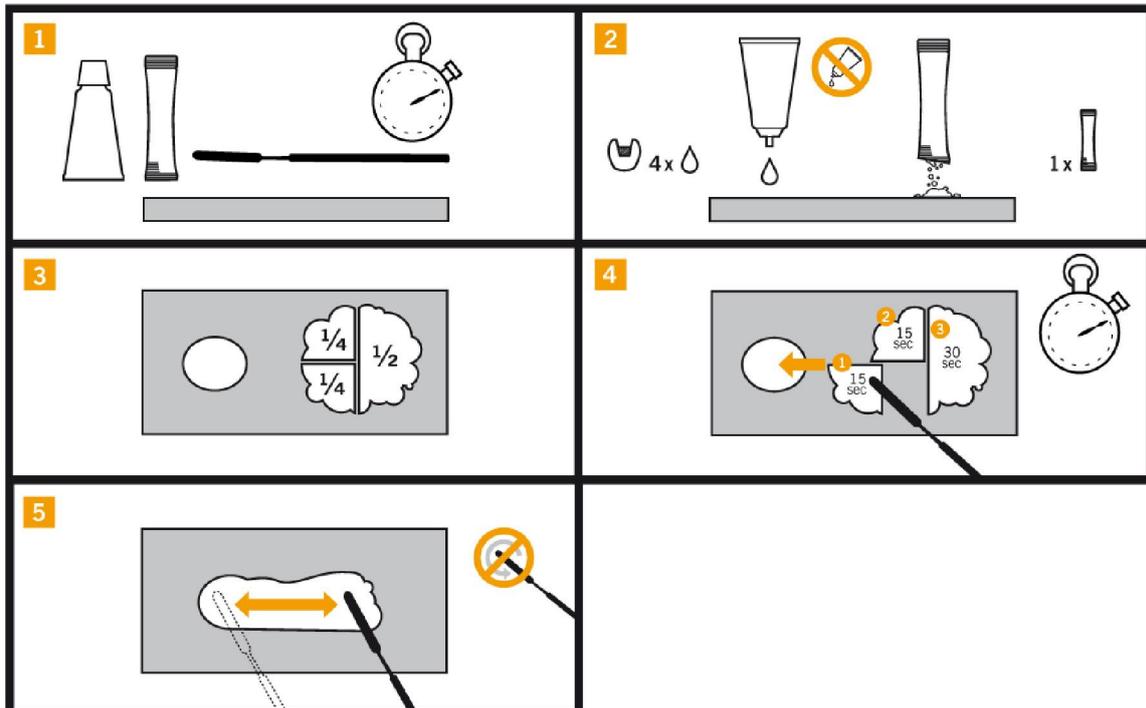


Figure 5 : Illustration de la préparation du COPPERIONCEMENT

Trois minutes après le début du mélange, le pH est de l'ordre de 3,5.

Le premier rôle du Cu-Seal est de protéger l'organe dentino-pulpaire de cette acidité de prise. Celle-ci est également bactéricide au niveau de la jonction amélo-dentinaire zone de prolifération bactérienne. Cependant le pH augmente rapidement pour atteindre 5,9 au bout d'une heure et se stabilise à 6,6 au-delà de 24h.

Le ciment de consistance mastic est inséré rapidement dans la cavité à l'aide d'une spatule de bouche, foulé éventuellement à l'aide d'un brunissoir boule ou d'un rouleau de coton enduit de vaseline.

Le temps de prise est de 3 à 5 minutes à l'abri de la salive, à contrôler avec le produit résiduel, car une hydratation prématurée avant la fin de la prise diminue les propriétés mécaniques du ciment.

Les excès sont retirés à l'aide fraises à finir ou d'une pointe cône silicone (brownie).

On peut ensuite procéder à la restauration (composite, verre ionomère ou amalgame) en retaillant dans la masse sur 1 à 2mm. Dans le cas d'une restauration composite, l'adhésion à l'émail n'est pas influencée par le ciment. L'air abrasion à l'oxyde d'alumine permet d'améliorer les performances du collage en augmentant l'énergie de surface et d'éliminer les restes de vernis copal.

Après mordantage de l'émail et du ciment, 2 couches d'un adhésif de 5^{ème} génération Prime and bond NT sont appliquées, séchées avant d'évacuer le solvant avant polymérisation.

La restauration composite est finalisée en un ou deux apports de résine composite, évitant les procédures de stratification.

On obtient ainsi une vraie obturation mimétique structurellement capable de compenser les contraintes du retrait de polymérisation et d'absorber les forces de mastication.

La restauration définitive peut également être différée si le patient n'est pas coopérant ou si le pronostic est douteux (diagnostic difficile de la réversibilité de l'inflammation pulpaire).

III.4.3 Indications du Copperioncement Ready2Protect et Intérêt en Odontologie Pédiatrique

[30] [31] [32]

- *Traitement à minima des caries MID (Minimum Intervention Dentistry)*
- *Traitement intermédiaire ITR (Interim Therapeutic Restauration)*
- *Remplacement de gros déficits dentinaires des dents temporaires et permanentes*
- *Soins d'urgence des patients peu motivés ou peu coopérants*
- *Soins chez les patients réfractaires enfants, adultes et handicapés*
- *Fond de cavité sous amalgames, composites ou CVI (coiffage indirect)*
- *Technique de Hall et scellement des coiffes acier préformées*
- *Tunnellisation des lésions carieuses inaccessibles (système d'application par injection, compules centrix ou seringue à élastomères jetable)*
- *contre indication à l'anesthésie locale*
- *contre indication aux traitements endodontiques, temporisation ou endodontie différée*

Mais aussi :

- *Préservation des tissus dentaires sur dents très délabrées (patients âgés présentant des caries du collet ou des caries proximales agressives)*
- *Préservation des tissus dentaires sur dents très délabrées (patients âgés présentant des caries du collet ou des caries proximales agressives)*
- *Scellement de tous types de restauration dento ou implanto prothétique à base de métaux précieux ou non précieux, céramocéramique et zircone*

Le champ des indications en Odontologie Pédiatrique est assez large (*indications en italique*), permettant un protocole sans anesthésie qui est l'acte perçu comme le plus douloureux par l'enfant.

