

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2020
N° 3610

Stratégies de prévention de l'hydrolyse de la couche hybride par les protéases endogènes de la dentine : les alternatives à la chlorhexidine

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

Présentée et soutenue publiquement par

Arthur JAMIN

Né le 22 juillet 1994.

Le 13/03/2020 devant le jury ci-dessous :

Présidente : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Assesseur : Madame le Docteur Bénédicte ENKEL

Assesseur : Monsieur le Docteur Tony PRUD'HOMME

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Alexis GAUDIN

UNIVERSITE DE NANTES	
<u>Président</u> Pr LABOUX Olivier	
 <small>UNIVERSITE DE NANTES</small>	
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE	
<u>Doyen</u> Pr GIUMELLI Bernard	
<u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
 <small>Faculté de Chirurgie Dentaire UNITE</small>	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte	M. LESCLOUS Philippe
M. AMOURIQ Yves	Mme PEREZ Fabienne
M. BADRAN Zahi	M. SOUEIDAN Assem
M. GIUMELLI Bernard	M. WEISS Pierre
M. LE GUEHENNEC Laurent	
PROFESSEURS DES UNIVERSITES	
M. BOULER Jean-Michel	
MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES	
Mme VINATIER Claire	
PROFESSEURS EMERITES	
M. JEAN Alain	
ENSEIGNANTS ASSOCIES	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.	ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES C.S.E.R.D.
M. AMADOR DEL VALLE Gilles	M. ALLIOT Charles
Mme ARMENGOL Valérie	M. AUBEUX Davy
Mme BLERY Pauline	Mme ARRONDEAU Mathilde
M. BODIC François	Mme BARON Charlotte
Mme CLOITRE Alexandra	Mme BEAURAIN-ASQUIER Mathilde
Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie	M. BOUCHET Xavier
M. DENIS Frédéric	M. FREUCHET Erwan
Mme ENKEL Bénédicte	M. GUIAS Charles
M. GAUDIN Alexis	Mme HASCOET Emilie
M. HOORNAERT Alain	M. HIBON Charles
Mme HOUCHMAND-CUNY Madline	M. HUGUET Grégoire
Mme JORDANA Fabienne	M. KERIBIN Pierre
M. KIMAKHE Saïd	M. OUVRARD Pierre
M. LE BARS Pierre	M. RETHORE Gildas
Mme LOPEZ-CAZAUX Serena	M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel
M. NIVET Marc-Henri	M. SERISIER Samuel
M. PRUD'HOMME Tony	
Mme RENARD Emmanuelle	
M. RENAUDIN Stéphane	
Mme ROY Elisabeth	
M. STRUILLLOU Xavier	
M. VERNER Christian	
PRATICIENS HOSPITALIERS	
Mme DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier)	Mme QUINSAT Victoire (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme BRAY Estelle (Praticien Hospitalier Attaché)	Mme RICHARD Catherine (Praticien Hospitalier Attaché)
Mme LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier Attaché)	Mme HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel)

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

A Mme le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Professeur des Universités - Praticien hospitalier des Centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaire

Docteur de l'Université de Nantes

Habilité à diriger des recherches Chef du département de Sciences Biologiques

-Nantes-

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Pour votre enseignement, votre supervision et votre rigueur,

Veillez recevoir l'expression de mon plus grand respect et le témoignage de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Alexis GAUDIN

Maître de conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherches Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes.
Ancien interne des Hôpitaux de Toulouse
Département d'Odontologie Conservatrice-Endodontie

-Nantes-

Pour avoir accepté de diriger cette thèse .

Pour la confiance et l'aide que vous m'avez accordée pour mener à bien ce travail

Pour la pédagogie et l'aide que vous m'avez apporté au cours de mon cursus

Pour votre disponibilité sans faille et votre gentillesse

*Veillez recevoir l'expression de mon plus grand respect et le témoignage de mes sincères
remerciements*

A Madame le Docteur Benedicte ENKEL

Maître de conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherches Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes.

Ancien interne des Hôpitaux de Nantes

Département d'Odontologie Conservatrice-Endodontie

-Nantes-

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury.

Pour votre enseignement et accessibilité,

Veillez recevoir l'expression de mon plus grand respect et le témoignage de mes sincères remerciements

A Monsieur le Docteur Tony PRUD'HOMME

Maître de Conférences des Universités
Ancien Assistant Hospitalier Universitaire des Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche
Dentaires
Département d'Odontologie Pédiatrique

-Nantes-

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury.

Pour votre enseignement et sympathie,

*Veillez recevoir l'expression de mon plus grand respect et le témoignage de mes sincères
remerciements*

Sommaire

Sommaire.....	8
Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	12
I-Principes Généraux et Définitions.....	13
1-La dentine.....	13
1.1- Composition.....	14
1.2- Structure.....	15
1.3- Physiologie.....	16
2- La Résine Adhésive.....	17
2.1- Composition.....	17
2.2- Structure.....	17
2.3- Physiologie.....	17
3- La Couche Hybride.....	18
3.1- Modification du substrat.....	18
3.2- Hybridation.....	18
4- L'hydrolyse de la couche hybride.....	19
5- Les protéases endogènes de la dentine.....	19
II- Présentation des stratégies de prévention de l'hydrolyse.....	20
1-Les Inhibiteurs de protéases.....	20
1.1- La famille des Ammoniums Quaternaires.....	20
1.1.1- Le Chlorure de Benzalkonium.....	20
1.1.2- Méthacrylate de Benzalkonium.....	21
1.1.3- MDBP.....	21
1.2 Galardin.....	22
2- Les Agents de Réticulation du Collagène.....	22
2.1- Glutaraldéhyde.....	23
2.2 - Les polyphénols.....	24
2.2.1- Les proanthocyanidines.....	25
2.2.2- Les catéchines.....	25
2.2.2.1- Gallate d'épigallocatechine (EGCG).....	26
2.2.3- Hesperidine.....	26
2.3- Carbodiimides.....	27
2.4- Riboflavine.....	27
3-Modification Substrats.....	28
3.1- EDTA.....	28
3.2- DMSO.....	29
3.3-NaOCl.....	29
3.4-Ethanol Wet bonding.....	30
3.5-Nanoparticule de charge et/ou agents de reminéralisation.....	31
3.6-Laser.....	31
3.7-Plasma.....	32
III- Revue de la littérature.....	33
Critères de sélection.....	33
Extraction des données.....	34
1- Date de publication.....	34
2- Variables étudiées.....	35
2.1- Agents de réticulation.....	35
2.2- Nanoparticules.....	37
2.3- Inhibiteurs.....	38

2.4- Laser et plasma.....	40
2.5- Modification de la procédure de collage.....	40
2.6- Water wet bonding.....	41
2.7- EDTA.....	41
2.8- Ethanol wet bonding.....	42
2.9- Naocl.....	42
2.10- Hydrophilie.....	42
3- Méthode de Vieillissement.....	43
4 Temps de stockage.....	44
IV Discussion.....	47
1- Spécificité du substrat.....	47
2- Biais de mise en œuvre.....	48
3- La pertinence et la signifiante des mesures retenues.....	48
4- Perspective d'avenir.....	49
Conclusion.....	50
Bibliographie.....	51
Index des illustrations.....	83
Index des tableaux.....	84

Liste des abréviations

4-META : 4-methacryloyloxyethyl trimellitate anhydride

10-MDP : 10-Methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate

AZ : Afzelechine

BAC : Chlorure de benzalkonium

BIS-GMA : Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate

BSP : Bone sialo protein

CAPE : Ester phénéthylrique d'acide caféique

CHX : Chlorhexidine

CG : Catechine gallate

CSE :Cocoa Seed Extract

DGP : Dentin glycoprotein

DMP1 : Denti matrix protein1

DMSO : Dimethylsufoxyde

DPP : Dentin phospho protein

DSP : Dentin sialo protein

GSE :Grape Seed Extract

EAZ : Epiafzelechine

EC : Epicatechines

ECG: Epicatechine gallate

EDC : Ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl] Carbodiimide

EDTA : Ethylène diamine tétraacétique

EGC : Epigallocatechine

EGCG : Epigallocatechine gallate

GAG : Glycosaminoglycanes

GC : Gallocatechin (GC)

GCG :Galocatechine gallate (GCG)

HA : Hydroxyapatite

HEMA : Hydroxy ethyl methacrylate

IDS : Scellement dentinaire immédiat

ICTP : Protopeptide carboxyterminal du collagene de type I

LASER : Ligth Amplification by Stimulated Emission of Radiation

M&R : Mordançage et Rinçage

MEPE : Phosphoglycoprotéine de matrice extracellulaire

MDPB : 12-Methacryloyloxydodecylpyridinium bromide

MGP : Matrix glycoprotein

MMP : métallo-protéases matricielles

NHS : N-hydroxysuccinimide

OCN : Osteonectine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PG : Protéoglyganes

SAM : Systeme Auto Mordancant

SIBLING : Small integrin-binding ligand, N-linked glycoprotein

TEGDMA : TriEthylène Glycol DiMéthAcrylate

UVA : Ultra Violet A

YAG : Grenat d'aluminium yttrium

Introduction

La nature organique de la dentine interfère avec la stabilité de la couche hybride. Malgré la constante amélioration des résines adhésives depuis leur apparition il y a 50 ans, on constate toujours l'incapacité des monomères à encapsuler complètement la matrice de collagène exposée lors de la création de la couche hybride. Les fibrilles de collagène sont totalement ou partiellement exposées sans la protection de la résine polymérisée et cette zone est dégradée au cours du temps. Le mécanisme est principalement lié à l'hydrolyse des protéases endogènes de la dentine : métallo protéinases matricielles (MMP) et cystéines. Cette dégradation de la couche hybride entraîne une diminution des forces d'adhésion des restaurations adhésives sus-jacentes.

L'hydrolyse de la couche hybride par les protéases endogène de la dentine est une équation aux multiples facteurs : le collagène, la dentine, les protéases, l'eau, le système adhésif. Il y a de multiples façons d'aborder ce problème pour la dentisterie adhésive. Le prétraitement de la dentine par une solution de chlorhexidine dans le but d'inhiber les protéases en est une. Cette stratégie apparaît comme la référence dans cette indication par le recul des publications la concernant. Cependant, elle n'est pas exempte de défaut et se limite à une approche effecteur/inhibiteur qui peut être réductrice face à un problème multifactoriel.

D'autres molécules ont montré une efficacité égale ou supérieur à la chlorhexidine concernant l'inhibition des protéases. Les objectifs de ce travail ont été dans un premier temps d'identifier et de décrire les étiologies de l'hydrolyse de la couche hybride. Ensuite, nous avons développé les stratégies alternatives, leurs caractéristiques et leurs mécanismes d'action. Enfin, nous avons synthétisé les axes de recherche actuels à l'aide d'une revue de la littérature.

I-Principes Généraux et Définitions

La mise en place d'une interface de collage dentine/résine se fait par déminéralisation de la matrice de collagène minéralisée et par l'infiltration de ce réseau par l'adhésif/primaire [1]. L'hybridation est donc un enchevêtrement de deux réseaux de polymère : le collagène déminéralisé et les résines acrylates. Cela permet un ancrage micro-mécanique à l'instar d'un « velcro » à l'échelle macromoléculaire [2] (figure 1).

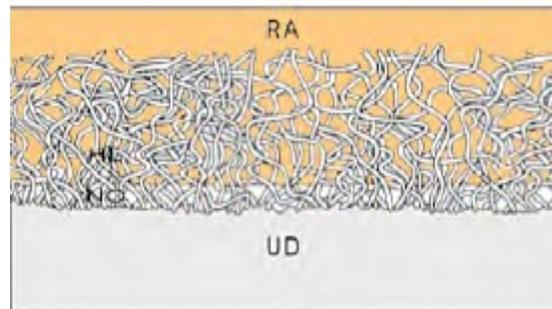


Figure 1 : Schéma de la zone de transition Resine/dentine,
RA : Résine Adhésive, HL : couche Hybride, NO fibrilles de collagène dénudées, UD : Dentine Minéralisée

Les phases de déminéralisation et d'infiltration peuvent être associées dans le cas des adhésifs auto-mordants ou self-etch. Leur emploi permet d'obtenir une infiltration plus efficace, puisque de proche en proche, mais moins profonde.

Les systèmes etch-and-rinse, nécessitent l'emploi d'un acide de mordantage suivi d'une phase de rinçage. Cette méthode offre un réseau collagénique déminéralisé plus en profondeur mais potentiellement plus difficile d'accès pour l'infiltration des monomères [2].

Quel que soit le système employé, à ce jour, l'hybridation dentine/résine est incomplète, laissant des fibrilles de collagène déminéralisées non enrobées. Il persiste donc un «gap» entre le front de déminéralisation et l'envahissement de l'adhésif [3-7].

1-La dentine

La dentine est un tissu minéralisé, avasculaire, humide, poreux dans lequel une matrice protéique, composée majoritairement de collagène de type I, est enrobée par des cristaux d'hydroxyapatite [8].

1.1- Composition

Elle est composée de 70% de matière inorganique, de 20% de matière organique et de 10% d'eau en poids [10]. La composition de la dentine est différente selon que l'on s'intéresse aux dentines primaires/secondaires ou à la dentine tertiaire [15] (voir figure 1).

Des facteurs extérieurs, physiques ou chimiques, peuvent modifier la composition de la dentine au cours de la vie : on notera des différences de composition dans la dentine cariée/déminéralisée/érodée. Ces différences peuvent influencer les propriétés mécaniques de la dentine ainsi que l'efficacité des systèmes adhésifs [11]. On y retrouve différentes dentines : dentine primaire, dentine secondaire et éventuellement dentine tertiaire [9].

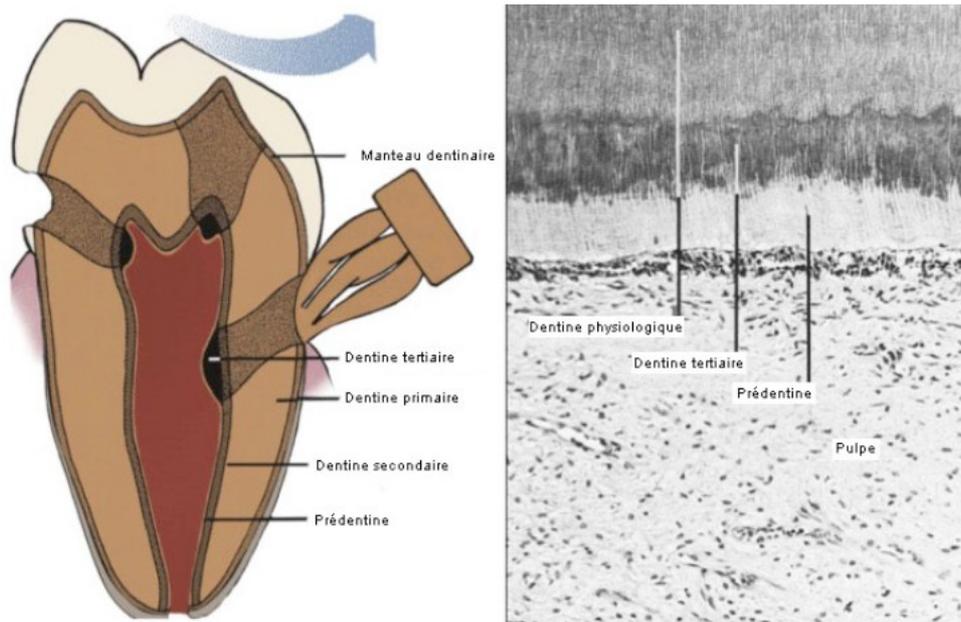


Figure 2 : Terminologie et distribution des différents types de dentine. Traduit de Ten Cate, Oral Histology 6ème édition [15].

La part organique est composée à 90 % de collagène de type I. Les collagènes de Type III et V, les protéines non collagéniques représentent les 10 % restants. Les protéoglycanes (PG) sont nombreux (decorine, biglycan, dermatane sulfate, perlecan, kératane sulfate) et majoritaires parmi des protéines dentinaires non collagéniques. Cette famille rassemble des molécules constituées d'une protéine centrale sur laquelle sont fixés des glycosaminoglycanes (GAG) via des protéines de liaison [17]. Les PG sont impliqués dans le processus de minéralisation de la dentine, dans le maintien de l'intégrité structurelle et tridimensionnelle de l'alignement fibrillaire du collagène [17,18]. On retrouve aussi des sialoprotéines, des protéines non phosphorylées (MGP, OCN), les SIBLING (DPP, DSP, DMP1, DGP, BSP, Ostéopontine, MEPE), des glycoprotéines, des facteurs de croissance et des enzymes, notamment les MMP [12-14][32-34].

La part minérale des tissus dentaires est composée exclusivement d'hydroxyapatite (HA) biologique polysubstituée. L'HA est une structure cristalline hexagonale suivant la formule $(Ca_5(PO_4)_3(OH))_2$ pour les HA stoechiométriques soit un cristal calcium-phosphate (ou apatite) hydroxylé [15].

1.2- Structure

La dentine présente une structure parcourue de tubules, parallèles et anastomosés contenant les prolongements des odontoblastes (figure 2).

La dentine est subdivisée en dentine inter-tubulaire et péri-tubulaire. La dentine inter-tubulaire est la dentine située entre les tubuli dentinaires tandis que la dentine péri-tubulaire est la dentine délimitant les parois des tubuli dentinaires.

La composition chimique et la structure histologique des dentines primaires et secondaires sont identiques. La structure et la composition de la dentine tertiaire est plus dense et plus minéralisée [15].

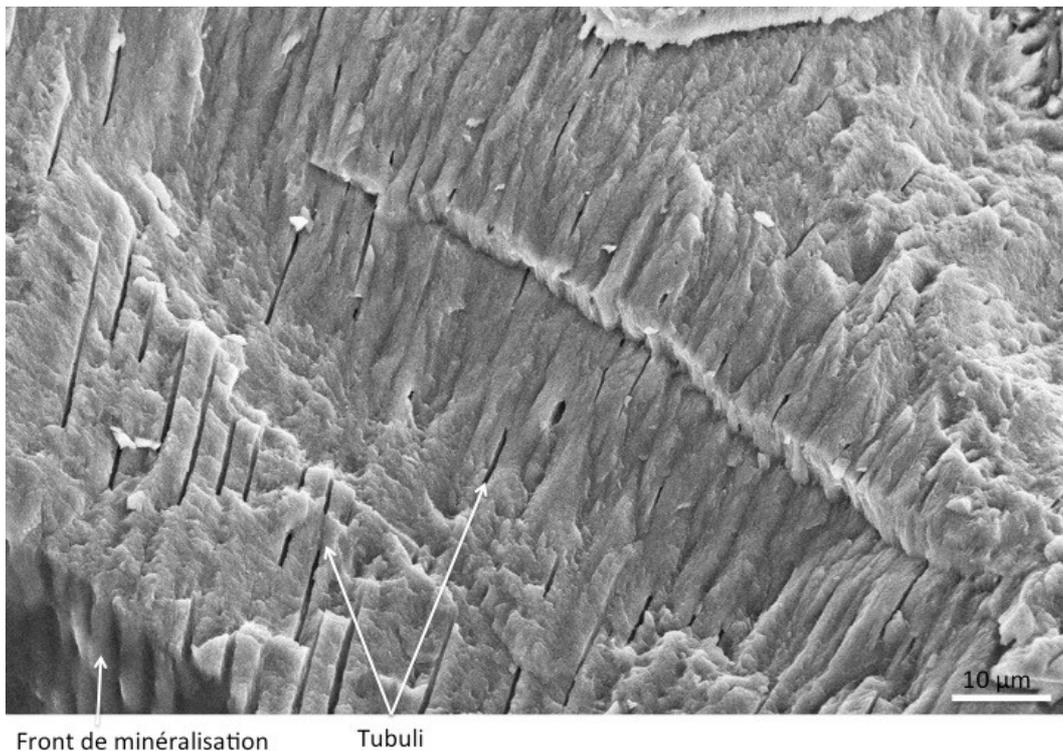


Figure 3 : Structure de la dentine par microscopie électronique à balayage (grossissement 2500 fois) [9]

Une molécule de collagène compte trois chaînes alpha, deux chaînes alpha1 et une alpha2 entrelacées dans une triple hélice gauche [19;20]. Les molécules de collagènes sont ensuite entrelacées dans une hélice droite (300 kDa, 300 nm de long, 1.5 nm de diamètre). De plus, les molécules de collagène sont constituées de trois domaines : une région triple hélicoïdale centrale (> 95%), une région aminoterminal non hélicoïdale (N-télopeptide) et une région carboxyterminale (C-télopeptide) [21]. Ces chaînes peptidiques forment spontanément des fibrilles de collagène insolubles par agrégation et empilement en parallèle. Ces fibrilles de collagène présentent un intervalle de 67 nm entre les molécules de collagène voisines et sont organisées en faisceaux [22].

Au cours du processus de maturation de la dentine, des cristallites minérales apatitiques précipitent et comblent d'abord les espaces entre les molécules de collagène, puis les espaces interfibrillaires [23] (figure 4). Ces cristaux sont les plus petits cristaux produits par le vivant (2–6 nm d'épaisseur, 30–50 nm de largeur et 60–100 nm de longueur) [16]. Les enzymes présentes dans la matrice extra-cellulaire et actives au cours de la dentinogénèse sont immobilisées et inactivées par la minéralisation[24].

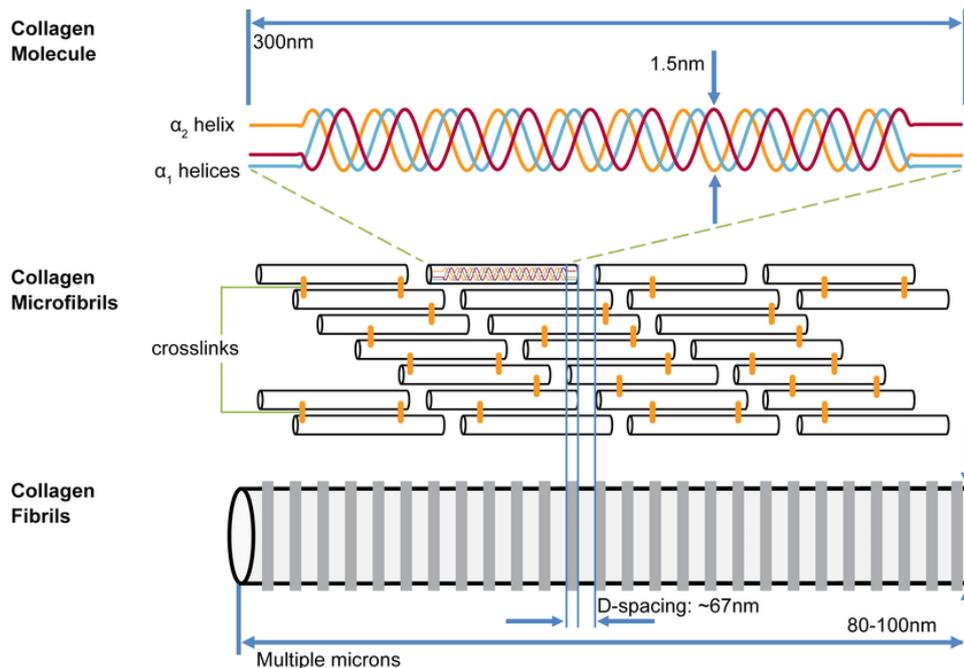


Figure 4 : Schéma de la structure des fibres de collagène [27].

1.3- Physiologie

La dentine est sécrétée par les odontoblastes, d'abord sous forme d'une matrice non minéralisée : la prédentine qui sera minéralisée progressivement. Pendant le développement de la couronne dentaire et jusqu'à l'apexogénèse c'est la dentine primaire qui est formée sur un rythme circadien, comme l'émail. La dentine secondaire est formée, de manière physiologique, après la fin de l'édification radiculaire et tout au long de la vie, en continu, au rythme de 0,4 $\mu\text{m}/\text{jour}$ chez l'Homme. Secondairement les tubuli de la dentine se sclérosent avec le temps. Les odontoblastes produisent rapidement de manière localisée, de la dentine tertiaire dite réactionnelle en réponse à divers stimuli ou agressions. La qualité, la quantité et la composition de cette dentine dépend de la durée et de l'intensité du stimulus. La dentine tertiaire sera réparatrice ou réactionnelle en fonction de l'agression subit. Les agressions iatrogènes de faibles intensités, sans destruction d'odontoblastes, conduiront à la production de dentine réparatrice. La dentine dite de réparation diffère de la dentine primaire ou secondaire dans sa morphologie. Elle présente peu ou pas de tubules du fait de son rythme de sécrétion rapide : jusqu'à 8 $\mu\text{m}/\text{jour}$. La dentine réactionnelle sera produite en réponse à de fortes agressions, avec altérations de couches cellulaires odontoblastiques et sub-odontoblastique. Cette barrière dentinaire est produite par cellules souches multipotentes de la pulpe, différenciées en cellules odontoblastes-like, au même rythme que la dentine primaire [15].

Le collagène dentinaire ne subit pas de turn-over métabolique, contrairement au collagène présent dans d'autres tissus de l'organisme. Par conséquent, le collagène dentinaire ne se dégrade pas facilement et n'est pas remplacé. Cette stabilité est due à la formation lente de liaisons transversales covalentes inter et intramoléculaires, qui se produisent entre l'extrémité C-terminale d'une molécule de collagène et l'extrémité N-terminale de la molécule de collagène adjacente [21]. Le collagène dentinaire est le plus réticulé du corps. Ces liaisons transversales sont responsables de la capacité du collagène de la dentine à être mordancé par un acide [25-26].

2- La Résine Adhésive

2.1- Composition

Depuis leurs prémices dans les années 50 [28][289], les systèmes adhésifs ont évolués [2]. Il est possible de dégager une composition commune [29] :

- Des monomères fonctionnels (HEMA, 4-META, 10-MDP, ...)
- Des monomères ou oligomères de réticulation (BIS-GMA, TEGDMA,..)
- Des initiateurs de polymérisation (camphroquinone, 1-phenyl-1,2 propanedione,..)
- Un ou des solvants (eau, alcool, acétone)
- Des charges inorganiques

Les monomères sont les constituants principaux des adhésifs. Ils sont similaires à ceux utilisés dans les résines composites, ce qui permet une continuité entre ces deux éléments [29]. Les agents de réticulation ont deux groupes polymérisables (groupes vinyle ou $-C=C-$) ou plus [31]. Le caractère hydrophile du polymère et les différences de solubilité entre le polymère et le solvant constituent des caractéristiques chimiques importantes. Les propriétés de solubilité et d'absorption définissent les échanges réseau polymérique/environnement. Ces échanges peuvent être les précurseurs à divers processus physiques ou chimiques comme le gonflement, la plastification, le ramollissement, l'oxydation ou l'hydrolyse, [50-52].

2.2- Structure

Les monomères s'associent en polymères essentiellement via des liaisons esters. Ces polymères peuvent être linéaires ou réticulés selon le nombre et la disposition des groupes de liaisons des monomères. Certains monomères possèdent des groupes chimiques particuliers qui ne servent pas à la polymérisation mais qui peuvent apporter des propriétés particulières au réseau, ce sont les monomères fonctionnels [29].

2.3- Physiologie

Plusieurs facteurs liés à la chimie et à la structure du réseau de polymères sont importants pour déterminer dans quelle mesure le matériau sera affecté par son environnement. Des liaisons esters, uréthanes et éthers, ainsi que de groupes hydroxyles sont fréquemment retrouvés dans la structure des monomères les plus utilisés. Ces liaisons sont hydrolytiquement sensibles [50]. Ainsi le groupe ester ($R_1-CO-OR_2$) qui forme la liaison entre deux unités monomériques du polymère est sensible à l'hydrolyse. Les monomères et polymères employés ne sont pas très hydrophiles. Malgré cela, ils entraînent une absorption d'eau inévitable. Cette absorption d'eau peut être dommageable [51]. L'incorporation d'eau en excès dans le processus de polymérisation entraîne un phénomène de plastification du polymère. La plastification se traduit par un « gonflement » du polymère. Ce dernier se déplace plus facilement vis à vis des autres polymères dans le réseau. La baisse des forces de frottement entre les polymères a pour conséquence un amoindrissement des propriétés mécaniques de l'ensemble [30]. On observe une différence de comportement entre les polymères, au cours du temps, notamment en terme d'absorption d'eau [50].

Il est généralement admis que les polymères hautement réticulés sont plus résistants aux réactions de dégradation. Lorsque la densité du réseau augmente, les espaces de diffusion entre ses mailles (porosité) diminue [50]. La porosité du réseau, sa solubilité et sa capacité d'absorption sont des paramètres structurels qui régissent la physiologie du réseau. Cette dernière est fonction de la nature des polymères, des quantités d'eau initiales et absorbées ainsi que des éventuelles charges renforçantes [51-52].

3- La Couche Hybride

3.1- Modification du substrat

La déminéralisation de la dentine, par le mordançage, intéresse une épaisseur de 1 à 10 μm . Dans cette zone, la composition et la structure de la dentine est modifiée. La part minérale est remplacée par l'eau de rinçage ou solubilisée, les solvants et composants de l'adhésif s'ajoutent à l'ensemble [35].

La déminéralisation se traduit par une exposition partielle ou totale des fibres de collagène. Structurellement la dentine déminéralisée n'est plus que le réseau collagénique. On passe donc d'une structure tri-dimensionnelle stable et rigide comme un échafaudage à un enchevêtrement de polymères flottant dans une phase aqueuse, pouvant s'effondrer sur elle-même, se collaber ou dans une certaine mesure s'étendre [36]. La dentine périlitubulaire plus minérale et sans trame collagénique est presque totalement éliminée par le mordançage [15]. Le mordançage a pour effet d'élargir le diamètre des tubules et canaux accessoires. Les fibres de collagène qui les forment sont partiellement ou totalement exposées [36-37].

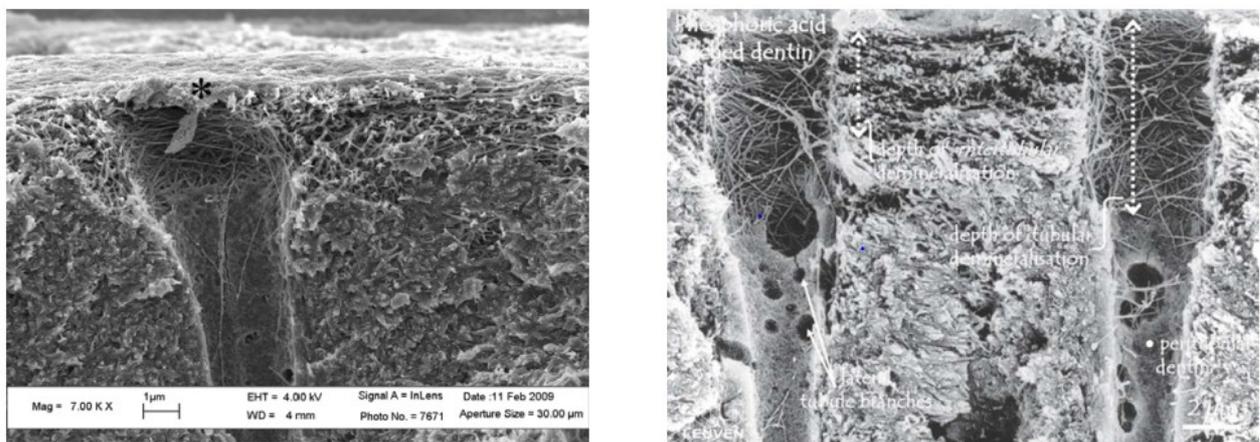


Figure 5 : dentine déminéralisée (microscopie électronique à balayage) [36-37]

3.2- Hybridation

L'hybridation correspond à la mise en place de la couche hybride : le réseau de dentine déminéralisée est infiltré par la trame résineuse. L'hybridation idéale consiste en l'infiltration complète et homogène des monomères à travers le réseau collagénique déminéralisé, ainsi que l'enrobage parfait de toutes les fibres de collagène précédemment exposées. Cette infiltration peut se faire en 1; 2 ou 3 temps selon le système utilisé (M&R3, M&R2, SAM2 et SAM1) [2].

Nous avons vu que cette infiltration n'est pas complète, aussi nous allons exposer les différents facteurs qui s'opposent à une hybridation idéale.

- La dentine concernée peut être inhomogène (dentine primaire/secondaire ou tertiaire, saine, cariée ou érodée, jeune ou non, coronaire ou radiculaire) ce qui aura des conséquences sur la profondeur de déminéralisation, la densité du réseau collagénique obtenu [5].

- Le degré d'hydratation du réseau collagénique est un facteur à prendre en compte : s'il est trop déshydraté il s'effondre sur lui-même et forme une barrière physique qui empêche l'infiltration des monomères. Au contraire une dentine trop aqueuse va diluer les monomères, les séparer selon leurs tailles, leurs poids moléculaires et leurs solubilités.
- La présence d'eau résiduelle peut diminuer le taux de polymérisation des monomères adhésifs, ce qui contribue à augmenter la perméabilité à l'intérieur de la couche adhésive [38-40].

Les monomères et les protéines de la matrice ont un potentiel hydrophile qui cause une absorption d'eau. La pression osmotique qui résulte de la présence de ces éléments hydrophiles empêche l'élimination complète de l'eau. En effet, l'eau est maintenue sur place par la baisse de la pression d'évaporation et ses liens avec les éléments hydrophiles [35].

4- L'hydrolyse de la couche hybride

Une hydrolyse est une réaction chimique et enzymatique dans laquelle une liaison covalente est rompue par l'action d'une molécule d'eau. La réaction d'hydrolyse peut intervenir avec ou sans catalyseurs, la réaction étant la même, ces derniers accélérant grandement la réaction.

Dans le cas de la couche hybride, l'hydrolyse intervient spontanément au cours du temps mais surtout à l'aide d'enzymes, qui sont des catalyseurs protéiques. Les monomères de la phase résineuse présentent de nombreuses liaisons ester qui sont sensibles à l'hydrolyse des estérases [49][265][275]] (figure 6). Les fibres de collagène à nue sont sensibles à l'hydrolyse, spontanée ou résultant de l'action des collagénases comme les MMP [265].

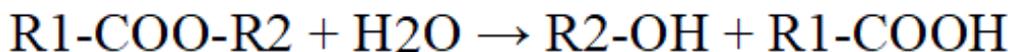


Figure 6 : Équation de l'hydrolyse d'une liaison ester

5- Les protéases endogènes de la dentine

La dentine, déminéralisée ou non, contient des métallo-protéases matricielles (MMP) 2;3;8;9.13 et 20 ainsi que des cathepsines [41-43]. Ces enzymes peuvent dégrader les fibres de collagène exposées au sein de la couche hybride [44-45].

Les MMP sont des protéinases qui dégradent les constituants de la matrice extra-cellulaire. Elles constituent une famille d'au moins 28 membres dont 23 sont retrouvés chez l'homme. Elles contribuent à différents processus physiologiques (embryogénese, turn over-tissulaire, processus pathologiques tels que les cancers, l'arthrite, la parodontite ou des processus fibrotiques). Elles sont également impliquées dans la destruction de la matrice extra-cellulaire lors de nécrose pulpaire [46-49][54].

Les MMP sont zinc/calcium dépendantes, c'est à dire qu'un ion zinc ou calcium doit être fixé par la protéine pour rendre son site actif fonctionnel [54]. Elles sont sécrétées sous forme de proenzymes ou zymogènes, impliquées dans l'embryologie de l'organe dentaire. Certaines se retrouvent emprisonnées dans la trame minéralisée de la dentine au cours de sa formation. Ce pool de MMP peut par la suite être libéré lors d'une phase de déminéralisation, par mordançage ou bien par attaque acide bactérienne [54].

II- Présentation des stratégies de prévention de l'hydrolyse

La dégradation de la couche hybride est un phénomène complexe et plurifactoriel. Les stratégies pour prévenir cette dégradation sont diverses et variées. Nous allons en présenter un certain nombre qui ressortent dans la littérature scientifique. Les publications concernant la chlorhexidine sont les plus nombreuses en ce qui concerne les stratégies de prévention de l'hydrolyse de la couche hybride [49]. Cependant, la chlorhexidine n'est pas exempte de défaut et se limite à une approche effecteur/inhibiteur qui peut être réductrice face à un problème multifactoriel.

1-Les Inhibiteurs de protéases

Les protéases endogènes de la dentine dégradent la couche hybride [3]. L'inhibition directe de ces enzymes via des inhibiteurs apparaîtrait comme un moyen de régler ce problème. Par inhibition directe on entend le fait d'occuper le site actif de l'enzyme ciblée afin de stopper la réaction qu'elle catalyse.

1.1- La famille des Ammoniums Quaternaires

Les ammoniums quaternaires sont des composés chimiques de formule générale $R_4N^+ X^-$. Ils sont obtenus par substitution de radicaux organiques aux atomes d'hydrogène d'un ion ammonium. Dans une structure quaternaire, l'atome d'azote est lié de manière covalente à quatre groupes alkyles [56].

Ce sont des composés bipolaires, cationiques, ayant des propriétés tensioactives, biocides, sporostatiques et mycobacteriostatiques, utilisés comme désinfectant ou surfactant. Au-delà de ces propriétés, chaque membre de cette famille chimique a des propriétés physico-chimiques propres dues à leurs différentes longueurs de chaînes [59][61].

L'activité antibactérienne est liée à leur capacité de liaison aux charges négatives de la membrane cellulaire. Cela entraîne une perturbation de la bicouche lipidique, une fuite de composants intracellulaires et éventuellement la mort de micro-organismes. [59]. Une grande partie de l'activité antibactérienne des monomères cationiques est affectée par leurs propriétés tensioactives c'est à dire par la longueur des chaînes hydrophobes [60-61] [74-75].

1.1.1- Le Chlorure de Benzalkonium

Le chlorure de benzalkonium (BAC), comme le biganide de la chlorhexidine, se lie à l'hydroxyapatite au collagène de la dentine via des groupes phosphates et carboxyliques chargés négativement [68]. Cependant cette adhésion reste le fait de forces électrostatiques : plus de la moitié du BAC est éliminé après un rinçage à l'eau [65].

Le BAC est un mélange de chlorures d'alkylbenzyl-diméthylammonium de différentes longueurs de chaînes alkyle [63]. Il présente différents homologues en fonction de la longueur de chaîne d'alkyle (de C8 à C18) :

- l'homologue BAC-C12 est appelé chlorure de benzodeodécium
- l'homologue BAC-C14 est appelé chlorure de miristalkonium
- l'homologue BAC-16 est appelé chlorure de cétalkonium

Chaque homologue a différentes propriétés (biocide, chimique et physique) en relation avec la longueur de chaîne [75] [57-58], cependant la composition exacte est rarement détaillée par le fabricant et dépend du procédé de fabrication [63].

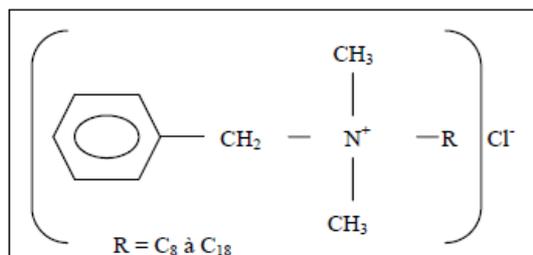


Figure 7: formule chimique du chlorure de benzalkonium [72].

Il peut se présenter sous forme de poudre amorphe, de paillettes gélatineuses ou de gel épais de couleur blanche à jaunâtre, très hygroscopique, d'odeur légèrement aromatique. On le retrouve également en solution puisqu'il est très soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone [63].

Le BAC a une action anti-MMP [13], notamment les MMP 2 ; 8 et 9 [65]. Le BAC n'altère pas les propriétés adhésives des restaurations [66-70][73].

1.1.2- Méthacrylate de Benzalkonium

Le méthacrylate de benzalkonium est obtenu en greffant un groupe méthacrylate au chlorure de benzalkonium. Cela lui permet de co-polymeriser avec les autres monomères de l'adhésif. L'inclusion du composé actif au sein du polymère offre une plus grande résistance à l'éluion du-dit composé. Il présente potentiellement un effet anti-MMP plus durable dans le temps. Cependant le méthacrylate de benzalkonium une fois inclus dans le polymère n'est plus libre, contrairement aux MMP circulantes.

1.1.3- MDPB

Il a été développé en 1993, par Imazato, en tant qu'agent antibactérien polymérisable, dans le but de limiter la prolifération bactérienne, les caries secondaires et les déminéralisations des restaurations collées [77].

Le 12-méthacryloyloxydodecylpyridinium bromide (MDPB) est un monomère d'ammonium quaternaire fonctionnalisé avec un groupement méthacrylate, de formule générale C₂₁H₃₄BrNO₂ [75]. Sa structure est analogue du chlorure de cetylpyridium [79]. Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool du fait de sa polarité [85] [89]. Il peut être intégré au primer, à l'adhésif mais aussi au composite lui-même [88].

Le MDPB présente un fort pouvoir antibactérien sous forme libre et un pouvoir bactériostatique une fois intégré à la trame résineuse. Son mécanisme d'action est le même que pour les autres ammoniums quaternaires [75][79] [84-86] [88]. Son groupement méthacrylate s'intègre aux chaînes polymériques des restaurations adhésives, il est immobilisé dans la trame résineuse et l'on n'observe pas d'éluion du produit au cours du temps [78].

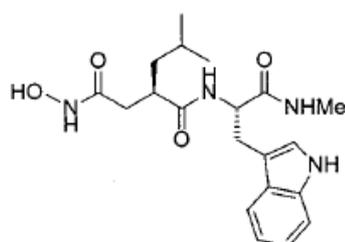
Le MDPB a une action anti-MMP, notamment les MMP 2;8;9 et cathepsine K. [82-84] Son utilisation n'altère pas les propriétés adhésives des restaurations [2-4][9][13] [76] [78-79] [83] [87].

Le MDPB est intégré à la composition commerciale du Clearfil SE Bond.

1.2 Galardin

Le Galardin, aussi connu sous les noms de GM6001 ou Ilomastat [176], a été développé par Grobelny en 1992 [175]. C'est un inhibiteur synthétique de MMP. Il est utilisé en oncologie [177], en ophtalmologie [178], en cardiologie [179] mais aussi dans de nombreux autres domaines de recherche du fait de l'ubiquité des MMP dans le corps humain [180]. Son nom complet est le N-[(2R)-2-(hydroxamidocarbonylméthyl)-4-méthylpentanoyl]-L-tryptophan méthylamide, de formule moléculaire C₂₀H₂₈N₄O₄. Le Galardin est un acide hydroxamique connu comme chélateur de métaux [175]. Il est soluble dans l'eau, l'acétone et dans l'alcool [182][185]. Son action inhibitrice de MMP vient de sa capacité de liaison avec le centre zinc actif des MMP [174].

Figure 8 : Schéma de la molécule de galardin et Dose inhibitrice 50 (DI50) pour différentes MMP [181].



GM6001 (39)

K _i	MMP-1	0.4 nM
	MMP-2	0.39 nM
	MMP-3	26 nM
	MMP-8	0.18 nM
	MMP-9	0.57 nM

Le galardin a une action anti-MMP, notamment les MMP 1 2 3 8 et 9 [181][185]. Son utilisation n'altère pas les propriétés adhésives des restaurations. [183-185].

Le Galardin est expérimentalement appliqué de manière topique en prétraitement, dans une solution aqueuse à 0,2mM, pendant 30s à 60s puis séché avant l'application de l'adhésif [183-186] ou inclut dans l'adhésif/primaire [182][184].

Le Galardin possède de nombreux analogues aux propriétés plus ou moins proche, tels que le Batimastat ou le GM1489[181][354].

2- Les Agents de Réticulation du Collagène

Le terme de *crosslinking* peut se traduire par réticulation ou pontage. Il désigne la formation de liaisons chimiques entre des protéines ou d'autres molécules suite à l'application de chaleur, d'une pression ou de radiations sur un tissu. Toute réaction de réticulation nécessite un apport énergétique, un substrat et du temps [151].

Appliqué au collage dentinaire ce principe cherche à créer des pontages entre les molécules de collagène I exposées afin d'occuper les sites collagéniques sensibles à la dégradation enzymatique. On cherche également à densifier la trame collagénique et donc l'enchevêtrement de réseaux que représente la couche hybride. Cette densification va aussi limiter les possibilités d'interaction des protéases en les immobilisant. La réticulation du collagène par de tels agents augmente la stabilité du tissu cible vis à vis de la dégradation enzymatique [90].

Il existe deux types d'agents de réticulation du collagène avec des mécanismes et réactions propres : les agents glutaraldéhydes (ainsi que des composés époxy) d'un côté et les agents type carbodiimides de l'autre. Cette différenciation est liée à leurs modes d'actions [90].

- Le glutaraldéhyde et les composés époxy peuvent être utilisés pour ponter des groupes amino de résidus de lysine ou d'hydroxylysine de différentes chaînes polypeptidiques par des liaisons de réticulation monomériques ou oligomériques.
- La formation de réticulations de type amide par des carbodiimides implique l'activation des groupes acides carboxyliques des résidus d'acide glutamique ou aspartique pour donner des groupes O-acylisourée. Les liaisons croisées sont formées après une attaque nucléophile par des groupes amino libres de résidus lysine ou hydroxylysine.

2.1- Glutaraldéhyde

Le glutaraldéhyde est un dialdéhyde ayant une forte affinité pour les groupes amines primaires libres des acides aminés [92]. De formule chimique $C_5H_8O_2$ c'est un composé très réactif et donc peu stable qui peut polymériser en présence d'eau. Il est utilisé dans de nombreux domaines de l'industrie, de la santé et de la recherche pour ses propriétés fixatives et biocides. On le retrouve dans les techniques de gel d'électrophorèse, la conservation des tissus en thanatopraxie ou biologie. C'est un composant de solutions de développement de films de rayons X, un agent de désinfection mais aussi un co-formulant dans certains vaccins [92-93].

Le glutaraldéhyde a d'abord été utilisé en dentisterie comme agent désensibilisant, dans le cadre du traitement des sensibilités radiculaires [100], puis inclus dans la composition d'adhésif (iBond, Syntac et Probond)[29] notamment pour son effet antibactérien [101].

Le glutaraldéhyde a été associé à une diminution du taux de dégradation du collagène [95-96] et à des propriétés améliorées du collagène de la dentine [97][101]. Il a montré un effet inhibiteur de MMP durable dans le temps [99-100]. Cependant la cytotoxicité élevée [95], son caractère allergène [102] voire mutagène [103-104] est un inconvénient du glutaraldéhyde, ce qui limite son usage clinique.

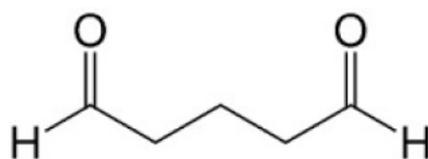


Figure 9 : La molécule de glutaraldéhyde [93].