III.4.4 Rôle du cuivre, biodisponibilité, minéralisation et Ready2protect

Le cuivre est utilisé depuis l'antiquité pour ses vertus **fongicides et antivirales**, et ses propriétés **antibactériennes** pour la stérilisation de l'eau et des blessures. Hippocrate l'utilisait dans le soin des maladies pulmonaires à Kos. De nos jours, le cuivre 8 quinolinolate est utilisé dans les hôpitaux pour lutter contre les infections nosocomiales dues aux champignons tels que l'aspergillus. [31]

Le cuivre est un élément biologique indispensable et impliqué dans de nombreux processus métaboliques. C'est un micronutriment essentiel à presque tous les micro-organismes. Il participe au fonctionnement des mitochondries.

Mais surtout le cuivre **stimule l'angiogenèse**, propriété biologique fondamentale pour la régénération de la dentine et de la pulpe. [34] [35]

Le mécanisme antibactérien n'est pas totalement établi ; l'ion cuivre est capable de former des liaisons fortes avec les groupes thiols, imidazoles, amines et carboxyliques des protéines bactériennes. Ces liaisons seraient à l'origine de changements structurels et d'une augmentation de la perméabilité des microorganismes bactériens, provoquant une dysfonction membranaire et la mort cellulaire. De plus les ions cuivre sont capables de dénaturer l'ADN et l'ARN bactérien, avec pour conséquence une inhibition de la croissance bactérienne et/ou la mort des microorganismes. [19]

Tout comme l'ion Zinc, également antibactérien, il est capable de se substituer au calcium dans les cristaux d'apatite.

Huang et Al (2015) ont montré dans une étude in vitro les effets favorables sur les ostéoblastes (migration et différenciation) et l'efficacité antibactérienne d'un revêtement co substitué d'hydroxyapatite cuivre /zinc sur du titane, ouvrant des perspectives de prévention des infections des dispositifs médicaux implantés. D'après cette étude, il semble bien qu'il y ait une action synergique du cuivre et du zinc. [19]

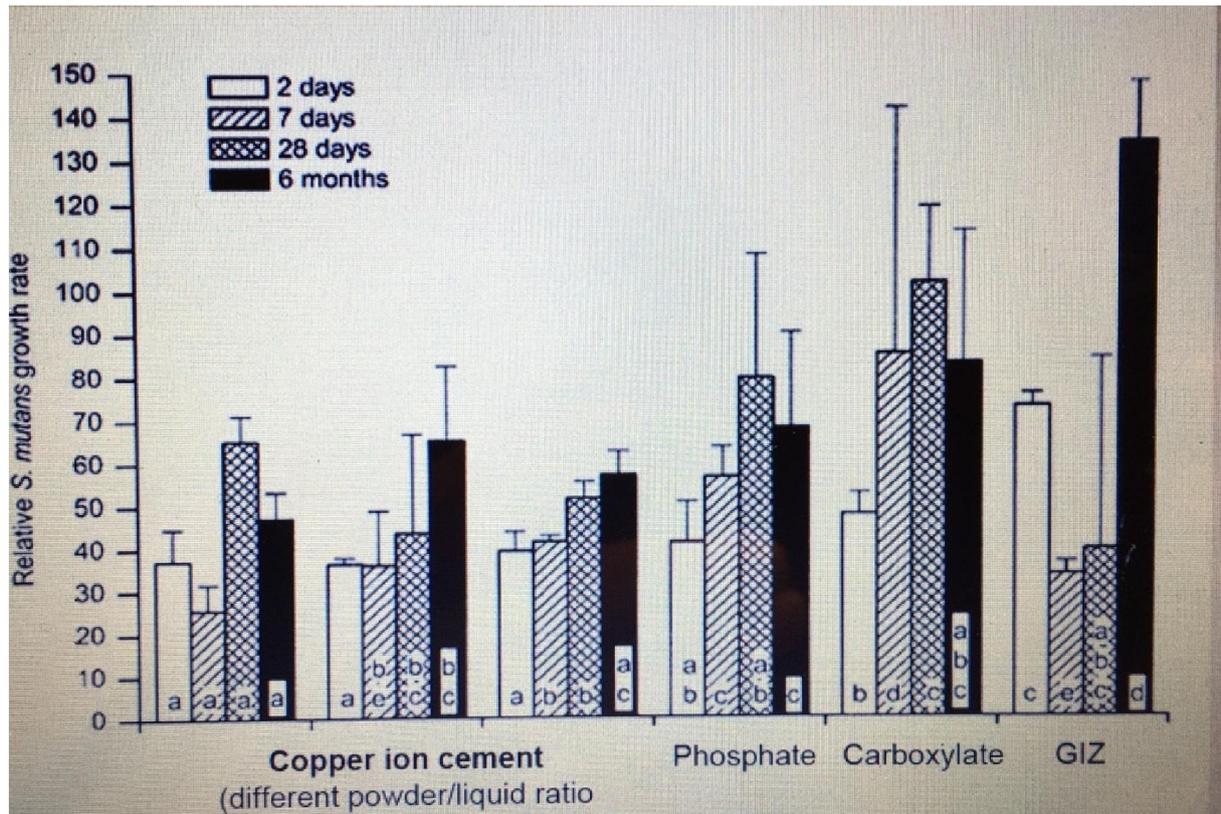


Figure 6: Graphique montrant l'activité antibactérienne (taux de croissance de streptocoque mutans) du Copperioncement® face au Ciment verre ionomère pendant 2, 7, 28 jours et 6 mois. Etude in vitro (J.Foley 2003) [36]

En 2003, J. Foley a réalisé une étude in vivo sur une période de 6 mois en comparant le Black Copper cement (7% d'oxyde de cuivre) utilisé comme liner et un verre ionomère sur 45 paires de molaires lactéales : le ciment au cuivre a montré un diminution de streptocoque mutans et lactobacillus au bout d'un mois par rapport à l'absence de traitement, et une réduction significative du taux de streptocoque mutans par rapport au verre ionomère. [37]

Une étude in vitro réalisée en 2015 (C. Sabatini et Al) a testé l'incorporation de nanoparticules de cuivre dans de l'acide polyacrylique, démontrant une réduction de 99,9% de la viabilité de streptocoque mutans. [39]