Bien que le glutaraldéhyde soit l'agent le plus largement connu de cette classe des aldéhydes, une capacité de réticulation similaire est relevée avec d'autres aldéhydes tels que le formaldéhyde et le glycéraldéhyde [98].

2.2 - Les polyphénols

Les polyphénols sont une superfamille de molécules organiques. Ils sont omniprésents dans les plantes ligneuses et certaines plantes herbacées [105-106]. Ils se caractérisent par la présence d'au moins deux groupes phénoliques. Cette superfamille comprend de nombreuses sous-familles telles que les tanins, les flavanoïdes, les acides phénoliques, les proanthocyanidines, les catéchines, les acides galliques, etc..

A ce jour plus de 9000 polyphénols sont répertoriés et plusieurs centaines sont présents dans les plantes comestibles. Le nombre et la concentration des différents polyphénols dans le végétal peuvent varier en fonction du stade de maturité ou de la partie de la plante étudiée. De plus ils jouent un rôle dans la physiologie des plantes : la croissance, la structure, la défense vis à vis des pathogènes, la pigmentation, etc.[116-117].

<i>Famille de polyphénols</i>	<i>Classe de polyphénols</i>	<i>Sous-Classe</i>	<i>Exemples de Polyphénols individuels</i>	<i>Aliments riches en polyphénols répertoriés dans littérature</i>	
FLAVONOÏDES	Anthocyanines		Cyanidine Delphinidine Malvidine Pelargonidine Peonidine Petunidine	Baies et autres fruits colorés : fruits rouges, myrtilles, cassis, canneberges, bleuets, raisin rouge et noir, cerises.	
	Chalcones		Xanthohumol	Bière	
	Dihydrochalcones		Phlorétine	Pommes	
	Flavanols	Catéchines		Catéchine	Cacao, chocolat, thé, fruits
		Théaflavines		Epicatéchine	Thé
		Proanthocyanidines		Epigallocatechine gallate	Cacao, chocolat, vin rouge, pommes, prunes
	Flavanones		Hesperétine Naringénine Naringine	Agrumes et jus de fruits	
	Flavones		Apigénine Tangerétine Luteoline	Persil, céleri, thym, piment	
Flavonols		Quercétine Kaempferol Luteoline Myricétine	Chou rouge, Oignon jaune, Cerise, Tomate, Brocoli, Myrtille, Abricot, Pomme, Raisin noir, Thé vert et noir		
Isoflavones		Daidzéine Genistéine Glycitéine	Soja, aliments à base de soja, légumineuses		
ACIDES PHENOLIQUES	Acides Hydroxybenzoïques		Acide Gallique Acide hydroxybenzoïque	Mûre, framboise, fraise, cassis	
	Acides Hydroxycinnamiques		Acide Cafféique Acide Ferulique Acide Chlorogénique Acide Coumarique	Pommes, Prunes, Tomate, Raisins, Blé, Mangues	
	Autres acides phénoliques		Acide homovanillique	Thé, olives, divers	
STILBENES			Resveratrol	Raisin, vin, cacahuètes, grenade, arachide.	
LIGNANES			Matairesinol Enterodiol Enterolactone	Graines de lin, lentilles, ail, asperges, carottes, poires, pruneaux.	
AUTRES POLYPHENOLS			Tyrosol Hydroxytyrosol	Huile d'olive, vin rouge, vin blanc, bière, etc.	

Figure 10 : Classifications des polyphénols d'après Phenol-Explorer [116-117]

Les polyphénols représentent des structures hautement hydroxylées capables de former un complexe insoluble avec les glucides et les protéines. [107]. On pense que les complexes résultants dérivés de l'interaction des polyphénols et du collagène sont stabilisés principalement par liaison hydrogène entre la protéine amide carbonyle et l'hydroxyle phénolique, ainsi que par des liaisons covalentes et hydrophobes qui ne s'hydrolysent pas facilement[106-108].

2.2.1- Les proanthocyanidines

Les proanthocyanidines sont des flavonoïdes oligomériques, constitués d'assemblage de catéchines maintenues entre elles par une ou des liaisons C=C.

Les proanthocyanidines présentent une grande diversité structurale qui résulte des différentes unités monomériques, de leurs liaisons et du degré de polymérisation [98].

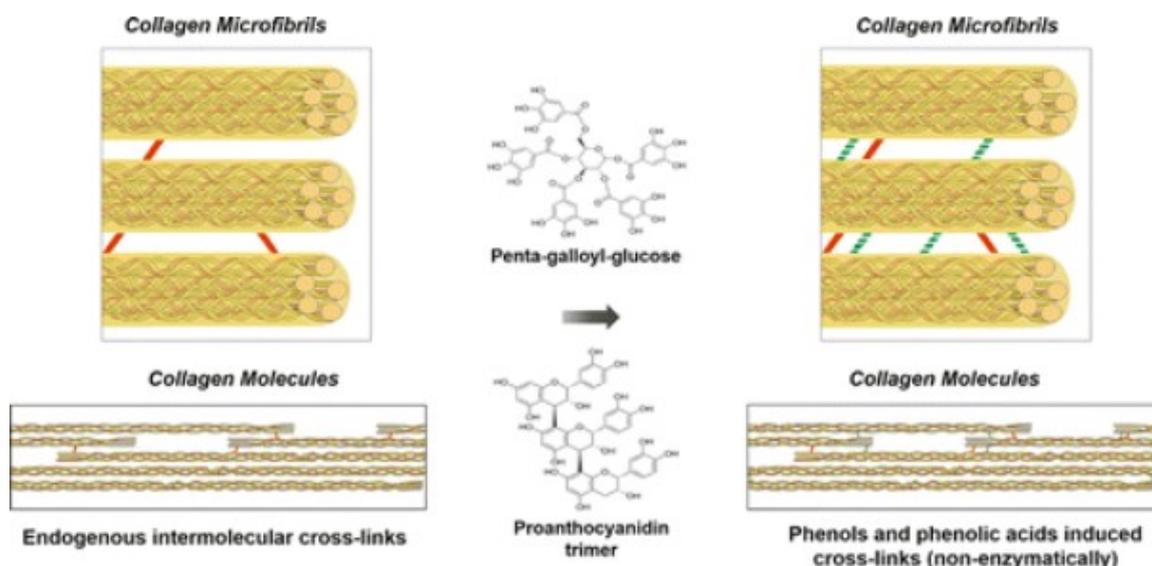


Figure 11 : Schéma décrivant l'action des proanthocyanidines et mécanisme de réticulation du collagène [115].

Les proanthocyanidines sont solubles dans l'eau, l'alcool et les solvants organiques, ils ont la propriété de faire précipiter les protéines, notamment les protéines riches en proline et de libérer des anthocyanidines colorées lorsqu'elles sont chauffées dans une solution acide [113-114].

Ils peuvent, via leurs groupements hydroxyles, se lier aux groupes hydroxyles, carboxyles, amines et amides du collagène et ainsi assurer la médiation des réticulations par des liaisons hydrogènes [115].

Dans la littérature on retrouve sous l'appellation proanthocyanidines, des extraits de pépins de raisin (Grape Seed Extract, GSE) issus pour la plupart de *Vitis vinifera*, des extraits de graine de cacao. Son utilisation se fait en prétraitement de la dentine ou intégrée à la composition de l'adhésif [95][98] [109][111-112].

2.2.2- Les catéchines

Les catéchines constituent les unités monomériques des proanthocyanidines. Ce sont des flavan-3-ol. Elles possèdent 2 carbones chiraux (C2 et C3) et existent sous différentes formes épimériques : les 2*R*,3*S*-flavan-3-ols, les 2*R*,3*R*-flavan-3-ols (préfixe épi-), et les très rares 2*S* (2*S*,3*S* ou 2*S*,3*R*) (préfixe ent-).

La famille des catéchines comprend la catechine, l'épicatchines (EC), le gallo catechin (GC), l'épigalocatechine (EGC), l'afzelechine (AZ), l'epiafzelechine (EAZ) et leurs esters d'acide 3-O-gallique : la catechine gallate (CG), l'epicatechine gallate (ECG), la gallo catechine gallate (GCG), l'epigalocatechine gallate (EGCG). Les flavan-3-ols les plus abondants sont la (+)-catechine, la (-)-épicatéchine, la (+)-gallocatéchine et la (-)- épigallocatéchine [105].

Plus petites, de plus faible poids moléculaire que les proanthocyanidines, les catéchines purifiées présentent l'avantage d'être plus homogènes et donc potentiellement permettre des résultats plus reproductibles que les extraits naturels utilisés pour les préparations de proanthocyanidines [98].

2.2.2.1- Gallate d'épigallocatéchine (EGCG)

L'EGCG est un ester d'acide 3-O gallique, présent en grande quantité dans le thé vert [117-118], il est étudié et utilisé pour ses propriétés anticancéreuse, anti-inflammatoire, antioxydante, anti-bactérienne et antivirale [119-122][125].

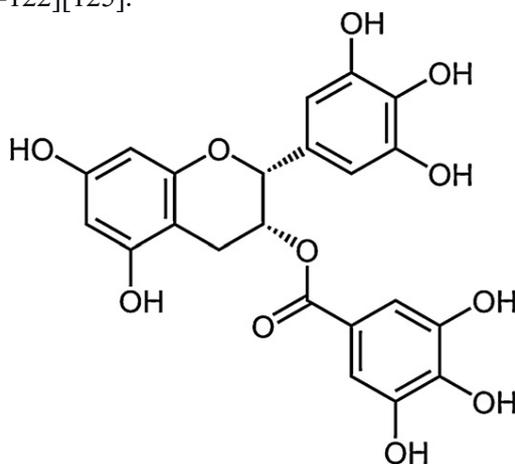


Figure 12 : Schéma de la molécule d'EGCG [127]

L'EGCG par sa capacité à chélater les ions métalliques, dont le Zn^{2+} , a une action anti-MMP notamment sur les MMP 2 et 9 [123][124][171-172] mais aussi anti cathepsines [170] et ce même à faible dose [171]. Son utilisation n'altère pas les propriétés adhésives des restaurations [126-128]. On le retrouve dans la littérature, utilisé en prétraitement de la dentine [126][128] ou mélangé à l'adhésif [127].

2.2.3- Hesperidine

L'hespéridine (HPN), l'hespéridine-7-O-rutinoside ou (5,7,3'-trihydroxy-4'-methoxyflavone 7-rhamnoglucoside), est un flavonoïde extrait d'agrumes, présent principalement dans le flavedo : l'écorce des fruits des espèces du genre Citrus.

L'HPN est utilisé en médecine pour ses propriétés anti-inflammatoire [138-139], analgésique [140], antimicrobien [141] et anti-oxydante [142]. La recherche s'intéresse à ses propriétés en carcinologie [143] ou concernant la prévention de la perte osseuse [144]. L'HPN a montré un effet limitant la production et l'activité des MMP sur des cellules pulmonaires [145].

On retrouve l'hespéridine, comme protecteur vasculaire et veinotonique, dans la composition de plusieurs médicaments comme le BICIKRAN, CYCLO FORT 3, DAFLON, utilisés dans le traitement symptomatique des jambes lourdes et des hémorroïdes. L'hespéridine rentre aussi dans la composition de nombreux produits cosmétiques (dentifrice, bain de bouche GUM SensiVital®+ [146]).

L'hespéridine incorporé à l'adhésif a été utilisé expérimentalement par Islam et al, qui ont montré que son utilisation n'altérerait pas les propriétés adhésives des restaurations [109][148-149].

2.3- Carbodiimides

L'Ethyl-3-[3-diméthylaminopropyl] Carbodiimide (EDC) est un dérivé très stable de la cyanamide obtenu par synthèse. Il est principalement utilisé en chimie organique comme un intermédiaire réactionnel. Il est également employé comme agent de couplage, agent fixateur en biologie, chimie organique, cosmétique et photographie pour la modification/ le couplage de peptides et/ou de protéines [129-130].

L'effet réticulant de l'EDC s'exprime en formant une liaison amide covalente stable entre deux protéines. Il y a production d'urée lors de cette réaction [134].

L'EDC agit comme les autres cross-linker en limitant le déplacement des protéases par la densification du réseau collagénique mais aussi en fixant ces protéases [133]. L'EDC est parfois associé au N-hydroxysuccinimide (NHS) pour augmenter son effet réticulant [137].

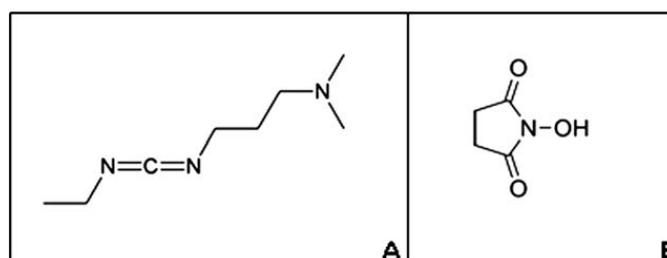


Figure 13 : Représentation de L'EDC (A) et du NHS (B)

L'EDC, utilisé en prétraitement dentinaire, a montré un effet inhibiteur de MMP 2 et 9 [131-132], son utilisation n'altère pas les propriétés adhésives des restaurations. [133-135] L'EDC a une cytotoxicité faible malgré la libération d'urée [133].

2.4- Riboflavine

La Riboflavine plus connue sous le nom de vitamine B2 est une vitamine hydrosoluble. C'est une molécule non toxique, biocompatible, inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS notamment pour son usage en complément alimentaire. Elle est aussi utilisée comme colorant alimentaire, l'E106, pour sa coloration jaune.

Sa capacité à produire des radicaux oxygénés est utilisée en ophtalmologie dans le cadre du traitement du keratocône par réticulation photo oxydatif, associé à des UVA [151].

L'utilisation de la riboflavine associée aux UVA en prétraitement de la dentine a montré un effet inhibiteur de MMP, notamment les MMP 2 et 9 [152]. Son utilisation n'altère pas les propriétés adhésives des restaurations [155]. Le prétraitement dentinaire est réalisé avec des solutions contenant de 0,1 % à 1 % de riboflavine, appliquées de 1 à 5 minutes suivi d'une irradiation allant de 20 à 120 secondes selon les protocoles [150][152-154].

L'association aux UVA permet l'apport d'énergie nécessaire à la formation des liaisons covalentes. La riboflavine présentant deux pics d'absorption maximale, à 365nm et 430nm. Les radiations à 365nm délivrant plus d'énergie sont les plus employées [151]. Cependant, Fawzy et al ont montré que l'utilisation de lampes à photopolymériser comme celles utilisées en odontologie, délivrant une lumière bleue en moyenne à 480nm, donnaient des résultats acceptables bien que moins performant que les UVA [150].

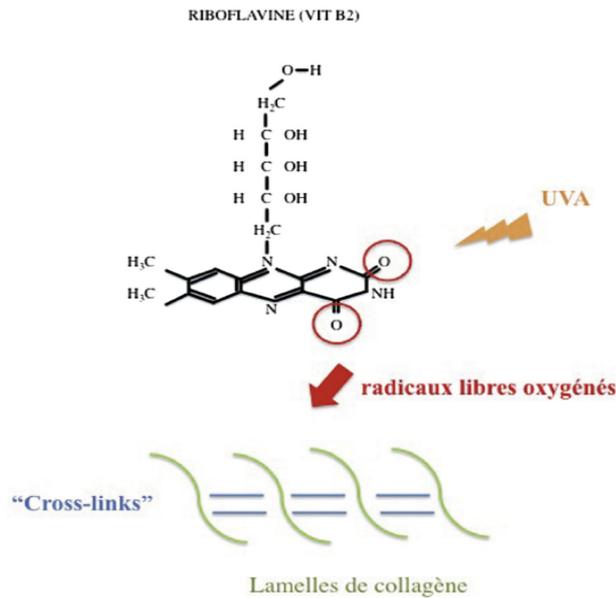


Figure 14 : représentation schématique du mécanisme de réticulation par la riboflavine [151].

3-Modification Substrats

La modification du substrat pour le rendre plus favorable à l’adhésion et moins susceptible à la dégradation est une façon de préserver l’efficacité des restaurations collées.

3.1- EDTA

L’acide éthylènediaminetétraacétique est un acide aminocarboxylique de formule brute $C_{10}H_{16}N_2O_8$. Synthétisé par Franz Münz en 1935, il est employé dans plusieurs domaines de la chimie, de la biologie, de la médecine, de l’agronomie ou encore de l’industrie pour ses propriétés de chélation des ions métalliques [156].

L’EDTA a une action anti-MMP [157], sa capacité à partiellement dissoudre la phase minérale de la dentine sans en altérer la phase organique évite d’endommager la structure fibrillaire. Autrement dit l’utilisation d’EDTA permet de déminéraliser en inter-fibrillaire tout en préservant les cristaux intra-fibrillaire. Cela évite l’effondrement du réseau collagénique et favorise la rétention des protéines (MMP incluses) initialement présentes dans la dentine [158-165]. La chélation des ions (Ca^{2+} , Zn^{2+} entre autres) peut expliquer les propriétés anti-MMP. De plus on peut imaginer que le maintien de la structure sans effondrement permet une meilleure infiltration résineuse.

Son utilisation se fait en prétraitement, remplaçant l’acide phosphorique pour le mordantage, sous forme liquide à des concentrations allant de 0,1M à 0,5M, dosé à 17 % ou encore en gel à 24 %. Il est appliqué sur des périodes allant de 60 à 90 secondes avant d’être rincé [135][164-168].

3.2- DMSO

Synthétisé par Alexander Mikhaylovich Zaytsev en 1886, le diméthylsulfoxyde (DMSO) est un solvant polaire organosulfuré. De formule brute C_2H_6OS il possède un groupement $S=O$ hautement polaire et deux groupements méthyles hydrophobes. C'est une molécule aprotique (sans H^+) capable de dissoudre les composés polaires et non-polaires [187]. Il est utilisé en chimie, en pharmacie et en médecine pour ses propriétés de solubilisation.

Le DMSO est soluble dans la plupart des solvants utilisés en dentisterie adhésive [188], sa nature amphiphile s'associe aussi bien aux monomères hydrophobes qu'hydrophiles et permet d'augmenter l'infiltration des surfaces biologiques. [189] Il permet de dissocier les fibres de collagène liées en réseau et d'augmenter la mouillabilité du réseau collagénique [190].

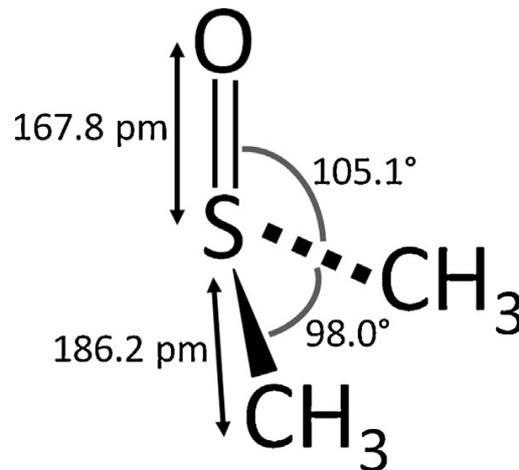


Figure 15 : Structure et dimension de la molécule de DMSO

Du fait de sa solubilité, le DMSO peut être expérimentalement utilisé en prétraitement de la dentine [187][191][193-194] ou inclus dans la formulation du primaire/adhésif [192]. Il est employé à des concentrations allant de 0,001 % à 20 %, le temps d'application peut varier de 30 à 120 secondes.

Un effet anti-MMP a été rapporté concernant les MMP 2 et 9 [191][187]. Son application n'altère pas les propriétés adhésives des restaurations [187][191-194].

3.3-NaOCl

L'hypochlorite de Sodium de formule brute $NaOCl$, est connu du grand public pour entrer dans la composition de l'eau de javel. Il est utilisé dans l'agriculture, l'industrie chimique, l'alimentaire, la production du verre, du papier, dans l'industrie pharmaceutique et de synthèse ainsi que dans le traitement de l'eau et des déchets. Il est aussi employé en odontologie pour l'irrigation endodontique.

Sa dilution en milieu aqueux conduit à la formation d'acide hypochlorite qui libérera lui-même de l'acide chlorhydrique et de l'oxygène. Ce sont les propriétés oxydantes puissantes de l'oxygène qui sont à l'origine de l'action du $NaOCl$ comme agent déprotéinisant non spécifique. Plus précisément c'est la libération de radicaux superoxydes O_2^- qui fragmente les chaînes peptidiques, détruisant de fait les structures protéiques.

L'utilisation du NaOCl en prétraitement dentinaire, après mordantage acide, va avoir pour effet d'éliminer des protéines non minéralisées. C'est-à-dire le collagène et les protéines associées, y compris les MMP [195]. La surface dentinaire ainsi préparée est semblable à la surface amélaire mordancée [196] : des tubules ouverts sans fibrilles de collagène exposées [197-198].

L'élimination du filtre que représente le réseau collagénique permet une meilleure infiltration résineuse. La modification de surface liée au traitement de la dentine par le NaOCl pourrait permettre de dépasser les valeurs d'adhésion des restaurations collées issus de l'hybridation classique.

Le NaOCl est utilisé expérimentalement à des concentrations allant de 0,5 % à 10 % [195-202], il peut aussi être employé sous forme de gel à 10 % [203] durant des périodes allant de 30 à 60 secondes [195-203]. L'effet anti MMP n'est ici pas recherché directement.

3.4-Ethanol Wet bonding

L'Ethanol Wet bonding est une technique, appliquée à la dentine préalablement déminéralisée, qui vise à déshydrater le réseau collagénique en remplaçant l'eau par de l'éthanol. Ce changement de solvant sert plusieurs intérêts :

- Maintenir des espaces inter fibrillaires ouverts plus larges pour éviter l'effondrement de la matrice collagénique [205].
- Éliminer l'eau résiduelle qui alimenterait l'hydrolyse du réseau collagénique [3][44].
- Limiter la séparation de phase des monomères hydrophobes en milieu aqueux [208-209].
- Améliorer la solubilité et la miscibilité des monomères [214].

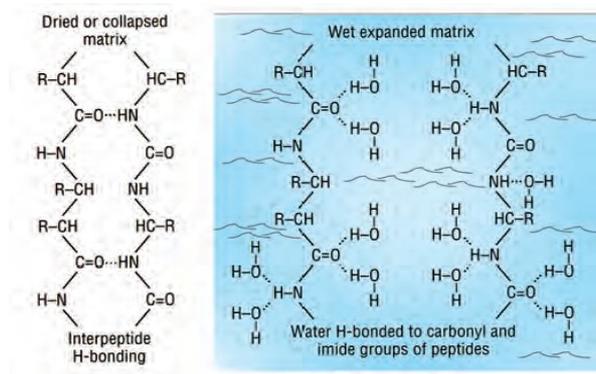


Figure 16 : Représentation des différences entre matrice asséchée (gauche) et solutée (droite) [214].

L'Éthanol par sa pression de vapeur saturante plus élevée que l'eau permet l'évaporation accrue de cette dernière malgré ses liaisons hydrogènes avec le collagène hydrophile. Les espaces inter fibrillaires, libérés de leur gaine aqueuse, sont plus accessibles aux monomères car la microperméabilité est augmentée. [3][136][211-212]. L'élimination de toute l'eau semble impossible [217-218] mais la solvatation éthanolique « imprimerait » sa marque et laisserait les protéases responsables de l'hydrolyse dans une conformation inactive [214].