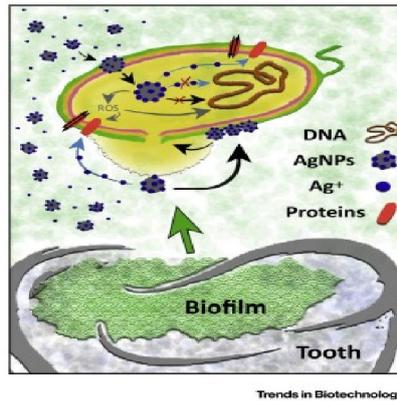


Figure 7 : Argent Nanoparticules (AGNPS) Activité contre les bactéries. Cela implique la libération d'ions d'argent (Ag^+) et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS Reactive Oxygen Species); l'accumulation et l'interaction sur la membrane cellulaire, affectant ainsi sa fonction et sa perméabilité; et l'absorption par les bactéries d'AGNPS avec génération conséquente de ROS et des ions d'argent, ce qui peut affecter l'ADN, la membrane cellulaire et les protéines de membrane. ROS mécanismes d'action antimicrobienne ont également été mis en évidence pour Zn-, Ti- et Cu- nanoparticules (par exemple, ZnO, TiO₂, et CuO); tandis que les mécanismes membranaires ont été mis en évidence pour Zn-, Cu- et de chitosan nanoparticules. [41]

Le Cu-seal permet de sceller les tubulis dentinaires pour:

- Protéger l'organe dentino-pulpaire de l'acidité de la prise du ciment, immédiate et transitoire (24h)
- Ne pas activer les MMPs
- Rétablir l'homéostasie du fluide dentinaire qui va permettre la résolution des processus inflammatoires cliniques ou subcliniques et favoriser la régénération de la pulpe

Ce Cu-Seal va ensuite progressivement s'hydrolyser, libérant des ions cuivre et zinc (notion de biodisponibilité) puis autoriser la diffusion ionique progressive du Zinc et du Cuivre du ciment (notion de matériau réservoir).

Il rétablit une barrière antibactérienne. [38]

Partie IV. Essai tableau comparatif Biodentine versus Copperion Ready2Protect

	READY2PROTECT	BIODENTINE
Temps de prise	3 à 5 minutes +++	12 à 15 minutes selon le mode d'emploi en réalité une prise complète de 45 minutes ---
Traitement en un temps (coiffage indirect et restauration)	Oui facilement +++	Oui réalisable en prenant les précautions citées ---
Stepwise en deux temps	Oui réalisable dans le but de conforter le pronostic --	Oui recommandé pour conforter le pronostic pulpaire (et en raison du temps de prise) et du gain au bout d'un mois des qualités mécaniques du produit
Temps de latence	8 jours à 2 ans	3 à 6 mois ++
pH	Acide à la prise, augmente rapidement au bout de 24h pour se stabiliser à 6,6	Alcalin à la prise Il reste alcalin par libération d' OH_2Ca
Biodisponibilité	La diffusion ionique est progressive +++	La diffusion ionique est importante à la prise et continue au delà ++
Coiffage direct	Formellement contre indiqué	Indication principale
Coût	Environ 6 euros pour la version pré dosée 1 euro pour la version flacon/ liquide	15 euros la capsule, conditionnée en coffret de 15 unités avec une date de péremption de 18 mois

Les deux produits stimulent l'activité de l'enzyme phosphatase alcaline, marqueur de la migration et de la différenciation des DPSC's, et permettent la reminéralisation de la dentine affectée.

Le Ready2Protect constitue donc une alternative tout à fait intéressante à l'utilisation de la Biodentine, particulièrement pour la réalisation de la restauration en un temps grâce à son temps de prise et son coût modique.

Sa composition naturelle en fait un produit de choix pour protéger la dentine perméable des dents immatures ; il ne contient pas de bisphénol A, de méthacrylates ni de Camphorquinone (substance catalysant la photopolymérisation).

Le Ready2Protect a une indication particulièrement intéressante dans la technique de Hall. Cette technique donne de bons résultats cliniques sur 5 ans et selon une étude parue en 2015 remporte l'adhésion des enfants et des parents par rapport à des techniques de restauration conventionnelles. [46]

Des perspectives sont à suivre concernant l'incorporation de nano particules de cuivre dans les biomatériaux dentaires.

En attendant le ready2protect est un ciment relativement simple d'utilisation et dont les performances ont été validées cliniquement depuis plus de 100 ans.

Concernant l'excavation partielle, ce n'est pas un sujet nouveau (Dechaume 1949), les obstacles pour passer de la connaissance à la mise en œuvre sont représentés par la trilogie :

« Don't know, Cant' Do, Won't Change » [43]. Le “Don't know” a franchi un cap en mai 2016 avec le consensus international de l'IADR. L'enquête auprès des omnipraticiens français en Février 2016 [42] révèle cependant la méconnaissance de cette technique. Le cap suivant à franchir en France concernant le «Can't Do » paraît immense avec une CCAM complètement inadaptée à ces techniques.

F.Schwendicke a étudié par simulation le cout-efficacité biologique et financier [44] :

- l'excavation partielle en un temps pourrait permettre la conservation de la dent sur l'arcade 53,5 ans et vitale pendant 41 ans, l'excavation partielle en 2 temps ou stepwise respectivement 52,5ans et 37,5ans, tandis que l'excavation complète respectivement 49,5ans et 31 ans. (hypothèse de soin pour un patient de 15ans)
- sur la cascade de soins subie par l'organe dentaire, les coûts financiers seraient presque diminués de moitié.

ANNEXE : INTERVIEW du Dr Nicola MINOTTI

(Genève 25 Juillet 2016 / Skype 11 octobre et 16 octobre 2016/ échanges mail de Mars 2016 à Octobre 2016)

Le Dr Nicola MINOTTI, Médecin Dentiste suisse, est diplômé de la Faculté de Bâle (1990), exerce dans son cabinet privé à Genève et a une activité de recherche à titre privé.

Bonjour Dr MINOTTI, depuis combien de temps utilisez vous les ciments oxyphosphates au cuivre dans votre pratique quotidienne ?

Depuis Juin 2007, soit un peu plus de 9 ans

Quel a été votre cheminement vers le Copperion Ready2protect?