L'application d'éthanol pour saturer la dentine intervient après le mordantage acide. Le protocole peut varier tant sur le nombre d'applications, que sur la concentration en éthanol et bien sûr le temps d'application (tableau 1). Le contrôle de l'évaporation et la conservation du substrat « visiblement humide » participent à rendre l'éthanol wet bonding technique praticien dépendant.

Auteur	Référence	Concentration Ethanol	Temps d'application
Hosaka	[205]	100 %	60s
Perote	[219]	70 %	60s
Sadek	[206]	50%, 70%, 80%, 95% puis 3×100%,	30 s chaque i.e.3min 30 s <i>in toto</i>)
Sadek	[207]	50%, 70%, 80%, 95% puis 3×100%,	30 s chaque; i.e.3min 30 s <i>in toto</i>)
Venigalla	[136]	50% puis 100 %	15s → 30s
Talungchit	[220]	100 % x 3	15s
Sartori	[218]	100 %	30s
Li	[211]	100 %	60s

Tableau 1 : protocoles Ethanol Wet bonding

3.5-Nanoparticule de charge et/ou agents de reminéralisation

Nous avons réuni sous le terme nanoparticule un ensemble de stratégies qui ont pour point commun d'utiliser des particules de très faible taille (20µm ou moins)[243]. De nombreuses voies sont étudiées : l'utilisation de Calcium et Phosphate amorphe [224], de résines chargées [225], verres bioactifs [236][227], de « micro-filler » divers (Zinc, Potassium Oxalate, etc), d'analogues poly-anionique de phosphoprotéines dentinaire [235-251]. L'inhibition enzymatique directe et la reminéralisation sont les grands mécanismes en jeu dans ces stratégies. L'inhibition enzymatique via par exemple l'emploi d'ions Zn reprend le principe des inhibiteurs classiques mais à une échelle plus réduite permettant une diffusion accrue [238].

La reminéralisation médiée par l'emploi de nanoparticules vise aussi à préserver la couche hybride de l'hydrolyse. Les nanoparticules diffusent à travers les canaux aqueux de la dentine non infiltrée par la résine. Les défauts sont ensuite comblés par les cristaux minéraux qui se forment. L'eau résiduelle est chassée par la reminéralisation progressive. La reminéralisation est une forme de déshydratation. En déplaçant l'eau résiduelle nécessaire à l'hydrolyse les MMP sont inactivées [224] [230][283].

Ces nanoparticules peuvent être intégrées à l'adhésif, à la résine ou bien être appliquées en prétraitement de la dentine. L'efficacité des différentes stratégies est variable en fonction de nombreux paramètres tels que la concentration, la taille, la granulométrie, et le pH [225-251].

3.6-Laser

Le terme Laser est un acronyme signifiant « Ligth Amplification by Stimulated Emission of Radiation » c'est à dire amplification de lumière par émission stimulée de rayonnement. Initialement développé par Perrot et Fery en 1896. C'est une source de rayonnement pouvant produire d'intenses champs électromagnétiques dans des bandes spectrales extrêmement fines. Le rayonnement produit est spatialement et temporellement cohérent, allant de l'infrarouge à l'ultraviolet [252].

L'irradiation laser affecte la surface dentinaire en produisant une surface irrégulière, déshydratée, sans boue dentinaire et avec des tubules ouverts. Les auteurs ont déclaré que l'application du laser créait des espèces favorables à l'adhésion, telles que des groupes carboxyle et carbonyle sur la surface de la dentine, améliorant ainsi le mouillage et l'interaction chimique des monomères adhésifs avec la dentine [258-259][266]. Les modifications liées à l'emploi du laser permettraient de mieux enrober les fibres de collagène, de mieux éliminer l'eau résiduelle et ainsi les protéger l'hydrolyse.

Différents types de lasers sont disponibles à différentes fins en dentisterie ; cependant pour préparer les tissus durs dentaires, des lasers spécifiques, tels que le grenat d'aluminium yttrium dopé à l'erbium (Er: YAG) , les lasers Er, Cr: YSGG ainsi que les lasers Nd : YAG ont été suggérés [252-257].

En plus du type de LASER, la longueur d'onde employée, la densité énergétique, le temps et le mode d'irradiation ainsi que la distance ou l'angle d'incidence sont des paramètres à prendre en compte au même titre que le système adhésif employé [252-261]. Plus d'études sont nécessaires pour mieux appréhender ce substrat particulier qu'est la dentine irradiée et affiner les paramètres d'applications.

3.7-Plasma

Le plasma est un état de la matière défini comme un fluide constitué de particules ionisées. Les plasmas à pression atmosphérique ou plasmas froids sont des gaz ionisés dont la température est modérée (proche de la température ambiante) [284]. Les plasmas froids sont utilisés dans de nombreux domaines de l'industrie mais aussi de la médecine et de la biologie. On les retrouve en chirurgie, en oncologie, en dermatologie pour des applications liées à la coagulation, la croissance osseuse ou la cicatrisation. Certains processus de stérilisations s'appuient sur ces plasmas [285-289].

Son utilisation est aussi relevée en odontologie concernant l'endodontie, l'élimination du biofilm ou l'éclaircissement [285][290-294]. Le traitement par jet de plasma atmosphérique modifie l'état de surface de la dentine et la déshydrate. Ce traitement rend la dentine plus hydrophile, améliore sa mouillabilité et la pénétration des monomères [295-296]. Les modifications liées à l'emploi du plasma permettraient de mieux enrober les fibres de collagène, de mieux éliminer l'eau résiduelle et ainsi les protéger de l'hydrolyse.

De plus il est important de noter que nombreux paramètres [285] influencent l'efficacité du traitement tels que :

- le type de plasma employé
- la position du jet par rapport à la cible
- le temps de traitement,
- la tension appliquée aux bornes du générateur,
- la fréquence du jet de plasma,
- le débit de gaz plasmagène,
- la nature du gaz plasmagène.

III- Revue de la littérature

Il a d'abord été réalisé une recherche électronique par mots clés sur différentes plateformes de recherche d'articles scientifiques. Pour ce faire nous avons utilisé les bases de données de PUBMED et Wiley Online Library. Les mots clés suivants ont été utilisés : Matrix metalloproteinase, MMP, Dental adhesive, Hybrid layer, Resin Dentin, Micro Tensile, Bond Strength Dental Bond, Aging, Improv*, Stability, Durability, Collagen, Nano*, Bond* et Dent*. L'association de plusieurs mots clés a permis de restreindre le nombre de résultats.

Dans un second temps une recherche manuelle a été effectuée afin de sélectionner les articles listés dans les références déjà trouvées pour inclure des articles qui auraient échappés à la recherche électronique.

Le logiciel de gestion de références bibliographique ZOTERO a été utilisé afin de regrouper et d'organiser les articles trouvés.

Critères de sélection

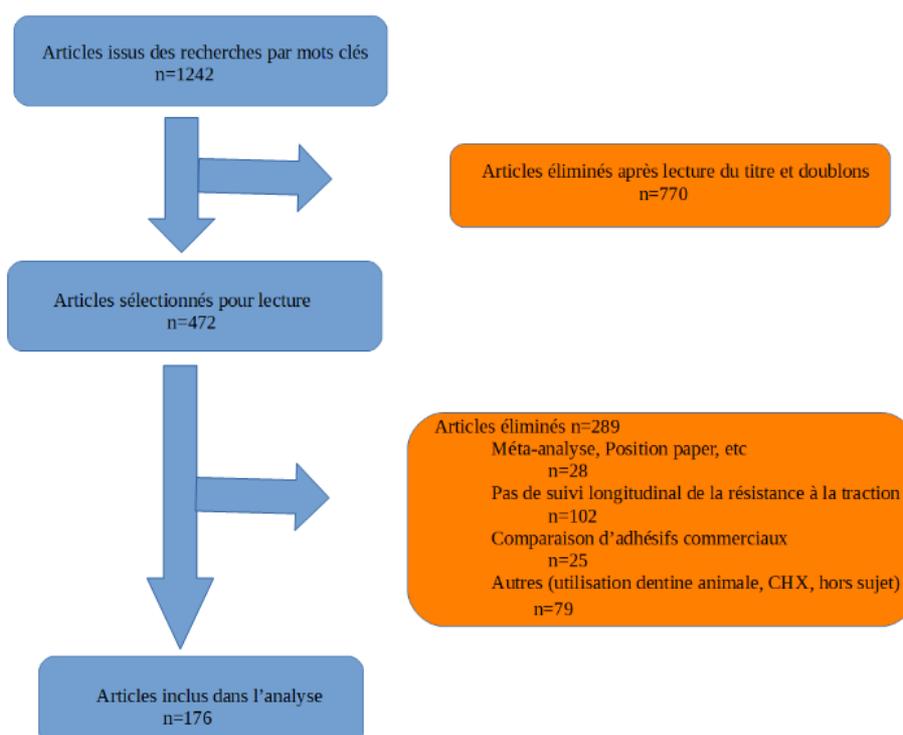
Il n'a été retenu que les publications rédigées en Français ou en Anglais. Parmi ces publications ont été inclus les articles qui décrivaient :

- L'évolution longitudinale de la résistance à la traction de l'interface dentine-résine

Il a été décidé de ne pas inclure :

- Les protocoles utilisant tout autre substrat que la dentine humaine saine
- Les études comparant uniquement des adhésifs commerciaux entre eux, sans modification de protocole
- Les études utilisant un milieu de conservation comme moyen de préservation de la couche hybride.
- Les études exclusivement intéressées par l'utilisation de Chlorhexidine
-

Figure 17 : Organigramme de Recherche



Les bases de données électroniques ainsi que les recherches manuelles ont permis d'obtenir 1242 articles. L'application des critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que l'élimination des doublons nous a permis de sélectionner 176 articles à intégrer dans l'analyse. L'organigramme décisionnel ci-dessous rend compte du travail de sélection.

Il est à noter que les articles non inclus ont pu être conservés en vue de discussions ultérieures.

Extraction des données

La dégradation de la couche hybride par les protéases endogènes de la dentine est un processus multifactoriel qui peut être abordé de différentes manières. C'est pourquoi, face à l'hétérogénéité et la quantité des stratégies étudiées, une revue critique de la littérature ne nous semble pas être souhaitable/réalisable dans le cadre de ces travaux. Nous avons choisi de réaliser un état des lieux de la recherche afin de présenter les pistes explorées sans lecture critique.

Nous avons établi 4 critères d'analyse :

- Date de publication
- Variable(s) étudiée(s)
- Méthode de vieillissement
- Temps de vieillissement

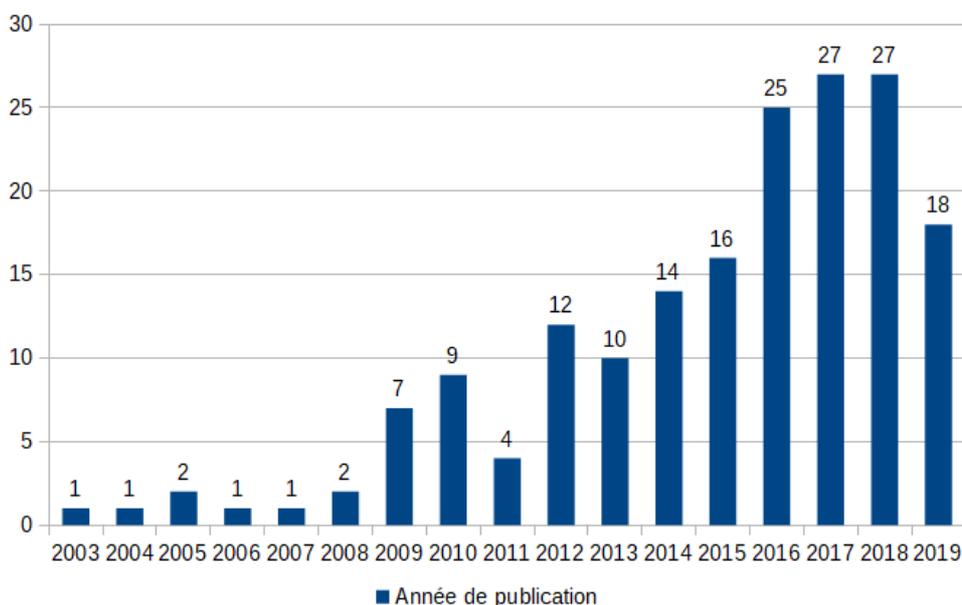
1- Date de publication

Les publications incluses ont toutes été publiées sur la période 2003-2019. La recherche bibliographique ne comportait pas de bornage vis à vis de la date de publication (dernière recherche manuelle effectuée en Novembre 2019).

L'analyse des dates de publications montre un intérêt croissant des auteurs pour la préservation de la couche hybride (voir figure 18). Hashimoto et son équipe s'intéressaient déjà au vieillissement de la couche hybride à long terme en 1997 [45].

La montée en puissance de ce domaine de recherche n'est notable qu'à partir de 2009. Le temps de diffusion auprès des équipes de recherche de ces avancées, la mise en place d'études pilotes et la durée nécessairement longue des études à long terme concernant la dégradation de la couche hybride peuvent expliquer ce décalage.

Figure 18 : Nombre de publications incluses par année



2- Variables étudiées

Le relevé des stratégies étudiées dans les 176 articles sélectionnés révèle 202 variables que nous avons regroupés en 10 catégories (Figure 19). Il est à noter qu'une étude peut s'intéresser à plusieurs stratégies d'où la différence entre le nombre d'études et le nombre de variables. Le détail de chaque catégorie sera présenté et analysé. Une stratégie/molécule peut appartenir à plusieurs catégories cependant par soucis de simplification il a été décidé de n'attribuer qu'une seule catégorie à chaque stratégie relevée. Cette attribution a été réalisée sur la base de la littérature dans la majorité des cas et arbitrairement lorsque la littérature s'avérait insuffisante.

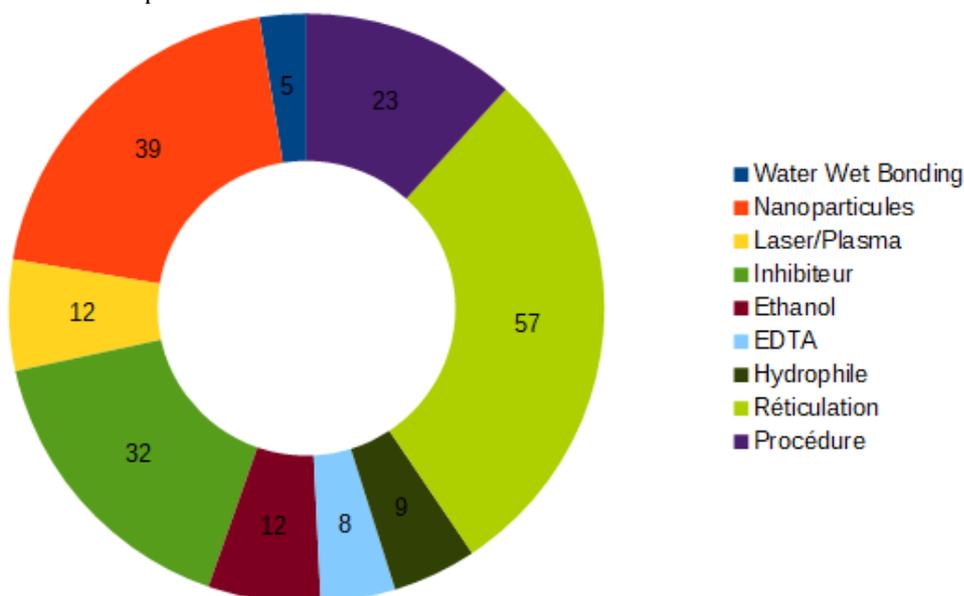


Figure 19 : Nombre d'occurrence des stratégies étudiées par catégorie

2.1- Agents de réticulation

La catégorie des agents de réticulation regroupe les stratégies axées sur l'utilisation de molécules visant à densifier le réseau collagénique en créant de nouvelles liaisons inter et intra collagénique.

Les stratégies employant des molécules aux propriétés anti oxydantes sont aussi incluses ici. L'usage d'anti-oxydant limite les dommages causés par l'oxydation et les radicaux libres sur la trame collagénique.

La classe des proanthocyanidines est la plus représentée avec 19 occurrences, dont 4 impliquant spécifiquement de l'extrait de pépin de raisin (Grape Seed Extract : GSE), 2 utilisant de l'extrait de fève de cacao (Cocoa Seed Extract : CSE) et 1 employant de l'Hesperidine. La dénomination générique de proanthocyanidine sans détails plus poussés de sa composition ou son origine favorise la multiplicité des occurrences comparé à l'étude de composés chimiquement bien identifiés. Ces publications [111][153][302-314] rapportent des effets positifs des proanthocyanidines sur les restaurations adhésives avec des réductions de l'activité protéolytique [303][306-310][312], des forces d'adhésion supérieures [303-304][307-308] et la stabilité de l'interface dentine résine sur des périodes allant de 14 jours à 18 mois [111][153][307][310][312][314]. Ebrahim et collaborateurs [305] concluent à une absence d'effet positif et une moindre force d'adhésion consécutive au traitement parce de l'acide tannique. Silva Souza et collaborateurs notent une absence d'effet à court terme malgré une capacité à inhiber les MMP [311].

La seconde molécule la plus étudiée est la riboflavine avec 10 occurrences. Le recul sur son emploi en ophtalmologie [151] peut expliquer l'attrait des équipes de recherche à transposer cette solution éprouvée par ailleurs au domaine de la dentisterie adhésive. La riboflavine entraîne une stabilisation ou une amélioration des forces d'adhésion au cours du temps [152][154][313][315-316]. Les liaisons covalentes inter-collagéniques induites semblent améliorer les propriétés mécaniques de la couche hybride et sa résistance à la dégradation à court et long terme [152-154]. Un effet synergique Riboflavine/ethanol est mis en avant par Venigalla [136]. Parise Gré et son équipe concluent à l'inefficacité de la riboflavine à prévenir la dégradation enzymatique du réseau collagénique [310]. Seul Kasraei et collaborateurs mettent en avant un impact négatif de la riboflavine sur l'adhésion à la dentine déminéralisée quelque soit le système adhésif ou la photoactivation[317].

L'EDC est aussi une stratégie prisée avec 9 emplois relevés. Le recul sur ses propriétés de couplage peut expliquer l'intérêt qui lui est porté. Les auteurs avancent une meilleure durabilité à 6mois et à 1an des restaurations grâce à l'application d'EDC [132-133][135][318-321]. L'adjonction d'ethanol [318], d'EDTA [135] ou de NHS [133] à l'EDC montre des résultats positifs similaires. Bedran-Russo et collaborateurs [133] nuancent leurs résultats en indiquant que le temps d'application (1h) de leur protocole n'est pas compatible avec la pratique clinique.

Le glutéraldéhyde, bien que répandu dans la composition de certaines solutions désensibilisantes est moins étudié pour la préservation de la couche hybride. Sa toxicité explique probablement ces différences face à des molécules moins toxiques et plus « naturelles » comme la riboflavine et les proanthocyanidines [95]. Hass [153][313] Chiang [154] et Lee [327] arguent que le glutaraldéhyde permet de stabiliser la couche hybride à 6 mois, à 1 an ou après 5000 cycles thermiques. La moindre dégradation du collagène est aussi mis en avant par ces auteurs. Pour Dos Santos [304] le glutaraldéhyde améliore les propriétés mécaniques de la couche hybride. Parise Gré et son équipe concluent à l'inefficacité du glutaraldéhyde à prévenir la dégradation enzymatique du réseau collagénique [310].

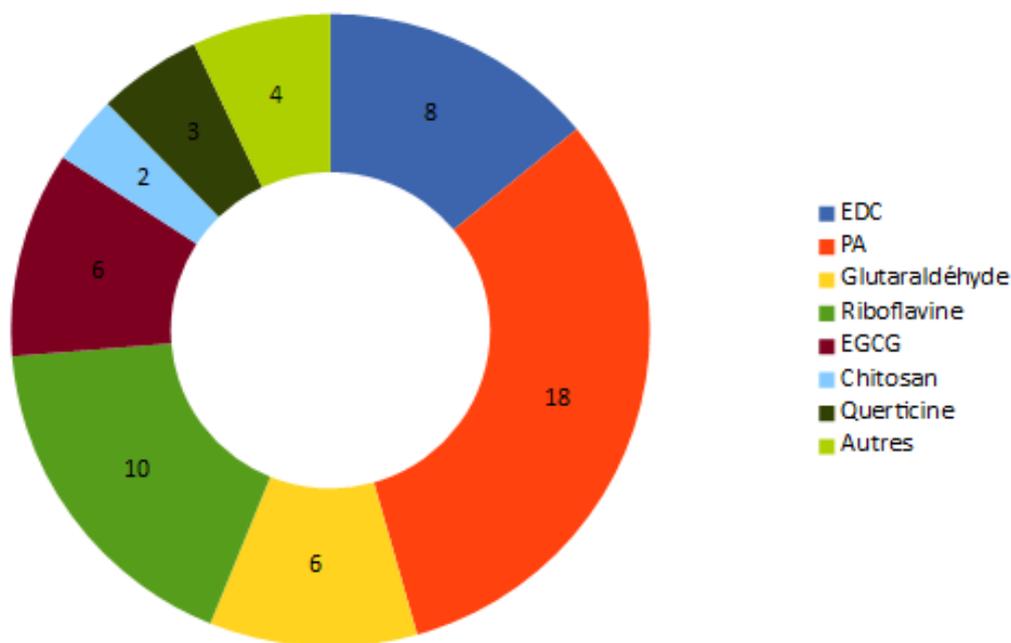


Figure 20 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies de Réticulation

L'EGCG est retrouvé à 6 reprises, ce relatif manque d'intérêt peut trouver sa source dans le fait que les ester galliques et catéchines sont retrouvés dans la composition des solutions de proanthocyanidines. S'il est intéressant d'identifier la molécule la plus performante d'un composé il est aussi plus compliqué d'isoler et purifier une molécule pour en étudier les propriétés. Les travaux concernant l'EGCG [322-326] rapportent une préservation des forces d'adhésion et de la couche

hybride au cours du temps. De l'ECGC fonctionnalisé avec un groupement méthacrylate s'avère aussi efficace que l'ECGC et présente une activité antibactérienne [324].

L'utilisation de Chitosan a été reporté 2 fois dont une en association avec la riboflavine [316]. Les résultats sont positifs avec une réduction de l'activité enzymatique, une stabilité de l'interface au cours du temps et une augmentation des forces d'adhésion relevées [316][328]. Le temps d'application peut s'avérer incompatible avec la pratique clinique selon Gu et son équipe [328].

Le reste des occurrences se partage entre la querticine avec 3 occurrences d'où ressort une stabilité des forces d'adhésions à 1 mois [329] et à 120 jours [330]. L'acroléine [331] le revertarol [330] et le ribose [332] présentent également des résultats positifs.

2.2- Nanoparticules

Le renforcement de la matrice par adjonction de nanoparticules, de charge inorganique ou d'agents de reminéralisation biomimétique représente une part importante des recherches concernant la prévention de l'hydrolyse de la couche hybride. Sous cette dénomination sont regroupées plusieurs stratégies ayant en commun la déposition de nanoparticules au plus près du collagène exposé. Cette déposition peut intervenir à l'application ou être induite secondairement dans le cas des stratégies de reminéralisation.

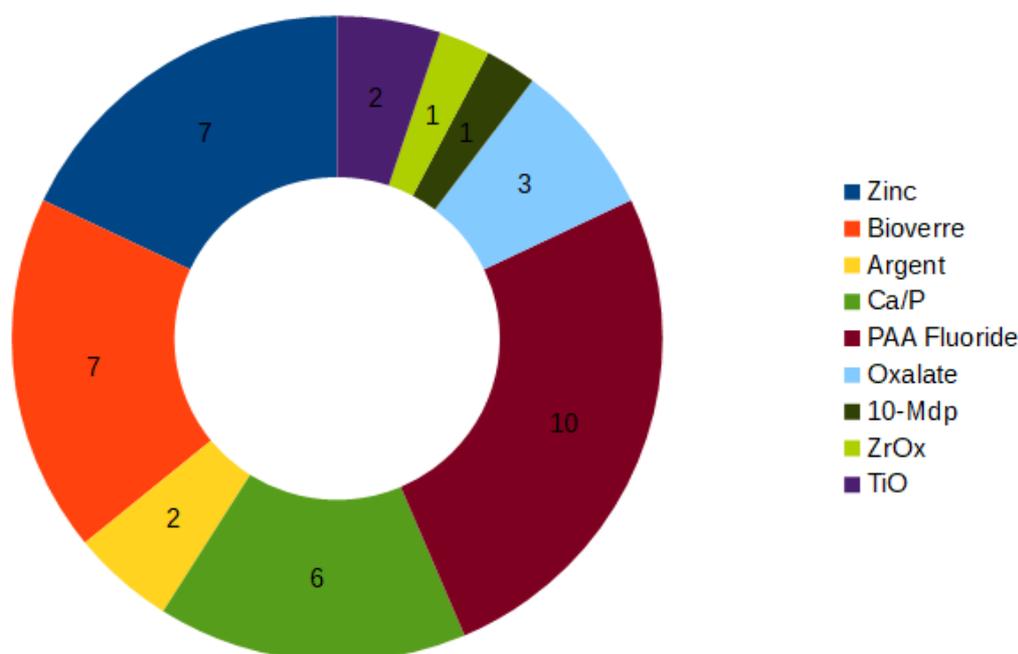


Figure 21 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies de Nanoparticule

L'acide poly acrylique (PAA) couplé ou non à des fluorides est la stratégie la plus étudiée (10 occurrences). Les résines composites utilisées en dentisterie adhésives sont pour beaucoup des résines acryliques. Concernant l'acide polyacrylique AlGhanem [247] et Abuna [248] concluent à une amélioration de la durabilité. Wang et collaborateurs notent une reminéralisation via PAA mais pas de maintien des forces d'adhésion [249]. Sauro et son équipe [333] rapportent une absence d'effet sur l'adhésion à court terme et une augmentation du risque de dégradation à long terme. L'utilisation du fluor et de ses dérivés afin de renforcer la phase minérale de la dent n'est pas une nouveauté. Il n'est pas étonnant de relever autant d'études basées sur ces principes. Ainsi avec l'emploi de fluorides, Cobanoglu [334] et Shinohara [335] observent un maintien des forces d'adhésion à 1 an et à 3 mois. El Deeb et collaborateurs [336] concluent à une absence d'effet des fluorides sur la durabilité des

restaurations. Le fluorure de titane stabilise la couche hybride au cours du temps selon Torres et collaborateurs [337]. Correa et collaborateurs avancent que le Fluorure de sodium associé au laser Er:YAG permet d'améliorer la résistance de l'interface à la dégradation [338].

Les stratégies impliquant l'emploi de zinc sous diverses formes est une piste suivie par les équipes de recherche (7 occurrences). La fixation du site actif des MMP par le zinc est bien connue [262] c'est sans doute ce qui a poussé à explorer cette voie. L'implication de l'équipe de l'université de Grenade et de Manuel Toledano est importante sur ce sujet [236-240]. Les équipes de Toledano [237-239], Osorio [240] Barcellos [241] et Almeida [339] concluent à un apport positif du zinc dans la stabilisation de la couche hybride, avec notamment une déposition minérale [238-239].

Les Bioverres et analogues biomimétiques comme les matériaux chargés de Calcium et de phosphate sont très étudiés (13 occurrences soit 1/3 des résultats). La reminéralisation nécessite une consommation de minéraux. Il en va de même concernant la reminéralisation des fibres exposées. La recherche sur la cinétique de relargage, la granulométrie ou la composition la plus appropriée explique cet engouement. Le bioverre 45S5 améliore les propriétés adhésives des restaurations et leur durabilité selon Profeta [242-245] et Sauro [227][283]. Le sodium trimetaphosphate stabilise la couche hybride pour Osorio [340] et Sauro [333]. L'apport des analogues biomimétiques vis-à-vis de la résistance de la couche hybride à la dégradation est discuté : pour Kim et collaborateurs elle est augmentée à 1an [224] tandis que pour Carneiro et collaborateurs les résultats encourageants ne suffisent pas à conclure à une prévention de la dégradation de l'interface à 6mois [242].

Le 10-Methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate (10-MdP) est un monomère fonctionnel qui interagit chimiquement avec l'apatite de la dentine [263-264]. Il est utilisé dans la composition de plusieurs adhésifs commercialisés par Kuraray (gamme Clearfil© SE/S3 bond notamment), son faible nombre d'occurrences dans notre sélection est dû au fait qu'il est peu mis en avant en tant que tels. Plusieurs études l'employant au travers de la gamme Clearfil© n'ont pas été incluses car relevant de la comparaison stricte de différentes références commerciales. Tian et collaborateurs concluent que le 10-Mdp associé à des sels de calcium ne montre pas d'amélioration de la durabilité des restaurations adhésives [344]. L'adhésion et la stabilité de la couche hybride profitent des micro charges minérales de ciment portland adapté ou de calcium-silicate selon Profeta [243-245]

Enfin les nanoparticules d'argent, d'oxyde de titane, d'oxyde de zirconium, de potassium oxalate ou les peptides peuvent être rattachés à cette catégorie. Le potassium oxalate a montré son absence d'effet sur l'adhésion à 1 an et jusqu'à 6 ans [250-251][345]. Les publications de Dutra-Correa [347] et Jowkar [346] indiquent un effet protecteur de l'interface de collage par des nanoparticules d'argent améliorant sa durabilité. Pour Provenzi et collaborateurs l'adjonction de dioxyde de zirconium favorise la déposition minérale à l'interface ce qui prévient sa dégradation au cours du temps [348].

2.3- Inhibiteurs

La première stratégie concernant l'utilisation d'inhibiteurs à destination des protéases endogènes de la dentine responsable de la dégradation de la couche hybride est représentée par la chlorhexidine [49]. Cette stratégie fait toujours l'objet d'étude aujourd'hui. Le sujet de ce travail est de présenter d'autres alternatives.

La famille de Ammoniums Quaternaires est une piste souvent citée et étudiée (11 occurrences), cet intérêt s'explique par la diversité de cette famille chimique : Benzalkonium Chloride (7 occurrences), Méthacrylate de Benzalkonium (1 occurrence), MDPB (1 occurrence), Ammonium Quaternaire associé au silane (QAS 2 occurrences).

Parmi ces publications, 8 rapportent des effets positifs sur la stabilité au cours du temps de l'interface de collage ou les forces d'adhésions [66][68][73][80][167] [349-350][363] tandis que 3 pointent une absence d'effet ou une absence de durabilité du traitement [351-353].

La Galardin (5 occurrences) et ses dérivés (Batimastat, etc 5 occurrences) en tant qu'inhibiteur spécifique de MMP intéressent la recherche.

Les conclusions des publications concernant la galardin, le batimastat et le GM1489 sont positifs quant à l'amélioration de la stabilité de la couche hybride [182][184][323][354]. Almhady et al [184] relèvent une amélioration initiale des forces d'adhésion qui n'est pas retrouvée à 3 mois tandis que Da Silva et al ne constatent pas d'effet uniquement pour la galardin, contrairement à ces analogues [182]. Fang et collaborateurs se servent de la galardin comme contrôle positif [355].

Sa spécificité anti-MMP permet de l'employer à des concentrations très faibles [181] qu'il convient de définir au mieux.

Les antibiotiques, de la classe des cyclines (minocycline, doxycycline) sont parfois cités pour leurs propriétés anti MMP [264-267], le relevé rapporte 3 occurrences. Ce faible engouement peut être expliqué par la réticence légitime à employer des antibiotiques en dehors de leur indication initiale. Les résultats à 3 mois et à 2 ans sont pourtant positifs selon les auteurs [306] [356-357]. Silva Souza et al notent cependant que la diminution de l'activité des MMP constatée après traitement par doxycycline ne se traduit pas par un effet sur les forces d'adhésion [311].

L'usage de zoledronate, un biphosphonate a aussi été étudié [268], l'emploi de cette classe médicamenteuse est aussi souvent cité comme anti MMP [264-267]. L'usage de zoledronate est rapporté comme peu convainquant ou inefficace selon le système adhésif associé [268].

La Baicaleine [198][357], le chlorure ferrique [358], l'inhibiteur de MMP-8 (MMP-8-I) [359], la povidone iodine [362] ou des extraits de propolis [361] et l'ester phénéthylque d'acide caféique (CAPE) [360] sont aussi des pistes explorées à ce jour. Parmi ces dernières, seule la propolis [360-361] ne présente pas d'effets positifs sur l'adhésion.

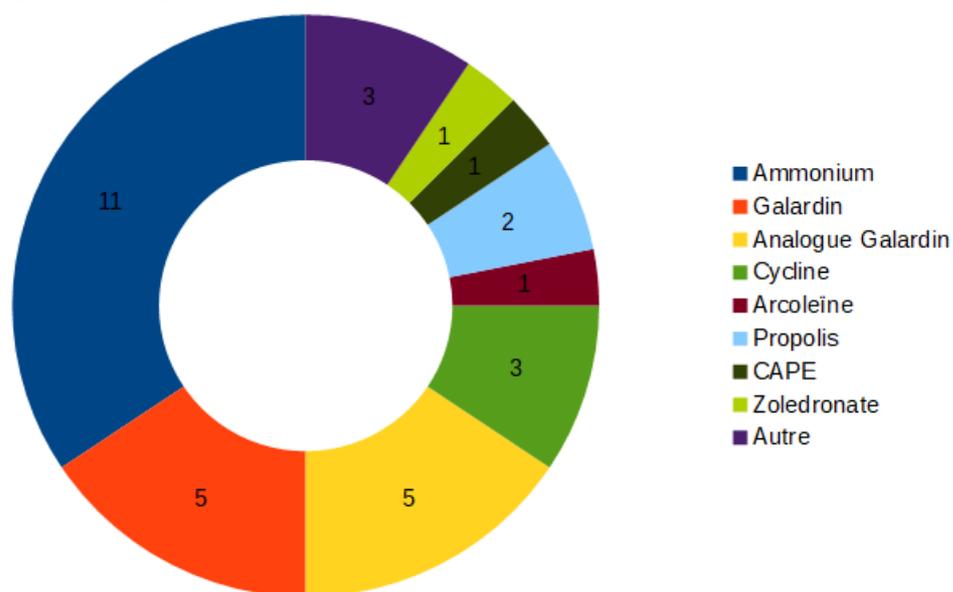


Figure 22 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies d'inhibiteur

2.4- Laser et plasma

La catégorie Laser regroupe les études s'intéressant à l'usage de laser ou du plasma permet de modifier l'état de surfaçage de la dentine.

Il existe de nombreuses technologies dans ces domaines et pour chacune d'elles de nombreux paramètres de puissances, de temps ou de mode d'exposition qu'il est intéressant d'étudier. Concernant le traitement plasma de la dentine : Han [296], Zhu [297] et Ayres [298] concluent à une amélioration des forces d'adhésion durable au cours du temps, jusqu'à 2 ans [298]. Hirata et al constatent une amélioration initiale des forces d'adhésion mais qui à 1 an n'est pas retrouvée [299] ou moindre que le contrôle [364]. Les publications s'intéressants au traitement laser de la dentine sont plus défavorables : Akin [365] et Galafassi [254] concluent à une absence d'effet sur l'adhésion. Han et al [255] avancent que le maintien de l'adhésion obtenu n'est valable qu'à court terme. He [256] et Ylidrim [300] notent une altération de l'adhésion imputable au traitement laser. Seul Karados et al [257] arguent d'une meilleure stabilité de la couche hybride au cours du temps.

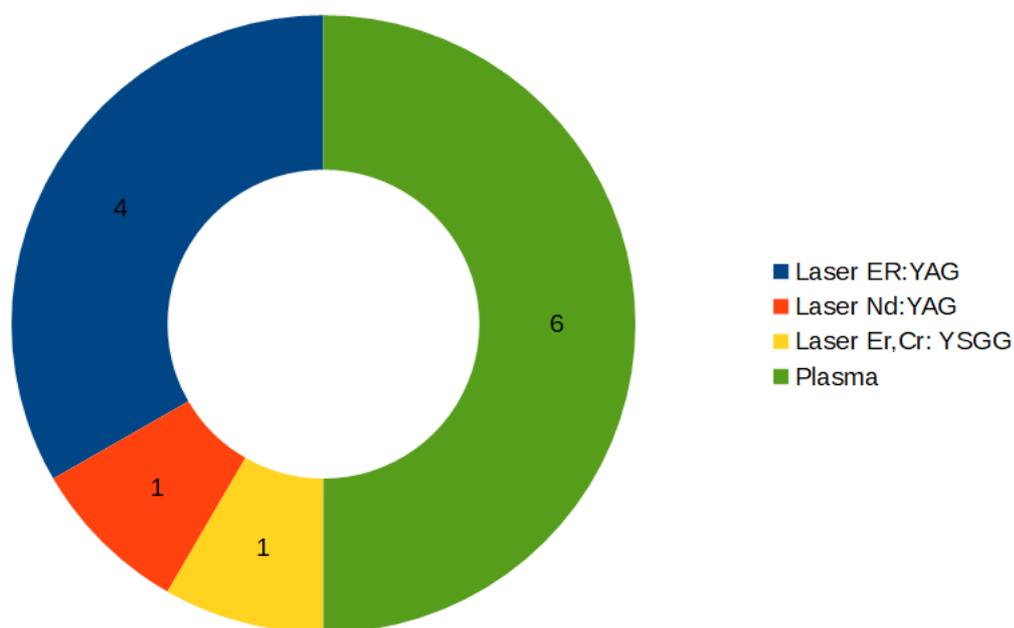


Figure 23 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies de traitement laser/plasma

2.5- Modification de la procédure de collage

Dans cette catégorie a été étudié l'impact des modifications concernant les modalités de réalisation des différentes étapes de la procédure de collage.

La catégorie brush comprend l'étude de la force d'application de l'adhésif [270], du caractère « actif » ou non de son application [269]. On y retrouve l'application d'une seconde couche d'adhésif [366-368] ou l'emploi de dispositifs soniques pour appliquer l'adhésif [271][376]. Une application dynamique de l'adhésif améliore les forces d'adhésion [269-270] mais cette amélioration n'est pas toujours durable [270].

Reis [366] et Ermis [368] rapportent une amélioration de l'adhésion durable au cours du temps suite à une double application d'adhésif. Amhed et al observent un bénéfice ou une absence d'effet de la double application d'adhésif selon le système employé et le mode de mise en œuvre (M&R ou SAM) [367]. Osorio et al notent que le double temps d'application ou la double couche d'adhésif permet des forces d'adhésion initiale plus élevée mais cet effet n'est pas durable dans le temps [272].

L'étape de photopolymérisation avec 6 occurrences est le paramètre le plus étudié : la durée, l'intensité, le matériel ou encore le mode de traitement ont intéressé les équipes de recherche. Les auteurs concluent à un effet positif sur l'amélioration de la stabilité de l'interface dentine résine de leurs manipulations concernant la photopolymérisation [371-374]

Toutes les autres étapes habituellement conformes aux « indications du fabricant » ont été testées. Le chauffage ou la réfrigération des solutions d'adhésif n'améliore pas la résistance à la dégradation de l'interface dentine résine au cours du temps selon Reis [369]. L'application d'adhésif en condition de pression négative, c'est à dire sous 'vide', permet selon Zhuge et al d'améliorer les forces d'adhésions à court et long terme [276].

Saikaew et al notent que la réduction du temps d'application de l'adhésif a des conséquences négatives sur les forces d'adhésion et leur stabilité à 1 an tandis que l'extension du temps de jet d'air sur l'adhésif peut permettre d'améliorer la force d'adhésion et la stabilité des restaurations [370][375].

Cardenas [377] et Stape [378] observent que l'emploi d'un acide de mordantage au pH différent ou le mordantage sélectif de la dentine améliore les forces d'adhésion immédiates et à 6 mois. Huang et al constatent que les protocoles du fabricant, différents selon les pays, peut influencer négativement sur l'adhésion et la stabilité de l'adhésion [379].

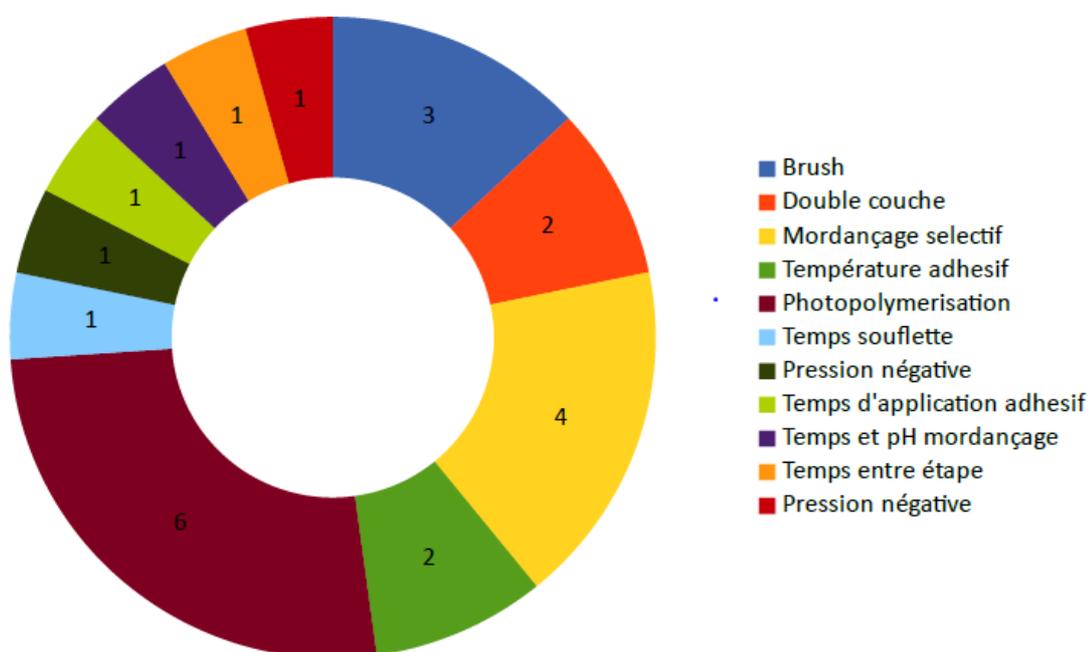


Figure 24 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies de modification des paramètres d'applications

2.6- Water wet bonding

La stratégie du Water wet bonding apparaît à 5 occurrences. Parmi elles aucune ne se prononce clairement quant aux effets positifs du water wet bonding sur l'adhésion et sa durabilité [205][391-394].

2.7- EDTA

La majorité des auteurs concluent à une amélioration de la résistance à la dégradation et des propriétés mécaniques de la dentine grâce à l'application d'EDTA [135][165-168][215-216]. Cependant, Toledano et al [390] n'observent pas d'effet protecteur de l'EDTA vis-à-vis de la dégradation de la couche hybride.

2.8- Ethanol wet bonding

Un certain nombre d'auteurs s'intéressant à l'éthanol wet bonding concluent à une amélioration de la durabilité et de la résistance à la dégradation des restaurations à court et long terme ainsi qu'une amélioration de la force d'adhésion [136][205-207][210-211][218][220]. Cependant ces résultats sont à relativiser vis à vis de la composition des adhésifs associés.

2.9- Naocl

Les publications s'intéressant à l'application de NaOCl et à la déprotéinisation (11 occurrences) concluent majoritairement que ce dernier ne semble pas affecter négativement les forces d'adhésion des restaurations collées à court et long terme [195-199] [201]. Plus en détail : Osorio [389] et Silva [198] observent une amélioration des forces immédiate mais non durable. Plusieurs auteurs avancent que le NaOCl n'a pas d'effet sur l'adhésion ou sur la stabilité de la couche hybride [198][201][385-386] tandis qu'une amélioration de la stabilité est relevée par ailleurs [197][201-203] [387-388] . Osorio et al pointent un impact négatif du NaOCl [389].

2.10- Hydrophilie

Les études sélectionnées concernant l'emploi de molécules visant à augmenter l'hydrophilie des adhésifs intéressent principalement au DMSO. L'emploi de DMSO semble montrer une amélioration de la durabilité et la résistance à la dégradation des restaurations adhésives [187][191-193][301]. Selon Gotti et al addition d'un gel hydrophile en prétraitement modifie positivement les propriétés mécaniques des restaurations [380]. Concernant les divers monomères plus ou moins hydrophiles, les résultats sont aussi nombreux que les pistes étudiées [381-384].

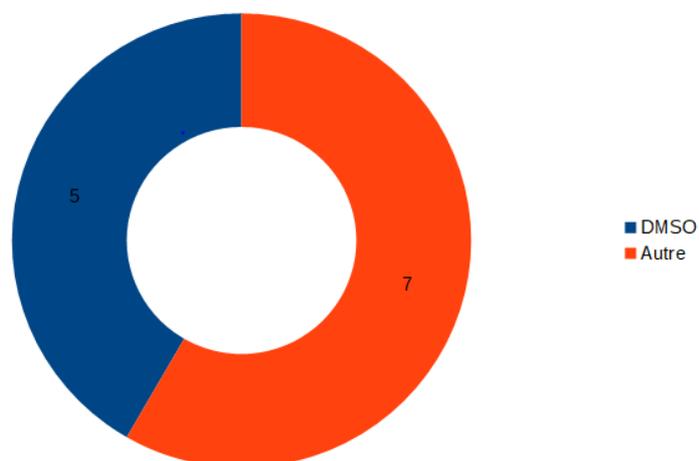


Figure 25 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies concernant l'hydrophilie

3- Méthode de Vieillessement

L'évaluation *in vitro* de la dégradation de la couche hybride au cours du temps nécessite des procédés de vieillissement artificiels visant à reproduire les conditions du milieu buccal [3-5].

Il est à noter qu'une étude peut employer plusieurs méthodes de vieillissement différentes d'où le décalage entre le nombre d'études incluses et le nombre de méthodes de vieillissement relevé.

Le vieillissement par stockage des échantillons dans l'eau ou la salive artificielle est le moyen le plus simple à mettre en œuvre pour simuler les conditions buccales : les échantillons sont conservés immergés pendant une période donnée. Ainsi, parmi les études sélectionnées les auteurs ont eu recours à ce procédé 201 fois, avec cependant des différences dans la composition du bain, sa température ou sa fréquence de renouvellement.

Le vieillissement par « collagenase challenge » est une variante du vieillissement par stockage, dans ce cas le bain d'immersion est enrichi en collagénase afin d'accélérer la dégradation du collagène.

Le vieillissement thermocyclique consiste à alternativement immerger les échantillons dans des bains de différentes températures (de 5°C à 60°C) pendant des périodes allant de 15 à 60 secondes et ce de manière cyclique : de 2500 à 200 000 cycles. Ces cycles sont réalisés de manière reproductible par des automates.