Comme tant d'autres, à la fin de mes études, je me suis retrouvé dans la curiosité croissante pour les matériaux de restauration modernes et dans l'impasse sur la question de l'abandon de l'amalgame.

Je suis donc la tendance et dès le début 1998, enthousiaste, dans mon cabinet individuel de généraliste à Genève, je banni radicalement son utilisation.

Par la suite une longue période de doute se profile, particulièrement en observant les défaillances mécaniques et biologiques des obturations esthétiques, leur longévité variable malgré le respect de toutes les procédures et leur croissante complexité d'utilisation.

Face aux promesses renouvelées du marketing pour un matériel de plus en plus performant et la frustration de constater les véritables limites des composites directs, inspiré par des rencontres significatives, je me penche sur des alternatives au pronostic plus rassurant (onlays or) afin de pouvoir répondre aux attentes et besoin de mes patients et de limiter les dégâts iatrogènes d'une pratique adhésive dogmatique.

C'est en 2007, un peu par hasard, que débute mon parcours d'expérimentation clinique des ciments ZOP au cuivre, historiquement largement utilisés depuis le début du 20^{ème} siècle pour leurs propriétés antibactériennes.

Pratiquement disparus et inconnus, sauf pour les praticiens plus âgés, ils ont été abandonnés à cause du *ciment de Ames*, un produit concurrent, très efficace, hélas trop concentré en cuivre et responsable de dyschromies sévères, ce qui porta grand préjudice à tous les autres ciments contenant des sels de cuivre.

Réintroduit en 2003 sous le nom de *Doc's Best - Red Copper Cement (RCC)* par la maison Cooley & Cooley (fabricants du Copalite), qui en suggèrent leur combinaison et la définition « *Copper-Seal* » ou « *Cu-seal* » issue de l'innovant mélange de poudre et vernis.

Le *RCC* connaît un modeste succès parmi les dentistes Japonais, apparemment moins susceptibles à la couleur rouge « terre d'ocres », peu alléchante mais enchantés par son efficacité.

En Europe, initialement disponible, sa distribution a été suspendue à cause de ventes insuffisantes et suite aux coûts et contraintes de renouvellement du marquage CE, devenues exorbitantes.

Nombreux sont les vernis à base de Copal disponibles pour les applications dentaires, tous de composition et % de solvants différents, le « *Copalite* » utilisé depuis fort longtemps, reste une référence parmi les plus connues malgré sa composition, il y a du chloroforme et de l'éther, ce qui peut poser des questions de toxicité (très minime, instantanée) et rend sa distribution plus contraignante.

Fin 2010, à l'ADF, je rencontre le Dr Eudier et apprend l'existence du ciment au cuivre blanc, Copperioncement, nouvellement réintroduit par la maison Hoffmann, et successivement proposé en sachets uni-dose sous le nom de Ready 2 Protect.

Partageants les mêmes convictions que le Dr Eudier, immédiatement il y eu une complicité qui s'est poursuivie par nombreuses collaborations et conférences dans le cadre de la formation continue en Afrique, visant l'introduction d'une sorte d'évolution à l'ART classique (en alternative au GIC) motivés par la nécessité d'améliorer l'accessibilité aux soins et leur efficacité, particulièrement lors de lésions carieuses très profondes, hélas trop fréquentes, et pour lesquelles aucune option thérapeutique valable ne subsiste à part l'avulsion.

Quelles sont les différences entre le Doc Best ciment rouge, Red Copper Cement (RCC) et le Copperion ready2protect ?

Doc Best ciment rouge, Red Copper Cement (RCC) c'est la même chose !

il y a aussi un ciment Doc'sBest Blanc qui lui contient un Iodure de cuivre (donc monovalent) et que j'ai utilisé au début avant de découvrir le ready 2 protect = HoCC

Il y a plusieurs aspects qui rendent à mon avis les 2 produits complètement différents, à part la couleur bien sur, la texture: HoCC est d'un grain bien plus fin et le liquide étant plus visqueux donne une certaine plasticité au produit fini et de plus la solubilité du ciment même en milieu acide est réduite (en comparaison du RCC) ce qui est parfait pour un scellement de couronne ou une base sur dentine dure (les 2 indications principales d'utilisation chez moi... par exemple lors du remplacement d'un amalgame sans carie ou éventuellement si la dentine est fissurée)

Le RCC est d'une texture plus poreuse, car le grain est moins finement moulu que le HoCC, de plus pas d'oxyde d'aluminium dans le liquide et donc de texture finale moins plastique ... avec une tendance plus marquée à se dissoudre plus vite... (Ce qui dans une bouche relativement acide, n'est pas terrible sous une couronne !) Il en résulte par contre une meilleure résistance mécanique dans les zones postérieures à forte sollicitation quand il est laissé en place en totalité (1step + stepwise) sans recouvrement et son comportement "de biodisponibilité de ions cuivre" étant du bivalent et pouvant facilement transiter en trivalent en alternance avec le fer et le zinc, rend le RCC, selon mes observations préférable dans les indications d'excavation sélective et chez les patients à haut risque carieux. ... j'ai l'intuition que le RCC est plus efficace dans la stimulation de la dentine affectée à se reminéraliser et aussi dans son pouvoir anti-biofilm....

D'ailleurs lorsque j'observe un ciment RCC en bouche depuis plus de 6 mois, les bords sont parfaitement propres et il n'y a aucun doute sur la qualité tout au long de l'interface, que j'ai eu l'occasion de vérifier à nombreuses occasions. Par contre un HoCC non couvert, en bouche depuis plus de 6 mois n'a jamais une si belle allure, les marges moins rassurantes et parfois des dyschromies Sans parler du problème majeur : l'ennuyeuse tendance à développer des fissures et à se casser dans les zones proximales, raison principale pour moi de ne pas l'employer dans les indications (1step + stepwise) sans recouvrement. (Il faut penser à une brique comparée à un béton lissé.... ce dernier est plus facile à fissurer)

Pour finir je peux dire que une base en RCC, lorsqu'on taille dedans, est plus "dure" sous la fraise qu'une en HoCC ... mais qui nous donne de résultats plus esthétiques !

L'idéal pour les indications de Base lors d'excavation partielle, serait une version de HoCC moins fine et moins plastique, je le répète depuis 5 ans à Mme Hoffmann mais sans résultats !