Le vieillissement par charge mécanique consiste à placer l'échantillon dans un automate qui lui appliquera une certaine pression, exprimée en Newton, à une fréquence donnée, exprimée en Hertz, le tout durant un certain nombre de cycle (de 50 000 à 1 000 000 de cycles dans les études sélectionnés)

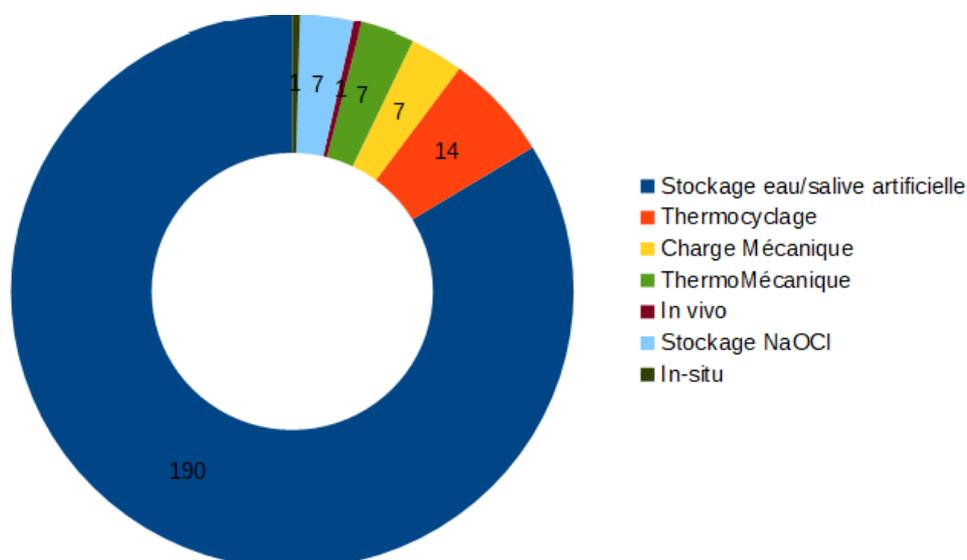
Le vieillissement thermomécanique réunit le vieillissement thermocyclique et le vieillissement par charge mécanique : l'échantillon subit successivement les deux méthodes de vieillissement.

Le vieillissement par stockage dans une solution de NaOCl consiste comme son nom l'indique à immerger les échantillons dans une solution de NaOCl qui par son effet protéolytique va accélérer la dégradation du collagène. La durée de l'immersion ainsi que la concentration des solutions de NaOCl varie selon les protocoles.

Ces méthodes *in-vitro* ont pour avantage d'être applicables à un grand nombre d'échantillons et suffisamment reproductibles afin de pouvoir comparer les résultats. Cependant, les modèles *in vitro* reproduisent imparfaitement les conditions *in vivo*, ces dernières sont au plus près de la réalité, mais beaucoup plus difficiles à mettre en œuvre et à standardiser [282].

Un cas de vieillissement *in-situ* [281] a été retrouvé parmi les méthodologies des études sélectionnés. Un échantillon est placé dans un dispositif intra buccal qui est porté par des volontaires selon un protocole donné.

Figure 26 : Répartition des différentes méthodes de vieillissement



4 Temps de stockage

La dégradation de la couche hybride par les protéases endogènes de la dentine est un processus qui prend du temps aussi le temps de suivi est une composante clef des études dans ce domaine, qu'il convient d'analyser. Il est à noter qu'une étude peut employer plusieurs périodes de vieillissement différentes, d'où le décalage entre le nombre d'études incluses et le nombre de périodes de vieillissement relevées.

Les études de tractions des restaurations adhésives enregistrent une mesure dite immédiate qui a lieu après 24h de stockage en milieu aqueux. Les études longitudinales sélectionnées ici appliquent cette méthodologie dans leur immense majorité. Par conséquent, la période de stockage initiale de 24h dans l'eau n'est pas rapportée dans les présentations des périodes de stockage qui suivent.

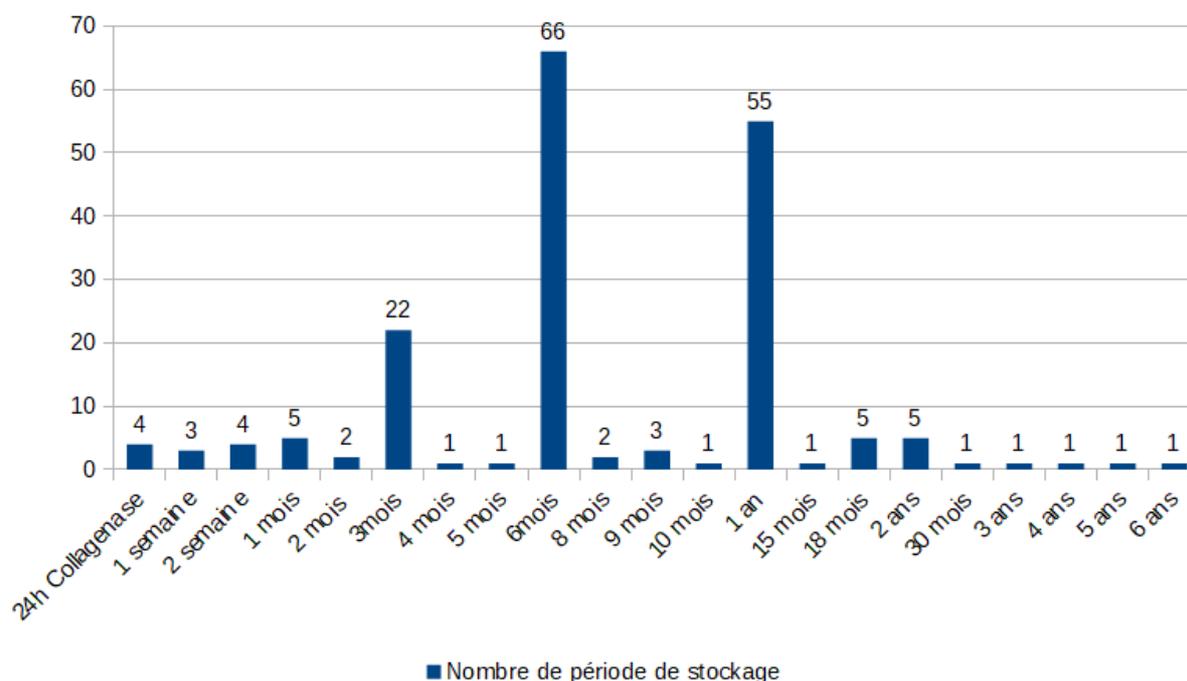


Figure 27 : Présentation des durées de période de stockage dans l'eau

Le relevé des 185 périodes de stockage est conforme avec le suivi à moyen et long terme de la dégradation de la couche hybride puisque la durée moyenne de stockage est de 37,8 semaines soit environ 9,5 mois, la médiane est de 6 mois.

Nombre de cycle	Température des bains (°C)	Temps immersion/bain/cycle	Nombre d'occurrence
2500	5-55	15s	1
5000	5-55	60s	1
10 000	5-55	60s	1
10 000	5-60	?	1
10 000	5-55	10s	1
10 000	5-55	20s	1
10 000	5-55	30s	1
10 000	5-55	60s	1
12 000	?	?	1
20 000	5-55	30s	1
20 000	5-55	60s	1
24 000	?	?	1
50 000	5-55	24s	2

Tableau 2: Relevé des paramètres de vieillissement par Thermocyclage

Nombre de cycle	Fréquence (Hz)	Force (N)
50 000	20	?
100 000	3	49
150 000	3	70
200 000	2	30
250 000	3	70
350 000	3	70
1 000 000	15	50

Tableau 3 : Relevé des paramètres de vieillissement par charge mécanique

Thermocyclage			Charge mécanique			Nombre d'occurrence
Nombre de cycle	Température des bains	Temps immersion/bain/cycle	Nombre de cycle	Fréquence (Hz)	Force (N)	
500	5-55	30s	120 000	4	88,4	1
1 000	5-37-55	?	240 000	?	?	2
10 000	10-25-55	?	240 000	?	?	3
200 000	5-55	30s	600 000	?	40s	1

Tableau 4 : Relevé des paramètres de vieillissement thermomécanique

De plus, il a été relevé 5 nombres de cycles (5000 ;10 000 ;20 000 ; 25 000 ; 50 000) sans plus de précision sur le type de vieillissement appliqué.

Les paramètres de nombres de cycle, de durée de cycle, de température et de pression relevés dans les publications utilisant les vieillissements par thermocyclage, charge mécanique ou thermomécanique sont très hétérogènes. Les comparaisons de valeurs de résistance à la traction entre études utilisant ces méthodes de vieillissement sont donc peu fiables. Ces difficultés de comparaisons empêchent de conclure sur l'efficacité de telle ou telle stratégie.

Temps immersion	Concentration solution (%NaOCl)	Nombre occurrence
1h	10	2
1h30	12	1
3h	12	1
5h	10	2
90jours	0,9	1

Tableau 5 : Relevé des paramètres de vieillissement par stockage en solution de NaOCl

Le stockage en solution de NaOCl est trop peu retrouvé dans les études sélectionnées pour pouvoir s'exprimer sur son utilisation.

IV Discussion

Cette revue de littérature montre que les stratégies alternatives à la Chlorhexidine sont nombreuses. Une première observation nous laisse conjecturer que des stratégies permettent de prévenir la dégradation de la couche hybride et d'améliorer sa stabilité au cours du temps. Ces stratégies sont évaluées de différentes manières, et, nous avons pu relever un certain nombre de limites et de biais dans notre revue de littérature. Il convient d'éclairer ces biais et de poser des limites à ces pratiques.

1- Spécificité du substrat

Parmi les critères de la revue réalisée il a été décidé d'exclure « les protocoles utilisant tout autre substrat que la dentine humaine saine ».

Or, l'organe dentaire est une structure complexe composée de 3 grands types de substrats : l'émail, la dentine et la pulpe [8-9]. Cela ouvre plusieurs changements vis à vis de la réalité clinique : l'émail et le tissu pulpaire sont complètement éliminés. Ces suppressions si elles permettent d'isoler spécifiquement la dentine biaisent les résultats. La suppression de l'émail augmente physiquement l'exposition de la dentine aux éléments extérieurs lors du vieillissement. La suppression du tissu pulpaire fait disparaître les éventuels effets de la physiologie pulpaire (fluide dentinaire, protéogénèse, etc). Au contraire l'absence de tissu pulpaire préalable ainsi que le traitement endodontique ont aussi une influence de par l'emploi de NaOCl, d'EDTA et de ciment contenant du zinc connu pour leurs effets sur les MMP [157][195][241]. Des protocoles peuvent être mis en place pour prendre en compte ces modifications :

- Mise en place de vernis sur les parties de l'échantillon non en rapport avec l'interface dentine-résine
- Simulation de la pression pulpaire par des dispositifs expérimentaux (simulated pulpal pressure) [336][362][395]

Le critère de dentine saine exclut de fait la dentine cariée, sclérosée, érodée ou atteinte de pathologie innée (dentinogénèse imparfaite, etc). Le but de ses exclusions est d'obtenir une homogénéité des échantillons. En effet les lésions dentinaires induisent des modifications du substrat [396], toutes lésion et réaction qui en résulte n'étant pas égale par ailleurs la comparaison est faussée [397-403]. Des modèles in-vitro permettent d'induire des lésions ressemblant à des caries tout en ayant le contrôle de leur développement [404-405].

La discrimination de toute dentine animale vise à se rapprocher de la réalité clinique cible. Bien que la dentine animale (bovine plus particulièrement) soit un substitut acceptable à la dentine humaine pour l'étude des restaurations adhésives [407-408], cette dentine peut présenter une activité protéolytique différente [407].

Le choix d'exclure la dentine animale nous prive des avantages de ce modèle :

- La réalisation d'expérimentations irréalisables chez l'homme pour raison éthique.
- Le contrôle des paramètres de l'expérience (condition de vie, antécédents, alimentation, etc)
- Le recrutement et la collecte plus facile et plus importante des données/échantillons.

2- Biais de mise en œuvre

Nous l'avons vu, il existe plusieurs méthodes de vieillissement qui diffèrent par leurs approches et leurs mises en œuvre. De même pour une méthode de vieillissement donnée des paramètres comme la composition, la température et le renouvellement du bain varient. Mais il est à signaler qu'avant le choix de la méthode de vieillissement l'on observe des variations dans la durée, la température et la composition de la solution de stockage des dents. Cependant Mobarak et al indiquent que les conditions de stockage pré-test n'ont pas d'influence sur les forces d'adhésions [274].

Le cadre éthique et les critères d'inclusions qui régissent la collecte des échantillons nécessaire limitent la diversité des dents étudiées : les 3èmes molaires et les molaires en général sont surreprésentées dans les populations de dents échantillonnées. Les prémolaires sont usitées mais dans une moindre mesure tandis que les incisives et canines restent anecdotiques. Les dents ainsi extraites ne connaissent pas ou peu d'exposition en bouche [343].

Le facteur humain est une source de biais d'autant plus lorsque l'on multiplie les étapes d'un protocole. Les résultats peuvent être très opérateur dépendant malgré la mise en place d'un protocole clair et reproductible.

3- La pertinence et la signifiante des mesures retenues

Les publications incluses s'intéressent à l'évolution longitudinale de la résistance à la traction de l'interface dentine-résine. Ce qui se traduit par l'étude des forces d'adhésions dentine-résine avant, pendant et après vieillissement. L'intérêt est d'obtenir des données objectives et quantifiables dans une unité commune (souvent le Pascal) que l'on peut suivre au cours du temps contrairement, par exemple, aux taux de rétention clinique. Cependant les tests de traction sont nombreux et variés (shear bond, macro/microtensile, macro/microshear, push-out and the fracture toughness test) et ne sont pas comparables entre eux [53][55][64][341-342]. A cela s'ajoute l'absence de protocole standard pour un même test [62]. Pour exemple deux études utilisant le microtensile bond strength peuvent appliquer différents paramètres comme [110][341][273] :

- La vitesse de mise en tension
- La vitesse de coupe
- La surface de collage
- La hauteur d'échantillons
- La zone de collage

La mesure des forces d'adhésion est un outil intéressant pour comparer et quantifier les différentes stratégies de prévention de l'hydrolyse de la couche hybride. La corrélation entre les forces d'adhésion et les résultats cliniques peut sembler évidente mais n'est pas toujours observée dans les faits [275]. L'observation microscopique des échantillons et l'étude de la topologie des fractures liées à la traction (adhésive, cohésive, mixte ou dentinaire) est une indication de plus qui permet d'enrichir les conclusions et sécuriser les indications/recommandations cliniques.

D'autres méthodes complémentaires peuvent être envisagées (la mesure de l'activité protéolytique, la zymographie, le suivi du nanoleakage ou encore le suivi du relargage de protopeptide carboxyterminal du collagène de type I (ICTP)) [4][6][33][276-277][409].

Nombreuses sont les études incluses qui nuancent leurs résultats en indiquant qu'ils sont uniquement valables pour un système adhésif donné (M&R ou SAM) ou bien encore pour une formulation commerciale ou expérimentale précise. Ces limitations sont de nature à grandement relativiser les bénéfices attendus de ces stratégies dans la pratique quotidienne.

4- Perspective d'avenir

L'évolution des connaissances sur les mécanismes de dégradation de la couche hybride et la volonté d'obtenir des thérapeutiques plus durable et fiable poussent à continuer de chercher à prévenir l'hydrolyse de la couche hybride [91][94][147][169][173][265].

Les différentes façons d'aborder cette problématique : inhibiteur de MMP, agents de réticulation, perfectionnement de l'infiltration et élimination de l'eau, seront approfondies. Les associations de ces stratégies pour en tirer le meilleur et rechercher des synergies est une voie de développement probable et déjà initiée [133][135-136][192][318].

L'intégration de molécules d'intérêt à une formulation commerciale est amenée à se développer en relai des stratégies nécessitant un prétraitement. L'acide de mordantage contenant du BAC ou des PA en est des exemples [167][312]. De même de nombreuses molécules sont intégrées aux formulations commerciales des adhésifs [88][109][127][182][184][232]. La simplification des protocoles de collage et l'essor des formulations tout en un correspond à la voie actuelle de la dentisterie adhésive.

La reminéralisation biomimétique est appelée à se développer afin de permettre une intégration complète de la restauration [265-266][278]. L'interface qu'est la couche hybride est intrinsèquement amenée à se dégrader du fait de sa composition. L'absence d'interface par une hybridation complète et parfaite via la minéralisation apparaît comme pouvant améliorer la durabilité de manière très significative.

Conclusion

La diminution de l'adhésion entre les restaurations collées et la dentine au cours du temps est un fait bien connu. Les causes sont nombreuses et l'action d'hydrolyse des protéases dentinaires est importante et bien documentée.

L'incapacité de la chlorhexidine à stopper complètement et durablement la dégradation de l'adhésion, malgré de bon résultat sur l'amélioration de la stabilité, pousse à trouver des molécules alternatives.

Les différentes stratégies proposées visent toutes à protéger les fibres de collagène de l'eau et des protéases qui les hydrolyses.

Les mécanismes sous-jacents sont variés :

- Occupation du site actif des protéases via des inhibiteurs.
- Occupation des sites de clivage du collagène par réticulation.
- Occupation des sites de clivage du collagène par enrobage résineux ou minéral.
- Mise en défaut de la réaction d'hydrolyse par élimination de l'eau.

Les publications incluses dans ce travail ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité ou non des alternatives proposées. La mesure de la résistance à la traction au cours du temps, choisie pour son ubiquité d'application vis à vis des différents mécanismes et stratégies, ne rend pas compte de l'ensemble des éléments. Des mesures complémentaires, spécifiques, à plus long terme et dans des modèles plus proches des réalités cliniques sont nécessaires pour conclure quant à l'efficacité. La possibilité de mise en œuvre dans la pratique clinique est un paramètre crucial dans l'évaluation de ces alternatives. L'innocuité des stratégies proposées doit être évaluée et fait partie des paramètres à prendre en compte bien que ne préjugant pas de l'efficacité.

Les expérimentations menées jusqu'à présent révèlent des résultats encourageants et significatifs pour de nombreuses stratégies.

Des améliorations quant à la stabilité et la durabilité de la couche hybride au cours du temps ont pu être observées.

Cependant, aucune ne semble se démarquer de manière indiscutable. L'émergence d'une stratégie de référence est limitée par l'hétérogénéité des données et des protocoles.

Bibliographie

- [1] Swift EJ, Perdigão J, Heymann HO. Bonding to enamel and dentin: a brief history and state of the art, 1995. *Quintessence Int* 1995;26:95–110.
- [2] Degrange M. Les systèmes adhésifs amélo-dentaires. *Réal Clin.* 2005;16(4):327-48
- [3] Pashley DH, Tay FR, Yiu C, Hashimoto M, Breschi L, Carvalho RM, et al. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging. *J Dent Res.* mars 2004;83(3):216-21.
- [4] García-Godoy F, Tay FR, Pashley DH, Feilzer A, Tjäderhane L, Pashley EL. Degradation of resin-bonded human dentin after 3 years of storage. *Am J Dent.* avr 2007;20(2):109-13.
- [5] Sano H. Microtensile testing, nanoleakage, and biodegradation of resin-dentin bonds. *J Dent Res.* janv 2006;85(1):11-4.
- [6] Pioch T, Staehle HJ, Duschner H, García-Godoy F. Nanoleakage at the composite-dentin interface: a review. *Am J Dent.* Août 2001;14(4):252-8.
- [7] Strobel A, Filippi A, Scherrer S, Schmidlin PR. The effects of matrix-metalloproteinases and chlorhexidine on the adhesive bond. 2015;125:8.
- [8] Goldberg M, Smith AJ. Cells dan extracellular matrices of dentin and pulp : a biological basis for repair and tissue engineering. *Crit Rev Oral Biol Med.* janv 2004;15(1):13-27.
- [9] Piette E et Goldberg M. La dent normale et pathologique. De Boeck Supérieur, 2001
- [10] Goldberg M et Septier D. A comparative study of the transition between predentin and dentin, using various preparative procedures in the rat. *Eur J Oral Sci.* 1996 Jun;104(3):269-77.
- [11] Carvalho RM, Tjäderhane L, Manso AP, Carrilho MR, Carvalho CAR. Dentin as a bonding substrate. *Endod Top* 2012;21:62–88,
- [12] Kawashima N et Okiji T. Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex. *Congenit Anom (Kyoto).* 2016 Jul;56(4):144-53.
- [13] Orsini G, Jr AR, Mazzoni A, Nato F, Manzoli L, Putignano A, et al. A review of the nature, role, and function of dentin non-collagenous proteins. Part 1: proteoglycans and glycoproteins. *Endod Top* 2009;21:1–18,

- [14] Mazzone A, Breschi L, Carrilho M, Nascimento FD, Orsini G, Ruggeri A, et al. A review of the nature, role, and function of dentin non-collagenous proteins. Part II: enzymes, serum proteins, and growth factors. *Endod Top* 2009;21:19–40.
- [15] Merametdjian L. Phosphate et minéralisation dentaire. Quels rôles pour les transporteurs de phosphate ? [Thèse de doctorat][France] Nantes : Université de Nantes. Ecole Doctorale Biologie Santé Nantes-Angers, INSERM UMR 791; 2016.
- [16] Landis WJ, Hodgins KJ, Arena J, Song MJ, McEwen BF. Structural relations between collagen and mineral in bone as determined by high voltage electron microscopic tomography. *Microsc Res Tech*. 1996 Feb;33(2):192-202.
- [17] Goldberg M, Takagi M. Dentine proteoglycans: composition, ultrastructure and functions. *Histochem J* 1993;25(11):781–806.
- [18] Cheng H, Caterson B, Yamauchi M. Identification and immunolocalization of chondroitin sulfate proteoglycans in tooth cementum. *Connect Tissue Res* 1999;40(1):37–47.
- [19] Okuyama K, Takayanagi M, Ashida T, Kakudo M. A new structural model for collagen. *Polym J* 1977;9:341–3.
- [20] Rainey JK, Goh MC. A statistically derived parameterization for the collagen triple-helix. *Protein Sci* 2009;11(11):2748–54.
- [21] Yamauchi M, Shiiba M. Lysine hydroxylation and cross-linking of collagen. *Methods Mol Biol* 2008;446:95–108.
- [22] Veis A. Mineralization in organic matrix frameworks. *Rev Miner Geochem* 2003;54:249–89,
- [23] Landis WJ, Jacquet R. Association of calcium and phosphate ions with collagen in the mineralization of vertebrate tissues. *Calcif Tissue Int* 2013;93(4):329–37.
- [24] Hannas AR, Pereira JC, Granjeiro JM, Tjäderhane L, Hannas AR, Pereira JC, et al. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontol Scand* 2007;65:1–13,
- [25] Veis A, Schlueter RJ. The macromolecular organization of dentine matrix collagen I. Characterization of dentine collagen. *Biochemistry* 1964;3:1650–7.
- [26] Breschi L, Gobbi P, Mazzotti G, Ellis TH, Sacher E, Stangel I. Field emission in-lens SEM study of enamel and dentin. *J Biomed Mater Res* 1999;46(3):315–23.