Quelles sont les conditions optimales et vos considérations cliniques pour réussir ce protocole ?

La dent doit être préférablement asymptomatique ou en stade initial de pulpite réversible.

Afin de pouvoir déterminer le diagnostic correctement et d'évaluer la vitalité pulpaire avec plus de précision il est préférable de ne pas pratiquer d'anesthésie surtout dans les lésions très profondes. L'excavation de la dentine ramollie, réalisée à l'aide d'un excavateur manuel et d'une fraise boule excavateur (acier ou tungstène type Excavabur-Maillefer) de diamètre assez gros, en adéquation avec l'accès et la taille de la cavité, à vitesse très réduite. Il faut éviter de déshydrater la lésion par l'air du moteur ou de l'aspiration.

Par principe on laissera le moins de dentine affectée possible et on arrête dès que la sensibilité est objectivement apurée et lorsqu'elle devient gênante, mais l'éviction de la dentine affectée en proximité des bords cavitaires doit être complète et légèrement rétentive pour assurer la rétention et l'intégrité de la restauration.

Aussi par principe on essayera de conserver autant d'émail que possible, même si non soutenu, le ciment permet par sa rigidité de remplacer la dentine manquante sous les parois d'émail.

Pour les lésions profondes on évitera autant que nécessaire, en suivant les indications du patient non anesthésié, et en veillant au repères anatomiques et radiologiques, les zones à proximité de la pulpe (dentine molle, mouillée, déminéralisée ou réactionnelle) pour éviter l'effraction pulpaire iatrogène et se donner une chance de conserver la dent vivante par une re-intervention successive (>3 mois type Stepwise, si besoin).

La dent est isolée si possible par une digue, pour faciliter la visibilité, assurer une bonne évaluation des repères structurels dentinaires et éviter l'humidité lors de la prise du ciment. Particulièrement utile lors du sablage et dans le cas de restauration définitive en une séance.

Utiliser des cotons salivaires et la double aspiration si la pose de la digue ne peut pas se pratiquer.

La cavité est toilettée à l'aide de pellets (petites boulettes de coton), avec éventuellement du Tubulicid Bleu (EDTA, Chlorure de benzalkonium, Cocoamphodiacétate 38%) qui est une solution tamponnée à pH 7,3 qui permet d'**éliminer la boue dentinaire** avec un effet d'inhibition sur les MMP's.

Si la dent devient trop sensible à l'air, il est préférable de sécher aux mieux avec des petits pellets de cotons et pas avec l'air de la soufflette.

Y a-t-il des contre-indications relatives ou absolues à leur utilisation ?

A mon avis il n'y en a qu'une : une paroi de dentine infecté résiduelle de moins de 0,5mm d'épaisseur et sa faible résistance mécanique en relation à la texture et la méthode de mise en place, foulours utilisées et force employé sur le ciment lors de son application dans la cavité.

La configuration tridimensionnelle de la chambre pulpaire peut être difficile à apprécier. J'ai eu un échec de ce type, une carie extrême sur un patient de presque 80 ans, excavé donc sans anesthésie, juste une petite réaction en foulant le ciment ... mais immédiatement après la fin de la séance, dès la position verticale retrouvée une douleur violente l'a envahi comme un éclair, et il a failli évanouir !

J'ai alors réalisé que la paroi pulpaire s'était effondrée, entraînant une compression de la pulpe par les débris et le ciment propulsés dans la chambre pulpaire, seule raison de la douleur aiguë soudaine du patient, nécessitant de toute urgence une anesthésie pour le

soulager suivie par l'extirpation instantanée de la pulpe encore vivante mais fortement traumatisée !

Pour éviter ces risques d'échec mécanique, il convient d'adapter la technique à chaque cas individuellement et il suffit de préparer un ciment un peu plus fluide, en veillant à mettre une bonne couche de Cu-Seal pour bien protéger la pulpe.

Cette famille de matériaux Zop et les Cu-Zop encore plus, sont bien connus pour leurs effets critiques d'acidité et réaction exothermique. Elle n'est donc pas indiquée pour le coiffage direct et un éventuel contact direct avec la pulpe ou les tissus para-radiculaires sont à éviter absolument.

Rencontrez-vous des échecs avec cette technique ?

Dans ma pratique depuis 9 ans, j'évalue le risque d'échec à 1 peut-être 2%.

Il faut préciser que les primo-lésions, même si très profondes, ont habituellement le meilleur pronostic, cela devient plus difficile d'éviter des surprises sur une dent qui a déjà subi un traumatisme iatrogène irréversible lors des soins précédents.

Il existe un autre raison de risque d'échec, *l'évaluation correcte de la symptomatologie*, pas toujours facile, surtout pour les dents pluri-radiculées:

Lors d'une atteinte profonde d'une molaire, maxillaire et mésiale particulier, la nécrose à bas bruit d'un seul canal, surtout celui du MV2 reste asymptomatique un certain temps mais fini par occasionner une gêne diffuse qui s'installe lentement, rarement aigue mais qui requière l'extirpation pulpaire.

L'évaluation du potentiel biologique de la pulpe lors du diagnostic est essentielle pour obtenir le principal résultat souhaité de cette approche thérapeutique : la préservation de la vitalité !

C'est pour cette raison que il faut toujours essayer en premier lieu, surtout pour les lésions les plus profondes et avec une symptomatologie douteuse de ne pas réaliser une anesthésie. D'ailleurs, on sous-estime l'effet néfaste de vasoconstriction sur une pulpe déjà fortement enflammée, pouvant se révéler fatal.

Bergrund a fait un travail très intéressant concernant le seuil d'irréversibilité du stade de la pulpite. L'évaluation de l'état pulpaire est primordiale pour améliorer le pronostic de guérison de la pulpe. Il faut évaluer l'historique des événements qui ont pu entamer le capital biologique de la pulpe.

Justement en odontologie pédiatrique, la pulpe est très « jeune » ! Quels sont pour vous les avantages de cette technique chez les enfants ?