- [27] Canelón SP, Wallace JM. β -Aminopropionitrile-Induced Reduction in Enzymatic Crosslinking Causes In Vitro Changes in Collagen Morphology and Molecular Composition. PLoS ONE. 2016;11(11):e0166392.
- [28] Buoncore MG. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. J Dent Res 1955;34(6):849–53.
- [29] Van Landuyt KL, Snauwaert J, De Munck J, Peumans M, Yoshida Y, Poitevin A, et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. Biomaterials. sept 2007;28(26):3757-85.
- [30] De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M, Poitevin A, Lambrechts P, Braem M, et al. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. J Dent Res. Févr 2005;84(2):118-32.
- [31] Coessens V, Pintauer T, Matyjaszewski K. Functional polymers by atom transfer radical polymerization. Prog Polym Sci 2001; 26(3):337–77.
- [32] Sulkala M, Tervahartiala T, Sorsa T, Larmas M, Salo T, Tjäderhane L (2007). Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) is the major collagenase in human dentin. Arch Oral Biol 52:121-127.
- [33] Mazzone A, Mannello F, Tay FR, Tonti GA, Papa S, Mazzotti G, et al. . Zymographic analysis and characterization of MMP-2 and -9 forms in human sound dentin. J Dent Res 2007; 86(5):436-440.
- [34] Mazzone A, Pashley DH, Tay FR, Gobbi P, Orsini G, Ruggeri A Jr, et al. (2009). Immunohistochemical identification of MMP-2 and MMP-9 in human dentin: correlative FEI-SEM/TEM analysis. J Biomed Mater Res A 2009; 88:697-703.
- [35] Pashley DH, Tay FR, Breschi L, Tjäderhane L, Carvalho RM, Carrilho M, et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. Dent Mater. Janv 2011;27(1):1-16.
- [36] J. Perdigão : An ultramorphological study of human dentin exposed to adhesive systems. [Thèse de doctorat] Catholic University of Leuven [Belgium], faculté de médecine dentaire, 1995.
- [37] Vennat E. Étude expérimentale et numérique de l'infiltration de la dentine déminéralisée en surface par des résines composites. [Thèse de doctorat]. Ecole centrale Paris, Université Paris Descartes. 2009
- [38] Scott JE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions. Biochem J 1988;252(2):313–23.
- [39] Scott JE, Thomlinson AM. The structure of interfibrillar proteoglycan bridges ('shape modules') in extracellular matrix of fibrous connective tissues and their stability in various chemical environments. J Anat 1998; 192(Pt 3):391-405.
- [40] Jacobsen T, Söderholm KJ. Some effects of water on dentinbonding. Dent Mater 1995;11(2):132–6

- [41] Mazzone A, Tjäderhane L, Checchi V, Di Lenarda R, Salo T, Tay FR, et al. Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability. *J Dent Res*. févr 2015;94(2):241-51.
- [42] Zhang S-C, Kern M. The role of host-derived dentinal matrix metalloproteinases in reducing dentin bonding of resin adhesives. *Int J Oral Sci* 2009;1(4):163–76.
- [43] Tersariol IL, Geraldeli S, Minciotti CL, Nascimento FD, Pääkkönen V, Martins MT, Carrilho MR, Pashley DH, Tay FR, Salo T, Tjäderhane L. Cysteine cathepsins in human dentin-pulp complex. *J Endod* 2010;36(3):475–81.
- [44] Hashimoto M, Nagano F, Endo K, Ohno H. A review: Biodegradation of resin–dentin bonds. *Japanese Dental Science Review*. Févr 2011;47(1):5-12.
- [45] Hashimoto M, Ohno H, Kaga M, Endo K, Sano H, Oguchi H. In vivo degradation of resin—dentin bonds in humans over 1 to 3 years. *J Dent Res* 2000;79(6):1385—91.
- [46] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. mars 2002;2(3):161-74.
- [47] Jain A, Bahuguna R. Role of matrix metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation: An overview. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015;5(3):212-8.
- [48] Jackson BC, Nebert DW, Vasiliou V. Update of human and mouse matrix metalloproteinase families. *Hum Genomics*. févr 2010;4(3):194-201.
- [49] Rocher F. Rôle de la chlorhexidine sur la stabilisation de la couche hybride. [Thèse d'exercice]. Université de Nantes. U.F.R Odontologie. 2016
- [50] Venz S, Dickens B. NIR-spectroscopic investigation of water sorption characteristics of dental resins and composites. *J Biomed Mater Res* 1991;25(10):1231–48.
- [51] Ferracane JL. Hygroscopic and hydrolytic effects in dental polymer networks. *Dent Mater*. mars 2006;22(3):211-22.
- [52] Pace RJ, Datyner A. Model of sorption of simple molecules in polymers. *J Polym Sci B Polym Phys*. 1980;18(5):1103-24.
- [53] Braga RR, Meira JBC, Boaro LCC, Xavier TA. Adhesion to tooth structure: a critical review of « macro » test methods. *Dent Mater*. févr 2010;26(2):e38-49.
- [54] Sulkala M. Matrix metalloproteinases (MMPs) in the dentin-pulp complex of healthy and carious teeth. :78.Academic Dissertation. University of Oulu, Institute of Dentistry, December 2004.
- [55] Armstrong S, Geraldeli S, Maia R, Raposo LHA, Soares CJ, Yamagawa J. Adhesion to tooth structure: a critical review of « micro » bond strength test methods. *Dent Mater*. févr 2010;26(2):e50-62.
- [56] Derkaoui S ; Zaidi Z. Synthèse des ammoniums quaternaires par voie classique et sous irradiation micro-onde. 2014 [Memoire de fin d'étude Master de Chimie, option matériaux organiques] [Algérie] Saïda :Université Dr. Moulay TAHAR. 2014
- [57] Vaede D, Baudouin C, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. Les conservateurs des collyres : vers une prise de conscience de leur toxicité. *J Fr Ophtalmol*. Sept 2010;33(7):505-24.

- [58] Yoshihara K, Yoshida Y, Nagaoka N, Hayakawa S, Okihara T, De Munck J, et al. Adhesive interfacial interaction affected by different carbon-chain monomers. *Dent Mater.* août 2013;29(8):888-97.
- [59] McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin microbiol rev.* 1999;12(1):33.
- [60] Xiao YH, Chen JH, Fang M, Xing XD, Wang H, Wang YJ, et al. Antibacterial effects of three experimental quaternary ammonium salt (QAS) monomers on bacteria associated with oral infections. *J Oral Sci* 2008;50(3):323-7.
- [61] Caillier L, de Givenchy ET, Levy R, Vandenberghe Y, Ge'ribaldi S, Guittard F. Synthesis and antimicrobial properties of polymerizable quaternary ammoniums. *Eur J Med Chem* 2009;44(8):3201-8.
- [62] Armstrong S, Breschi L, Özcan M, Pfefferkorn F, Ferrari M, Van Meerbeek B. Academy of Dent Mater guidance on in vitro testing of dental composite bonding effectiveness to dentin/enamel using micro-tensile bond strength (μ TBS) approach. *Dent Mater.* 2017;33(2):133-43.
- [63] Bonnard N, Brondeau MT, Falcy M, Protois JC, Schneider O. Fiche toxicologique 253, chlorure de benzalkonium. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) 2005.
- [64] Minamino T, Mine A, Shintani A, Higashi M, Kawaguchi-Uemura A, Kabetani T, et al. Advanced statistical analyses to reduce inconsistency of bond strength data. *J Dent Res.* nov 2017;96(12):1400-5.
- [65] Tezvergil-Mutluay A, Mutluay MM, Gu L, Zhang K, Agee KA, Carvalho RM, et al. The anti-MMP activity of benzalkonium chloride. *J Denti.* janv 2011;39(1):57-64.
- [66] Sabatini C, Pashley DH. Aging of adhesive interfaces treated with benzalkonium chloride and benzalkonium methacrylate. *European J Oral Sci.* Avr 2015;123(2):102-7.
- [67] Sehgal V, Shetty VS, Mogra S, Bhat G, Eipe M, Jacob S, et al. Evaluation of antimicrobial and physical properties of orthodontic composite resin modified by addition of antimicrobial agents—an in-vitro study. *Ame J Orthod and Dentofac Orthop.* Avr 2007;131(4):525-9.
- [68] Sabatini C, Kim J, Alias PO. *In Vitro* Evaluation of Benzalkonium Chloride in the Preservation of Adhesive Interfaces. *Operative Dentistry.* Avr 2014;39(3):283-90.
- [69] de Almeida CM, da Rosa WLO, Meereis CTW, de Almeida SM, Ribeiro JS, da Silva AF, et al. Efficacy of antimicrobial agents incorporated in orthodontic bonding systems: a systematic review and meta-analysis. *J Orthod.* 3 avr 2018;45(2):79-93.
- [70] Comblain F, Barthélémy N, Lefèbvre M, Schwartz C, Lesponne I, Serisier S, et al. A randomized, double-blind, prospective, placebo-controlled study of the efficacy of a diet supplemented with curcuminoids extract, hydrolyzed collagen and green tea extract in owner's dogs with osteoarthritis. *BMC Vet Res.* 20 déc 2017;13(1):395.
- [71] Flury S, Lussi A, Peutzfeldt A. Long-term bond strength of two benzalkonium chloride-modified adhesive systems to eroded dentin. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1-8.
- [72] Bréchet C. Les conservateurs classés comme excipients à effets notoire : impacts en cosmétologie. 2010 [These d'exercice][France] UFR Pharmacie ; Université de Nantes. 2010

- [73] Sabatini C, Patel SK. Matrix metalloproteinase inhibitory properties of benzalkonium chloride stabilizes adhesive interfaces. *Euro J Oral Sci.* Déc 2013;121(6):610-6.
- [74] Zhang, Chang, Fang Cui, Guang-ming Zeng, Min Jiang, Zhong-zhu Yang, Zhi-gang Yu, Meng-ying Zhu, et Liu-qing Shen. « Quaternary Ammonium Compounds (QACs): a review on occurrence, fate and toxicity in the environment ». *Sci Tot Env* 518-519 juin 2015: 352-62.
- [75] Makvandi P, Jamaledin R, Jabbari M, Nikfarjam N, Borzacchiello A. Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: a systematic review. *Dent Mater.* Juin 2018;34(6):851-67.
- [76] Imazato S, McCabe JF. Influence of incorporation of antibacterial monomer on curing behavior of a dental composite. *J Dent Res.* Oct 1994;73(10):1641-5.
- [77] Imazato S, Torii M, Tsuchitani Y. Immobilization of an antibacterial component in composite resin. *Dent. Jpn.* 1993;30:63–68.
- [78] Imazato S, Kinomoto Y, Tarumi H, Ebisu S, R. Tay F. Antibacterial activity and bonding characteristics of an adhesive resin containing antibacterial monomer MDPB. *Dent Mater.* Juin 2003;19(4):313-9.
- [79] Imazato S, Chen J, Ma S, Izutani N, Li F. Antibacterial resin monomers based on quaternary ammonium and their benefits in restorative dentistry. *Jpn Dent Sci Rev.* Août 2012;48(2):115-25.
- [80] Hashimoto M, Hirose N, Kitagawa H, Yamaguchi S, Imazato S. Improving the durability of resin-dentin bonds with an antibacterial monomer MDPB. *Dent Mater J.* juill 2018;37(4):620-7.
- [81] Tezvergil-Mutluay A, Agee KA, Mazzoni A, Carvalho RM, Carrilho M, Tersariol IL, et al. Can quaternary ammonium methacrylates inhibit matrix MMPs and cathepsins? *Dent Mater.* févr 2015;31(2):e25-32.
- [82] Li F, Majd H, Weir MD, Arola DD, Xu HHK. Inhibition of matrix metalloproteinase activity in human dentin via novel antibacterial monomer. *Dent Mater.* Mars 2015;31(3):284-92.
- [83] Tezvergil-Mutluay A, Agee KA, Uchiyama T, Imazato S, Mutluay MM, Cadenaro M, et al. The inhibitory effects of quaternary ammonium methacrylates on soluble and matrix-bound MMPs. *J Dent Res.* Avr 2011;90(4):535-40.
- [84] Izutani N, Imazato S, Noiri Y, Ebisu S. Antibacterial effects of MDPB against anaerobes associated with endodontic infections: Antimicrobial effects of MDPB. *Inter Endod J.* avr 2010;43(8):637-45.
- [85] Imazato S. Bactericidal activity and cytotoxicity of antibacterial monomer MDPB. *Biomaterials,* Mai 1999;20(9):899-903.
- [86] Imazato S, Ehara A, Torii M, Ebisu S. Antibacterial activity of dentine primer containing MDPB after curing. *J Dent.* Mars 1998;26(3):267-71.
- [87] Imazato S, Tay FR, Kaneshiro AV, Takahashi Y, Ebisu S. An in vivo evaluation of bonding ability of comprehensive antibacterial adhesive system incorporating MDPB. *Dent Mater.* Févr 2007;23(2):170-6.
- [88] Cocco AR, de Oliveira da Rosa WL, da Silva AF, Lund RG, Piva E. A systematic review about antibacterial monomers used in dental adhesive systems: Current status and further prospects. *Dent Mater.* nov 2015;31(11):1345-62.

- [89] Hirose N, Kitagawa R, Kitagawa H, Maezono H, Mine A, Hayashi M, et al. Development of a Cavity Disinfectant Containing Antibacterial Monomer MDPB. *J Dent Res*. Déc 2016;95(13):1487-93.
- [90] Sung H-W, Chang W-H, Ma C-Y, Lee M-H. Crosslinking of biological tissues using genipin and/or carbodiimide. *J Biomed Mater Res*. mars 2003;64A(3):427-38.
- [91] Hashimoto M. A Review—Micromorphological evidence of degradation in resin-dentin bonds and potential preventional solutions. *J Biomed Mater Res*. janv 2010;92B(1):268-80.
- [92] Cheung DT, Perelman N, Ko EC, Nimni ME. Mechanism of crosslinking of proteins by glutaraldehyde III. Reaction with collagen in tissues. *Connect Tissue Res*. 1985; 13(2):109–15.
- [93] N. Bonnard, M.-T. Brondeau, D. Jargot, S. Malard, S. Robert, O. Schneider et P Serre. Fiche toxicologique 171, Glutaraldéhyde . Paris : Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), 2018.
- [94] Breschi L, Maravic T, Cunha SR, Comba A, Cadenaro M, Tjäderhane L, et al. Dentin bonding systems: From dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications. *Dent Mater*. janv 2018;34(1):78-96.
- [95] Han B, Jaurequi J, Tang BW, Nimni ME. Proanthocyanidin: a natural crosslinking reagent for stabilizing collagen matrices. *J Biomed Mater Res Part A*. 2003; 65(1):118–24.
- [96] Cheung DT, Tong D, Perelman N, Ertl D, Nimni ME. Mechanism of crosslinking of proteins by glutaraldehyde. IV: In vitro and in vivo stability of a crosslinked collagen matrix. *Connect Tissue Res*. 1990; 25:27–34.
- [97] Bedran-Russo AK, Pashley DH, Agee K, Drummond JL, Miescke KJ. Changes in stiffness of demineralized dentin following application of collagen crosslinkers. *J Biomed Mater Res Part B, Appl Biomater*. 2008; 86(2):330–4.
- [98] Bedran-Russo AK, Pauli GF, Chen S-N, McAlpine J, Castellan CS, Phansalkar RS, et al. Dentin biomodification: strategies, renewable resources and clinical applications. *Dent Mater*. Janv 2014;30(1):62-76.
- [99] Seseogullari-Dirihan R, Mutluay MM, Pashley DH, Tezvergil-Mutluay A. Is the inactivation of dentin proteases by crosslinkers reversible? *Dent Mater*. févr 2017;33(2):e62-8.
- [100] Hansen EK, Asmussen E. Improved efficacy of dentin-bonding agents. *Eur J Oral Sci* 1997;105(5 Part 1):434–9.
- [101] Felton D, Bergenholtz G, Cox CF. Inhibition of bacterial growth under composite restorations following Gluma pretreatment. *J Dent Res* 1989;68(3):491–5.
- [102] Manabe A, Hasegawa T, Chigira H, Itoh K, Wakumoto S, Nakayama S, et al. Morphological changes of rabbit skin by application of dentin primer. *Dent Mater J* 1990;9(2):147–52.
- [103] Schweikl H, Schmalz G, Gottke C. Mutagenic activity of various dentine bonding agents. *Biomaterials* 1996;17(14):1451–6.
- [104] Schweikl H, Schmalz G. Glutaraldehyde-containing dentin bonding agents are mutagens in mammalian cells in vitro. *J Biomed Mater Res* 1997;36(3):284–8.

- [105] Mauge C. Biosynthèse des flavan-3-ols chez *Vitis vinifera* : structure, mécanisme catalytique et première approche cinétique de la leucoanthocyanidine réductas. [Thèse de doctorat]. [France] Ecole doctorale des science et vie de la terre. Université de Bordeaux. 2010
- [106] Andersen OM, Markham KR. Flavones: chemistry, biochemistry and applications. 2006.
- [107] Cao N, Fu Y, He J. Mechanical properties of gelatin films cross-linked, respectively, by ferulic acid and tannin acid. *Food Hydrocoll* 2007; 21: 575-584.
- [108] Hagerman AE, Butler LG. The specificity of proanthocyanidin-protein interaction. *J Biol Chem* 1981; 256: 4494-4497.
- [109] Islam MdS, Hiraishi N, Nassar M, Yiu C, Otsuki M, Tagami J. Effect of hesperidin incorporation into a self-etching primer on durability of dentin bond. *Dent Mater.* Nov 2014;30(11):1205-12.
- [110] Sadek FT, Cury ÁH, Monticelli F, Ferrari M, Capel Cardoso PE. The influence of the cutting speed on bond strength and integrity of microtensile specimens. *Dent Mater.* déc 2005;21(12):1144-9.
- [111] Leme-Kraus AA, Aydin B, Vidal CMP, Phansalkar RM, Nam JW, McAlpine J, et al. Biostability of the proanthocyanidins-dentin complex and adhesion studies. *J Dent Res.* Avr 2017;96(4):406-12.
- [112] Seseogullari-Dirihan R, Apollonio F, Mazzoni A, Tjaderhane L, Pashley D, Breschi L, et al. Use of crosslinkers to inactivate dentin MMPs. *Dent Mater.* Mars 2016;32(3):423-32.
- [113] Green B, Yao X, Ganguly A, Xu C, Dusevich V, Walker MP, et al. Grape seed proanthocyanidins increase collagen biodegradation resistance in the dentin/adhesive interface when included in an adhesive. *J Dent.* Nov 2010;38(11):908-15.
- [114] Hagerman AE, Butler LG. The specificity of proanthocyanidin-protein interactions. *J Biol Chem.* 10 mai 1981;256(9):4494-7.
- [115] Vidal CMP, Leme AA, Aguiar TR, Phansalkar R, Nam J-W, Bisson J, et al. Mimicking the hierarchical functions of dentin collagen cross-links with plant derived phenols and phenolic acids. *Langmuir.* déc 2014;30(49):14887-93.
- [116] Adriouch S. Prévention nutritionnelle des maladies cardiovasculaires : comportement alimentaire et apports en polyphénols. [Thèse de doctorat][France] Biologie-Santé Publique. Univeristé Paris 13. 2017
- [117] Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, Knox C, Eisner R, Cruz J, Wishart D, Scalbert A. (2010) Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. <http://phenol-explorer.eu/>

- [118] McKay, D.L., and J.B. Blumberg. 2002. The role of tea in human health: an update. *J Am Coll Nutri.* 2002;21:1-13.
- [119] Tachibana, H., K. Koga, Y. Fujimura, and K. Yamada. 2004. A receptor for green tea polyphenol EGCG. *Nature Struct Mol Biol.*2004; 11:380-381.
- [120] Tachibana, H. 2011. Green tea polyphenol sensing. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences.* 87:66-80.
- [121] Calland N. L'EGCG et la delphinidine : deux nouvelles molécules naturelles inhibant l'entrée du virus de l'hépatite C. [Thèse de doctorat][France] Biologie-Santé. Université Lille II. 2012.
- [122] Chakrawarti L, Agrawal R, Dang S, Gupta S, Gabrani R. Therapeutic effects of EGCG: a patent review. *Expert Opinion Thera Patents.* août 2016;26(8):907-16.
- [123] Garbisa S, Sartor L, Biggin S, Salvato B, Benelli R, Albini A. Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate. *Cancer.* 15 févr 2001;91(4):822-32.
- [124] Choi D-Y, Lee Y-J, Hong JT, Lee H-J. Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease. *Brain Res Bull.* févr 2012;87(2-3):144-53.
- [125] Nance CL, Siwak EB, Shearer WT. Preclinical development of the green tea catechin, epigallocatechin gallate, as an HIV-1 therapy. *J Allergy Clini Immunol.* Févr 2009;123(2):459-65.
- [126] Neri JR, Yamauti M, Silveira FD da, Mendonça JS, Carvalho RM de, Santiago SL. Influence of dentin biomodification with epigallocatechin-3-gallate on the bond strength of self-etch adhesive: Twelve-month results. *Inter J Adhes Adhes.* déc 2016;71:81-6.
- [127] Du X, Huang X, Huang C, Wang Y, Zhang Y. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) enhances the therapeutic activity of a dental adhesive. *J Dent.* Juin 2012;40(6):485-92.
- [128] Hiraishi N, Sono R, Sofiqul I, Yiu C, Nakamura H, Otsuki M, et al. In vitro evaluation of plant-derived agents to preserve dentin collagen. *Dent Mater.* oct 2013;29(10):1048-54.
- [129] Timkovich R. Detection of the stable addition of carbodiimide to proteins. *Anal Biochem* 1977;79(1-2):135-143.
- [130] Williams A, Ibrahim I T, Carbodiimide Chemistry : Recent Advances. *Chem Rev* 1981;81(6): 589-636.
- [131] Tezvergil-Mutluay A, Mutluay MM, Agee KA, Seseogullari-Dirihan R, Hoshika T, Cadenaro M, et al. Carbodiimide Cross-linking Inactivates Soluble and Matrix-bound MMPs, *in vitro.* *J Dent Res.* févr 2012;91(2):192-6.
- [132] Mazzoni A, Apolonio FM, Saboia VPA, Santi S, Angeloni V, Checchi V, et al. Carbodiimide Inactivation of MMPs and Effect on Dentin Bonding. *J Dent Res.* Mars 2014;93(3):263-8.
- [133] Bedran-Russo AKB, Vidal CMP, Dos Santos PH, Castellan CS. Long-term effect of carbodiimide on dentin matrix and resin-dentin bonds. *J Biomed Mater Res.* 2010;94(1):250-5.