A mon avis, oui effectivement on a a priori un excellent potentiel de cicatrisation, mais l'âge n'est pas un facteur déterminant. Je pense que c'est surtout le diagnostic de la potentialité biologique de la pulpe qui compte : l'historique des agressions subies par le complexe dentino pulpaire est déterminant. Ainsi la primo carie sans antécédent de restauration antérieure est très favorable, car le capital biologique de la pulpe n'est pas entamé.

Le Cu Seal peut également avoir un intérêt en traumatologie lors d'une fracture juxta pulpaire permettant de temporiser le traitement, le scellement des tubulis dentinaires permet le retour de l'homéostasie.

Par contre si je vois un avantage majeur à l'utilisation de cette technique chez les enfants, c'est l'absence de l'utilisation de l'anesthésie. D'une part c'est l'acte le plus douloureux en dentisterie ; d'autre part, elle permet de guider efficacement l'excavation en conservant la

partie vivante de dentine affectée nécessaire pour pouvoir initier le processus de reminéralisation. Pour moi l'absence d'anesthésie nécessite la coopération de l'enfant mais finalement comme tout traitement. Par ailleurs les vasoconstricteurs utilisés peuvent être à l'origine d'une hypoxie des cellules du parenchyme pulpaire en constituant un acte iatrogène contraire aux objectifs recherchés : la conservation de la vitalité pulpaire.

Que répondriez-vous à vos détracteurs affirmant que cette technique est compliquée en odontologie pédiatrique ?

Je ne le pense pas. C'est vrai qu'elle nécessite de préférence un assistant. Et je crois qu'en France, 50% des praticiens doivent se passer de l'aide d'une assistante pour des raisons économiques.

Cette technique n'est pas compliquée car elle fait partie des techniques atraumatiques. Pour les dents lactéales, elle a également un grand intérêt : Aux Etats Unis, plusieurs études dont celle de Washington [45] ont apprécié ce que l'on appelle l'Interim Restoration Treatment dont fait partie également l'application de diamine d'argent (mais cette dernière pose un problème esthétique).

J'ai assisté au Congrès de la SFOP de Nancy à une communication concernant l'application de vernis de fluorures de diamine d'argent. Justement le cuivre, l'argent, Cu²⁺, Ag²⁺ ; les mécanismes d'action sont ils les mêmes ?

Tous deux ont une activité importante oligo-dynamique antibactérienne. Le cuivre stimule l'angiogenèse, ce qui est très important pour permettre la cicatrisation pulpaire. Il soutient le besoin d'énergie cellulaire, important pour les processus de reminéralisation de la dentine, entre autre en qualité de coenzyme dans le cycle de Krebs de mitochondries. A ma connaissance l'argent est moins essentiel dans les processus biochimiques cellulaires.

L'argent ionique additionné en forme de sels, offre un potentiel antibactérien très efficace. Il est largement utilisé dans nombreuses applications médicales ou cosmétiques, par contre sa réactivité, la propension à s'oxyder très facilement en milieu humide, rends son utilisation dans le domaine dentaire critique, en raison des dichromies provoquées.

Utilisez-vous d'autres matériaux de coiffage que le Cu ZOP ?

Le Cu ZOP permet de répondre à presque toutes les indications de coiffages indirects et par son inhibition sur le biofilm, d'éliminer efficacement la majorité des complications relative aux récidives de carie tout en assurant un réservoir fiable de protection pulpaire et de renforcement mécanique. En cas d'effraction pulpaire, sincèrement exceptionnellement rare, j'ai autrefois utilisé le MTA en postérieur et j'ai essayé en antérieur la Biodentine pour quelques cas, pour éviter le problème de dyschromie du MTA. Il existe aussi un protocole spécial de coiffage direct avec le copalite et le Cu-Zop mais je n'ai pas eu de cas pour l'essayer.

Lorsque vous réalisez la technique en stepwise, quel est le temps de latence que vous observez entre le coiffage et la restauration finale?

Tout dépend de la symptomatologie, cela varie de quelques mois (en général minimum 3 mois) à deux ans. Mais pour conserver toutes les propriétés mécaniques de la base de ciment, il est préférable de réaliser, aussitôt les symptômes maîtrisés, une mince restauration provisoire en composite sur la surface occlusale et la zone du point de contact pour assurer l'intégrité fonctionnelle et améliorer le confort pour le patient.

Les méta-analyses des études in vivo ne concluent pas à un résultat significatif du pouvoir antibactérien des coiffages indirects [47] [48], qu'en pensez-vous? Quelle serait pour vous l'étude clinique qui permettrait de conforter le pouvoir anti carie de ce protocole ?

De manière générale il faut noter que dans le monde académique, il existe une fâcheuse tendance à considérer qu'en dehors de RCT (Revue Croisée Transversale) le reste n'a pas de portée significative Dans le domaine spécifique qui nous concerne, il est quasiment improbable de faire des RCT sans encourir le risque de se voir reprocher une multitude de biais ! Sans même imaginer la dimension des coûts pour une étude clinique de ce genre !!

Donc, selon mon simple avis de clinicien et inspiré par certains chercheurs qui partagent mon avis, il est temps de reconsidérer la pertinence d'études cliniques- observationnelles, du type séries de case reports bien documentés et comparaisons avec des situations similaires chez le même patient ou parmi les indications analogues.

D'ailleurs c'est souvent par la longévité des restaurations que les études expriment l'avantage ou l'inconvénient d'appliquer un fond de cavité ou une base sous une restauration.

Il n'y a aucune étude clinique sur les restaurations en composite direct avec ou sans une base en ciment Cu-Zop Il serait assez simple de comparer leur performances mécaniques ensuite un atout majeur à comparer serait, si besoin de réparation, l'appréciable facilité, car en présence d'une base Cu-Zop l'étendue d'une infiltration ou récurrence est bien circonscrite et les coûts en sont bien inférieur tout en assurant un meilleur pronostic

Il s'agit moins de démontrer le pouvoir anti-carie des ciments au cuivre que l'action thérapeutique du pouvoir de reminéralisation sur la carie affectée !!

Alors une façon simple de mettre en évidence cet aspect, serait de sélectionner un petit groupe de jeunes adultes à haut risque carieux, ayant des dents de sagesse avec caries occlusales bilatérales similaires et- assez avancées, prévues pour extractions. Il serait alors aisée de faire du ART classique avec du GIC et Cu-ZOP alternativement sur la lésion la plus profonde, attendre- minimum 3 mois, extraire (si pas en même temps, d'abord les Cu ZOP ...!) Et analyser histologiquement les différences quant à la structure dentinaire, l'état pulpaire et la présence de bactéries !

Une dizaine de patients suffirait, ça serait simple et économique, dépourvu de facteurs de biais, et établirait de plus un protocole référentiel.

Cette étude serait beaucoup moins onéreuse que l'étude DECAT menée actuellement en France.

Merci Dr Minotti

Bibliographie

1. Carla Caramella, Bice Conti, Tiziana Modena, Franca Ferrari, Maria Cristina Bonferoni, Ida Genta, Silvia Rossi, Maria Luisa Torre, Giuseppina Sandri, Milena Sorrenti, Laura Catenacci, Rossella Dorati, Giuseppe Tripodo. Controlled delivery systems for tissue repair and regeneration, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Avril 2016; 32(B): 206–228
2. Michel Goldberg, Akram Njeh, Emel Uzunoglu. Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration? *Mediators of inflammation* 2015 ; 2015:1-11
3. Jean-Baptiste Souron, S.Vital, C.Chaussain. Régénération de la pulpe dentaire: par ingénierie tissulaire: mise au point d'une pulpe "équivalente" Thèse de Doctorat de Biologie Cellulaire Paris V 2013
4. Charlotte Rombouts, Charlotte Jeanneau, Athina Bakopoulou, d Imad .Dental Pulp Stem Cell Recruitment Signals within Injured Dental Pulp Tissue. *Dentistry Journal*, 2016; 4(2). 8
5. A. Mazzoni, L. Tjäderhane, V. Checchi, R. Di Lenarda,, T. Salo, F.R. Tay, D.H. Pashley, L. Bresch. Role of Dentin MMPs in Caries Progression and Bond Stability *Journal of Dental Research* 2015; 94(2):241 – 251
6. Chaussain C., Boukepessi T., Khaddam M. Tjaderhane L., George A., Menashi S. Dentin matrix degradation by host matrix metalloproteinases: inhibition and clinical perspectives toward regeneration. *FrontPhysiol* 2013; Volume 4:308
7. Jain A., Bahuguna R., Role of Matrix Metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation : an overview *Journal of oral biology and craniofacial research* 2015; 5:212-218.
8. Leo Tjäderhane, Marília Afonso Rabelo Buzalaf, Marcela Carrilho, Catherine Chaussain. Matrix Metalloproteinases and Other Matrix Proteinases in Relation to Cariology: The Era of 'Dentin Degradomics'. *Caries Res* 2015; 49:193–208
9. Luiz E. Bertassoni, Michael V. Swain. The contribution of proteoglycans to the mechanical behavior of mineralized tissues. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2014; 38:91–104
10. S.Ozcan, R.Seseogullari-Dihiran, M.Uctasli, F.R. Tay, D.H. Pashley, A.Tezvergil-Mutluay. Effect of polyacrylic acid on dentine protease activities. *Dental Materials* 2015; 31:9
11. G.Schmalz. Pulp reactions to dental materials. Chapter 12 in *The dental pulp: biology, pathology and regenerative therapies*. Ed Michel Goldberg 2014:169-183
12. F.Schwendicke, F. Swift. Modern concepts for caries tissue removal. *Dent J Esthet Rest* 2016; 28(2):136-142
13. F. Schwendicke, J.E. Frencken, L. Bjørnda, M. Maltz, D.J. Manton, D. Ricketts, K. Van Landuyt, A. Banerjee, G. Campus, S. Doméjean,, M. Fontana, S. Lea, E. Lo, V. Machiulskiene, A. Schulte, C. Splieth,, A.F. Zandona, N.P.T. Innes. Managing Carious Lesions: Consensus

Recommendations on Carious Tissue Removal. *Advances in Dental Research* 2016, Vol. 28(2) 58–67

14. N.P.T. Innes, J.E. Frencken, L. Bjørnda, M. Maltz, D.J. Manton, D. Ricketts, K. Van Landuyt, A. Banerjee, G. Campus, S. Doméjean, M. Fontana, S. Leal, E. Lo, V. Machiulskiene, A. Schulte, C. Splieth, A. Zandona, F. Schwendicke. Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Terminology *Advances in Dental Research* 2016, Vol. 28(2) 49–57

15. Laure Amourette, Frédéric Vaysse. *Approches Thérapeutiques non conventionnelles de la carie en Pédiodontie*. Thèse d'exercice : Chirurgie Dentaire Université de Toulouse 2013 ; 91pages.

16. Steven R. Jefferies. Bioactive and Biomimetic Restorative Materials: A Comprehensive Review. Part I. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 2014; 26(1):14-26

17. John C. Comisi. The “Reservoir Restorative” Revolution. *Dentistry Today* 2016;35(7):126-131

18. R. Osorio, M. Toledano. Biomaterials for catalysed mineralization of dental hard tissue Chapter 12 . *Biomaterialization and Biomaterials Fundamentals and Applications*. 2015 Woodhead Publishing, Elsevier 2015:365-376.

19. Ilarria Cacciotti. Cationic and Anionic Substitutions in Hydroxyapatite. *Handbook of Bioceramics and Biocomposites*. 2016 Springer International publishing: 145-211

20. R. Weiner Liners and bases in general dentistry. *Australian Dental Journal* 2011; 56(1Suppl):11-22

21. Randy Weiner. Liners, Bases, and Cements: An In-Depth Review, Part 2. *Dental Ce Today.com* Aout 2008; 104:1-11.

22. Randy Weiner. Liners, Bases, and Cements: An In-Depth Review, Part 3. *Dental Ce Today.com* Novembre 2008 ; 107:1-12.

23. Page consultée le 01/05/2016 J. COLAS, F.JORDANA, PH.CHOUSSAT Les ciments dentaires Société Francophone de Biomatériaux dentaires 2010-2011 [en ligne] <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap19/site/html/cours.pdf>

24. G. Burdairon. *Abrégé de Biomatériaux Dentaires* 2^{ème} Edition 1989. Edition Masson

25. K; Travassos Pinto, R. Stanislawcsuk, A. Dourado Loguercio, R.H. Miranda Grande, J. Bauer. Effect of exposure time of zinc oxide eugenol restoration on microtensile bond strength of adhesives to dentin. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac*. 2014; 55(2):83-88

26. Josette Camilleri Investigation of Biodentine as dentine replacement material. *Journal of Dentistry* 2013; 41:600-610

27. Özlem Malkondu,, Meriç Karapinar KazandaL, and Ender Kazazolu A Review on Biodentine, a Contemporary Dentine Replacement and Repair Material, *BioMed Research International* 2014;1:1-10.

28. Gilles Koubi, Pierre Colon, Jean-Claude Franquin, Aline Hartman, Gilles Richard, Marie-Odile Faure, Grégory Lambert. Clinical evaluation of the performance and safety of a new dentine substitute, Biodentine, in the restoration of posterior teeth—a prospective study. 2013 Clin Oral Invest 17:243-249
29. Gilles Koubi, Jean-Claude Franquin. Les coiffages pulpaire avec de la biodentine en restauration directe et indirecte 2013. Clinic ; 34 :23-30
30. Page consultée en ligne le 08/02/2016 Nicola Minotti, 2010 Présentation SSE Bern <http://ww.copalite.com/sse%20bern%20pour%20site%20copalite>
31. E.Bandon, H.Tassery. L'oxyphosphate de cuivre dans un protocole dentaire a minima. 03/12/2015 Thèse d'exercice: Chirurgie Dentaire Université de Marseille
32. Daniel Bandon, Emilie Bandon, Jean-Pierre Eudier, Nicola Minotti. Les ciments oxyphosphates-cuivre : intérêt chez les patients réfractaires ou difficilement soignables(1^{ère} partie) 20 Octobre 2016 Le chirurgien Dentiste de France ;1725 :
33. Page consultée le 8 juin 2016 E. DURSUN, C.ARDOUIN, J.P. ATTAL Données actuelles sur l'adhésion à la dentine et son vieillissement : applications cliniques. Entretiens de Bichat d'Odonto-Stomatologie 2014
<http://www.lesentretiensdebichat.com/resume/publications/odonto-stomatologie> ;
http://resumes.europa-organisation.com/_global/files/bichat-2014/413/odonto_p58a63_dursun_v2_wmk.pdf
34. Mohammad Ali Saghiri, Armen Asatourian, Franklin Garcia-Godoy, Nader Sheibani. A new Era considering inorganic trace elements and biological activity of dental materials (angiogenic activity) 2016 Acta Biomaterialia Odontologica Scandinavica .Vol2(1):93-94
35. Xiaoju Wang , Fang Cheng , Jun Liu , Jan-Henrik Smått , David Gepperth, Mika Lastusaari , Chunlin Xu, Leena Hupa. Biocomposites of copper-containing mesoporous bioactive glass and nanofibrillated cellulose: Biocompatibility and angiogenic promotion in chronic wound healing application. Septembre 2016 Acta Biomaterialia xxx: xxx–xxx
36. Jennifer Foley, Alison Blackwell. Ion Release from Copper Phosphate Cement and Influence on Streptococcus Mutans Growth I Vitro: A comparative Study. 2003 Caries Research ; 37:416-424
37. Jennifer Foley, Alison Blackwell. In vivo Cariostatic Effect of Black Copper Cement on Carious Dentine. 2003 Caries Research ; 37:254-260
38. A Thneibat , M Fontana, MA Cochran, C Gonzalez-Cabezas, BK Moore, BA Matis, MR Lund. Anticariogenic and Antibacterial Properties of a Copper Varnish Using an In Vitro Microbial Caries Model. Operative Dentistry 2008; 33(2):142-148

39. Walter G. Renné, Amanda Lindner, Anthony S. Mennito, Kelli A. Agee, David H. Pashley, Daniel Willett, David Sentelle, Camilla Sabatini Antibacterial properties of copper iodide doped glass ionomer-based materials and effect of copper iodide nanoparticles on collagen degradation. *Clinical Oral Investigations* 2016
40. C. Sabatini, A.S. Mennito, B.J. Wolf, D.H. Pashley, W.G. Renné. Incorporation of bactericidal poly-acrylic acid modified copper iodide particles into adhesive resins. *Journal of Dentistry* 2015; 43:546-555.
41. G.C. Padovani, V.P. Feitosa, S. Sauro, F.R. Tay, G Duran, Amauri J. Paula, N.duran. Advances in dental Materials through Nanotechnology: Facts, Perspectives and toxicological Aspects. *Trends in Biotechnology* 2015; 33(11):621-636
42. Marion Finet, Christopher Holmgren, Falk Schwendicke, Lina Stangvaltaite, Marisa Maltz, Sophie Domejean. Prise en charge des lésions carieuses profondes par les Omnipraticiens Français. *Information Dentaire* 2016; 8:19-27.
43. N.P.T. Innes, J.E. Frencken, F. Schwendicke. Don't Know, Can't Do, Won't Change: Barriers to Moving Knowledge to Action in Managing the Carious Lesion. *Journal of Dental Research* 2016; 95(5):485–486
44. F. Schwendicke, M. Stolpe, H. Meyer-Lueckel, S. Paris, C.E. Dörfer. Cost-effectiveness of One- and Two-step Incomplete and Complete Excavation *Journal of Dental Research* 2013; 92(10): 880 - 887.
45. Ya-Chun Wang, Ana Lucia Seminario. Factors Affecting Survival of Primary Teeth Receiving Interim Therapeutic Restorations in a Pediatric Population. Thesis Master of Science in Dentistry, Université de Washington 2014.
46. Ruth M. Santamaria, N.P.T. Innes, V. Machiulskiene, Dafydd J.P. Evans, M. Alkilzy, C.H. Splieth. Acceptability of different caries management methods for primary in RCT. *International Journal of Pediatric Dentistry* 2015; 25:9-14
47. F. Schwendicke, Yu-Kang Tu, Le-Yin Hsu, Gerd Göstemeyer. Antibacterial effects of cavity lining: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Dentistry* 2015; 43:1298-1307
48. GS do Amaral, T. Negrini, M. Maltz, RA. Arthur. Restorative materials containing antimicrobial agents: is there evidence for their antimicrobial and anticaries effects? A systematic review. *Australian Dental Journal* 2016; 61: 6–15.