- [134] Mazzone A, Angeloni V, Apolonio FM, Scotti N, Tjäderhane L, Tezvergil-Mutluay A, et al. Effect of carbodiimide (EDC) on the bond stability of etch-and-rinse adhesive systems. *Dent Mater.* Oct 2013;29(10):1040-7.
- [135] Singh S, Nagpal R, Tyagi SP, Manuja N. Effect of EDTA Conditioning and Carbodiimide Pretreatment on the Bonding Performance of All-in-One Self-Etch Adhesives. *Inter J Dent.* 2015;2015:1-7.
- [136] Venigalla B, Jyothi P, Kamishetty S, Reddy S, Cherukupalli R, Reddy D. Resin bond strength to water versus ethanol-saturated human dentin pretreated with three different cross-linking agents. *J Conserv Dent.* 2016;19(6):555.
- [137] Staros JV, Wright RW, Swingle DM. Enhancement by N-hydroxysulfosuccinimide of water-soluble carbodiimide-mediated coupling reactions. *Anal Biochem* 1986;156:220–222.
- [138] Emim JA, Oliveira AB, Lapa AJ. Pharmacological evaluation of the anti-inflammatory activity of a citrus bioflavonoid hesperidin and the isoflavonoids, dauricin and clausenquinone, in rats and mice. *J Pharm Pharmacol* 1994;46(2):118–22.
- [139] Galati EM, Monforte MT, Kirjavainen S, Forestieri AM, Trovato A, Tripodo MM. Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid anti-inflammatory and analgesic activity. *Farmaco* 1994;40(11):709–12.
- [140] Martínez AL, González-Trujano ME, Chávez M, Pellicer F, Moreno J, López-Muñoz FJ. Hesperidin produces anti nociceptive response and synergistic interaction with ketorolac in an arthritic gout-type pain in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;97(4):683–9.
- [141] Kawaguchi K, Kikuchi S, Hasunuma R, Maruyama H, Yoshikawa T, Kumazawa Y. A citrus flavonoid hesperidin suppresses infection-induced endotoxin shock in mice. *Biol Pharm Bull* 2004;27(5):679–83.
- [142] Hirata A, Murakami Y, Shoji M, Kadoma Y, Fujisawa S. Kinetics of radical-scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression. *Anticancer Res* 2005;25:3367–74.
- [143] Miller EG, Peacock JJ, Bourland TC, Taylor SE, Wright JM, Patil BS, Miller EG. Inhibition of oral carcinogenesis by citrus flavonoids. *Nutr Cancer* 2008;60(1):69–74.
- [144] Horcajada MN, Habauzit V, Trzeciakiewicz A, Morand C, Gil-Izquierdo A, Mardon J, Lebecque P, Davicco MJ, Chee WS, Coxam V, Offord E. Hesperidin inhibits ovariectomized-induced osteopenia and shows differential effects on bone mass and strength in young and adult intact rats. *J Appl Physiol* 2008;104(3):648–54.
- [145] Kamaraj S, Anandakumar P, Jagan S, Ramakrishnan G, Devaki T. Modulatory effect of hesperidin on benzo(a)pyrene-induced experimental lung carcinogenesis with reference to COX-2, MMP-2 and MMP-9. *Eur J Pharmacol* 2010;649(1-3):320–7.
- [146] VIDAL. Recherche : Hespéridine méthylchalcone. [En ligne]. <https://eurekasante.vidal.fr/recherche/index/q:Hesp%C3%A9ridine+m%C3%A9thylchalcone/>.
- [147] Liu Y, Tjäderhane L, Breschi L, Mazzone A, Li N, Mao J, et al. Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation. *J Dent Res.* août 2011;90(8):953-68.
- [148] Islam S, Hiraishi N, Nassar M, Yiu C, Otsuki M, Tagami J. Effect of natural cross-linkers incorporation in a self-etching primer on dentine bond strength. *J Dent.* déc 2012;40(12):1052-9.

- [149] Islam SM, Hiraishi N, Nassar M, Sono R, Otsuki M, Takatsura T, Yiu C, Tagami J. In vitro effect of hesperidin on root dentin collagen and de/re-mineralization. *Dent Mater J* 2012;31(3):362–7.
- [150] Fawzy AS, Nitisusanta LI, Iqbal K, Daood U, Neo J. Riboflavin as a dentin crosslinking agent: Ultraviolet A versus blue light. *Dent Mater.* déc 2012;28(12):1284-91.
- [151] Jouve L, Borderie V, Temstet C, Labbé A, Trinh L, Sandali O, et al. Le crosslinking du collagène dans le kératocône. *J Fr Ophtalmolo.* mai 2015;38(5):445-62.
- [152] Cova A, Breschi L, Nato F, Ruggeri A, Carrilho M, Tjäderhane L, et al. Effect of UVA-activated riboflavin on dentin bonding. *J Dent Res.* déc 2011;90(12):1439-45.
- [153] Hass V, Luque-Martinez IV, Gutierrez MF, Moreira CG, Gotti VB, Feitosa VP, et al. Collagen cross-linkers on dentin bonding: Stability of the adhesive interfaces, degree of conversion of the adhesive, cytotoxicity and in situ MMP inhibition. *Dent Mater.* 2016;32(6):732-41.
- [154] Chiang Y-S, Chen Y-L, Chuang S-F, Wu C-M, Wei P-J, Han C-F, et al. Riboflavin-ultraviolet-A-induced collagen cross-linking treatments in improving dentin bonding. *Dent Mater.* Juin 2013;29(6):682-92.
- [155] Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease – a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38(2):141–53.
- [156] Paolieri M. FERDINAND MÜNZ: EDTA and 40 years of inventions. *Bull Hist Chem.* : 9.42(2), 2017, 133-140
- [157] Thompson J.M , Agee K. , Sidow S.J et al., Inhibition of endogenous dentin matrix metalloproteinases by ethylenediaminetetraacetic acid. *J Endodo,* 2012; 38(1):62-65
- [158] Ehreli Z. C. C and Altay N., Etching effect of 17% EDTA and a non-rinse conditioner (NRC) on primary enamel and dentin. *Am J Dent,* 2000;12(2):300-304
- [159] Wang Y. and Spencer P. , Analysis of acid-treated dentin smear debris and smear layers using confocal Raman microspectroscopy. *J Biomed Mater Res vol.*2002;60(2):300-30.
- [160] Sano H, Takatsu T, Ciucchi B, Russell CM, Pashley DH. Tensile properties of resin-infiltrated demineralized human dentin. *J Dent Res* 1995 74:1093-1102.
- [161] Carvalho RM, Tay F, Sano H, Yoshiyama M, Pashley DH. Long-term mechanical properties of EDTA-demineralized dentin matrix. *J Adhes Dent* 2000; 2(3):193-199.
- [162] Habelitz S, Balooch M, Marshall SJ, Balooch G, Marshall GW Jr. *In situ* atomic force microscopy of partially demineralized human dentin collagen fibrils. *J Struct Biol* 2002;138(3):227-236.
- [163] Fuentes V, Ceballos L, Osorio R, Toledano M, Carvalho RM, Pashley DH. Tensile strength and microhardness of treated human dentin. *Dent Mater* 2004;20(6):522-529.
- [164] Osorio R, Erhardt MCG, Pimenta LAF, Osorio E, Toledano M. EDTA treatment improves resin-dentin bonds' resistance to degradation. *J Dent Res.* Août 2005;84(8):736-40.

- [165] Imbery TA, Kennedy M, Janus C, Moon PC. Evaluating EDTA as a substitute for phosphoric acid-etching of enamel and dentin. *Gen Dent.* avr 2012;60(2):e55-61.
- [166] Sauro S, Mannocci F, Toledano M, Osorio R, Pashley DH, Watson TF. EDTA or H3PO4/NaOCl dentine treatments may increase hybrid layers' resistance to degradation: a microtensile bond strength and confocal-micropermeability study. *J Dent.* avr 2009;37(4):279-88.
- [167] Tekçe N, Tuncer S, Demirci M, Balci S. Do matrix metalloproteinase inhibitors improve the bond durability of universal dental adhesives? *Scanning.* nov 2016;38(6):535-44.
- [168] Kim D-S, Park SH, Choi G-W, Choi K-K, Kim S-Y. Effect of EDTA treatment on the hybrid layer durability in total-etch dentin adhesives. *Dent Mater J.* 2011;30(5):717-22.
- [169] Montagner AF, Sarkis-Onofre R, Pereira-Cenci T, Cenci MS. MMP inhibitors on dentin stability: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* août 2014;93(8):733-43.
- [170] Vidal CMP, Aguiar TR, Phansalkar R, McAlpine JB, Napolitano JG, Chen S-N, et al. Galloyl moieties enhance the dentin biomodification potential of plant-derived catechins. *Acta Biomater* Juill 2014;10(7):3288-94.
- [171] Demeule M, Brossard M, Pagé M, Gingras D, Béliveau R. Matrix metalloproteinase inhibition by green tea catechins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology.* Mars 2000;1478(1):51-60.
- [172] Kato MT, Leite AL, Hannas AR, Calabria MP, Magalhães AC, Pereira JC, et al. Impact of protease inhibitors on dentin matrix degradation by collagenase. *J Dent Res.* Déc 2012;91(12):1119-23.
- [173] Chaussain C, Boukpepsi T, Khaddam M, Tjaderhane L, George A, Menashi S. Dentin matrix degradation by host matrix metalloproteinases: inhibition and clinical perspectives toward regeneration. *Front Physiol* [Internet]. 2013 [cité 10 janv 2020];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2013.00308/abstract>
- [174] Witte MB, Thornton FJ, Kiyama T, Efron DT, Schulz GS, Moldawer LL, et al. Metalloproteinase inhibitors and wound healing: a novel enhancer of wound strength. *Surgery.* août 1998;124(2):464-70.
- [175] Powers, J.C. and Harper, J.W. Inhibitors of metallo proteases. In: A. J. Barrett and G. Salvesen *Protease Inhibitors.* Amsterdam, Elsevier, 1986:219-298.
- [176] Grobelny D, Poncz L, Galardy RE. Inhibition of human skin fibroblast collagenase, thermolysin, and *Pseudomonas aeruginosa* elastase by peptide hydroxamic acids. *Biochemist* août 1992;31(31):7152-4.
- [176] Pubchem, Iiomastat [En ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Iiomastat#section=Top> .
- [177] Augé F, Hornebeck W, Laronze J-Y. A novel strategy for designing specific gelatinase A inhibitors: potential use to control tumor progression. *Crit Rev Oncol Hemato.* Mars 2004;49(3):277-82.
- [178] Mohamed-Ahmed AHA, Lockwood A, Li H, Bailly M, Khaw PT, Brocchini S. An Iiomastat-CD eye drop formulation to treat ocular scarring. *Invest Ophthalmol Visual Sci.* juill 2017;58(9):3425.

- [179] Bencsik P, Pálóczi J, Kocsis GF, Pipis J, Beleczi I, Varga ZV, et al. Moderate inhibition of myocardial matrix metalloproteinase-2 by ilomastat is cardioprotective. *Pharmacol Res. Févr* 2014;80:36-42.
- [180] Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med.* oct 2008;29(5):290-308.
- [181] Whittaker M, Floyd CD, Brown P, Gearing AJH. Design and Therapeutic Application of Matrix Metalloproteinase Inhibitors. *Chem Rev.* Sept 1999;99(9):2735-76.
- [182] da Silva EM, de Sá Rodrigues CUF, de Oliveira Matos MP, de Carvalho TR, dos Santos GB, Amaral CM. Experimental etch-and-rinse adhesive systems containing MMP-inhibitors: Physicochemical characterization and resin-dentin bonding stability. *J Dent.* Déc 2015;43(12):1491-7.
- [183] Lührs A-K, De Munck J, Geurtsen W, Van Meerbeek B. Does inhibition of proteolytic activity improve adhesive luting? *Euro J Oral Sci.* Avr 2013;121(2):121-31.
- [184] Almahdy A, Koller G, Sauro S, Bartsch JW, Sherriff M, Watson TF, et al. Effects of MMP inhibitors incorporated within dental adhesives. *J Dent Res.* Juin 2012;91(6):605-11.
- [185] Breschi L, Martin P, Mazzoni A, Nato F, Carrilho M, Tjäderhane L, et al. Use of a specific MMP-inhibitor (galardin) for preservation of hybrid layer. *Dent Mater.* Juin 2010;26(6):571-8.
- [186] Serkies KB, Garcha R, Tam LE, De Souza GM, Finer Y. Matrix metalloproteinase inhibitor modulates esterase-catalyzed degradation of resin–dentin interfaces. *Dent Mater.* Déc 2016;32(12):1513-23.
- [187] Tjäderhane L, Mehtälä P, Scaffa P, Vidal C, Pääkkönen V, Breschi L, et al. The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on dentin bonding and nanoleakage of etch-and-rinse adhesives. *Dent Mater.* Oct 2013;29(10):1055-62.
- [188] Geurtsen, W., Lehmann, F., Spahl, W., Leyhausen, G., 1998. Cytotoxicity of 35 dental resin composite monomers/additives in permanent 3T3 and three human primary fibroblast cultures. *J. Biomed. Mater. Res.* 41, 474–480.
- [189] Marren K. Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAIDs. *Phys Sports med* 2011;39(3):75–82.
- [190] Mehta la , P., Agee, K., Breschi, L., et al., 2010. Proprietary solvent enhances dentin wettability. *Dent. Mater.* 201;26(10):e12-e13
- [191] Salim Al-Ani AA, Mutluay M, Stape THS, Tjäderhane L, Tezvergil-Mutluay A. Effect of various dimethyl sulfoxide concentrations on the durability of dentin bonding and hybrid layer quality. *Dent Mater J.* juin 2018;37(3):501-5.
- [192] Stape THS, Tezvergil-Mutluay A, Mutluay MM, Martins LRM, do Prado RL, Pizi ECG, et al. Influence of dimethyl sulfoxide used as a solvent on the physical properties and long-term dentin bonding of hydrophilic resins. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016;64:220-8.

- [193] Stape THS, Tjäderhane L, Tezvergil-Mutluay A, Yanikian CRF, Szesz AL, Loguercio AD, et al. Dentin bond optimization using the dimethyl sulfoxide-wet bonding strategy: A 2-year in vitro study. *Dent Mater.* 2016;32(12):1472-81.
- [194] Li J, Chen B, Hong N, Wu S, Li Y. Effect of baicalein on matrix metalloproteinases and durability of resin-dentin bonding. *Oper Dent.* Août 2018;43(4):426-36.
- [195] Toledano M, Perdigão J, Osorio E, Osorio R. Influence of NaOCl deproteinization on shear bond strength in function of dentin depth. *Am J Dent.* août 2002;15(4):252-5.
- [196] Sakae T, Mishima H, Kozawa Y. Changes in bovine dentin mineral with sodium hypochlorite treatment. *J Dent Res.* Sept 1988;67(9):1229-34.
- [197] Pucci CR, Barbosa NR, Bresciani E, Yui KC, Huhtala MFR, Barcellos DC, et al. Influence of dentin deproteinization on bonding degradation: 1-year Results. *J Contemp Dent Pract.* déc 2016;17(12):985-9.
- [198] Silva GO, Barcellos DC, Pucci CR, Borges AB, Torres CRG. Longitudinal bond strength evaluation using the deproteinized dentin technique. *Gen Dent.* août 2009;57(4):328-33; quiz 334-5.
- [199] Osorio R, Osorio E, Aguilera FS, Tay FR, Pinto A, Toledano M. Influence of application parameters on bond strength of an « all in one » water-based self-etching primer/adhesive after 6 and 12 months of water aging. *Odontology.* juill 2010;98(2):117-25.
- [200] Sacramento PA, De Carvalho FG, Pascon FM, Borges AF, Alves MC, Hosoya Y, et al. Influence of NaOCl irrigation and water storage on the degradation and microstructure of the resin/primary dentin interface. *J Adhes Dent.* juin 2011;13(3):213-20.
- [201] Abo T, Asmussen E, Uno S, Tagami J. Short- and long-term in vitro study of the bonding of eight commercial adhesives to normal and deproteinized dentin. *Acta Odontol Scand.* Août 2006;64(4):237-43.
- [202] Siqueira F, Cardenas A, Gomes GM, Chibinski AC, Gomes O, Bandeca MC, et al. Three-year effects of deproteinization on the in vitro durability of resin/dentin-eroded interfaces. *Oper Dent.* Févr 2018;43(1):60-70.
- [203] Soeno K, Suzuki S, Yokomichi R, Taira Y, Atsuta M. Evaluation of a novel dentin bonding system compared to commercial bonding system. *J Dent.* Mai 2004;32(4):315-20.
- [204] Jiang X, Jiang N, Zhang H, Liu M (2007). Small organic molecular imprinted materials: their preparation and application. *Anal Bioanal Chem* 2004;389:355-368.
- [205] Hosaka K, Nishitani Y, Tagami J, Yoshiyama M, Brackett WW, Agee KA, et al. Durability of resin-dentin bonds to water- vs. ethanol-saturated dentin. *J Dent Res.* Févr 2009;88(2):146-51.
- [206] Sadek FT, Braga RR, Muench A, Liu Y, Pashley DH, Tay FR. Ethanol wet-bonding challenges current anti-degradation strategy. *J Dent Res.* Déc 2010;89(12):1499-504.

- [207] Sadek FT, Castellan CS, Braga RR, Mai S, Tjäderhane L, Pashley DH, et al. One-year stability of resin-dentin bonds created with a hydrophobic ethanol-wet bonding technique. *Dent Mater. Avr* 2010;26(4):380-6.
- [208] Spencer P, Wang Y. Adhesive phase separation at the dentin interface under wet bonding conditions. *J Biomed Mater Res*2002;62:447–56.
- [209] Spencer P, Wang Y, Walker MP, Wieliczka DM, Swafford JR. Interfacial chemistry of the dentin/adhesive bond. *J Dent Res*2000;79:1458–63.
- [210] Souza MY de, DI Nicolás R, Bresciani E. Influence of ethanol-wet dentin, adhesive mode of application, and aging on bond strength of universal adhesive. *Braz Oral Res.* oct 2018;32:e102.
- [211] Li F, Liu X-Y, Zhang L, Kang J-J, Chen J-H. Ethanol-wet bonding technique may enhance the bonding performance of contemporary etch-and-rinse dental adhesives. *J Adhes Dent. Avr* 2012;14(2):113-20.
- [212] Sauro S, Watson TF, Mannocci F, Tay FR, Pashley DH. Two-photon laser confocal microscopy study of resin–dentin interfaces created with water or ethanol wet-bonding technique: qualitative and quantitative microporosity assessment. *J Biomed Mater Res: Part B Appl Biomater* 2009;90B:327–37.
- [213] Sauro S, Osorio R, Watson TF, Toledano M. Assessment of the quality of resin–dentin bonded interfaces: an AFM nano-indentation, (TBS and confocal ultramorphology study). *Dent Mater* 2012;28(6):622–31.
- [214] Pashley DH, Tay FR, Carvalho RM, Rueggeberg FA, Agee KA, Carrilho M, et al. From dry bonding to water-wet bonding to ethanol-wet bonding. A review of the interactions between dentin matrix and solvated resins using a macromodel of the hybrid layer. *Am J Dent.* 2007;20(1):15.
- [215] Sauro S, Toledano M, Aguilera FS, Mannocci F, Pashley DH, Tay FR, et al. Resin–dentin bonds to EDTA-treated vs. acid-etched dentin using ethanol wet-bonding. *Dent Mater. Avr* 2010;26(4):368-79.
- [216] Sauro S, Toledano M, Aguilera FS, Mannocci F, Pashley DH, Tay FR, et al. Resin-dentin bonds to EDTA-treated vs. acid-etched dentin using ethanol wet-bonding. Part II: Effects of mechanical cycling load on microtensile bond strengths. *Dent Mater.* juin 2011;27(6):563-72.
- [217] Agee KA, Prakki A, Abu-Haimed T, Naguib GH, Nawareg MA, Tezvergil-Mutluay A, et al. Water distribution in dentin matrices: bound vs. unbound water. *Dent Mater* 2015;31:205–16.

- [218] Sartori N, Peruchi LD, Phark J-H, Lopes MM, Araújo É, Vieira LCC, et al. Permeation of intrinsic water into ethanol- and water-saturated, monomer-infiltrated dentin bond interfaces. *Dent Mater.* Nov 2015;31(11):1385-95.
- [219] Perote LCCC, Kamoziaki MBB, Gutierrez NC, Tay FR, Pucci CR. Effect of matrix metalloproteinase-inhibiting solutions and aging methods on dentin bond strength. *J Adhes Dent.* Août 2015;17(4):347-52.
- [220] Talungchit S, Jessop JLP, Cobb DS, Qian F, Geraldeli S, Pashley DH, et al. Ethanol-wet bonding and chlorhexidine improve resin-dentin bond durability: quantitative analysis using raman spectroscopy. *J Adhes Dent.* oct 2014;16(5):441-50.
- [221] Niu L, Zhang W, Pashley DH, Breschi L, Mao J, Chen J, et al. Biomimetic remineralization of dentin. *Dent Mater.* Janv 2014;30(1):77-96.
- [222] Breschi L, Mazzoni A, Ruggeri A, Cadenaro M, Di Lenarda R, De Stefano DE. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *Dent Mater.* 2008; 24:90–101.
- [223] Carvalho RM, Manso AP, Geraldeli S, Tay FR, Pashley DH. Durability of bonds and clinical success of adhesive restorations. *Dent Mater.* 2012; 28:72–86.
- [224] Kim YK, Mai S, Mazzoni A, Liu Y, Tezvergil-Mutluay A, Takahashi K, et al. Biomimetic remineralization as a progressive dehydration mechanism of collagen matrices--implications in the aging of resin-dentin bonds. *Acta Biomaterialia.* 2010; 6:3729–3739.
- [225] Shen C, Zhang NZ, Anusavice KJ. Fluoride and chlorhexidine release from filled resins. *J Dental Research.* 2010; 89:1002–1006.
- [226] Xu HH, Moreau JL, Sun L, Chow LC. Nanocomposite containing amorphous calcium phosphate nanoparticles for caries inhibition. *Dent Mater.* 2011; 27(8):762–769.
- [227] Sauro S, Osorio R, Watson TF, Toledano M. Therapeutic effects of novel resin bonding systems containing bioactive glasses on mineral-depleted areas within the bonded-dentine interface. *J Mater Sci. Mater Med.* 2012; 23(6):1521-1532.
- [228] Sauro S, Osorio R, Osorio E, Watson TF, Toledano M. Novel light-curable materials containing experimental bioactive micro fillers remineralise mineral-depleted bonded-dentine interfaces. *J Biomaterials Sci Polymer Ed.* 2013; 24:940–956.
- [229] Klont B, ten CJ. Remineralization of bovine incisor root lesions in vitro: the role of the collagenous matrix. *Caries Res.* 1991; 25(1):39–45.
- [230] Magne D, Weiss P, Bouler J-M, Laboux O, Daculsi G. Study of the maturation of the organic (type I collagen) and mineral (nonstoichiometric apatite) constituents of a calcified tissue (dentin) as a function of location: a Fourier transform infrared microspectroscopic investigation. *J Bone Miner Res.* avr 2001;16(4):750-7.
- [231] Kim YK, Yiu CK, Kim JR, Gu L, Kim SK, Weller RN, et al. Failure of a glass ionomer to remineralize apatite-depleted dentin. *J Dent Res.* 2010; 89(3):230–235.

- [232] Lees S, Page EA. A study of some properties of mineralized turkey leg tendon. *Connective Tissue Research*. 1992; 28(4):263–287.
- [233] Balooch M, Habelitz S, Kinney JH, Marshall SJ, Marshall GW. Mechanical properties of mineralized collagen fibrils as influenced by demineralization. *J Struc Biol*. 2008; 162:404–410.
- [234] Bertassoni LE, Habelitz S, Kinney JH, Marshall SJ, Marshall GW Jr. Biomechanical perspective on the remineralization of dentin. *Caries Res*. 2009; 43:70–77.
- [235] Bertassoni LE, Habelitz S, Marshall SJ, Marshall GW. Mechanical recovery of dentin following remineralization in vitro--an indentation study. *J Biomechanics*. 2011; 44:176–181.
- [236] Osorio R, Yamauti M, Sauro S, Watson TF, Toledano M. Experimental resin cements containing bioactive fillers reduce matrix metalloproteinase-mediated dentin collagen degradation. *J Endos*. 2012; 38:1227–1232.
- [237] Toledano M, Osorio R, Osorio E, Medina-Castillo AL, Toledano-Osorio M, Aguilera FS. Ions-modified nanoparticles affect functional remineralization and energy dissipation through the resin-dentin interface. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2017;68:62-79.
- [238] Toledano M, Sauro S, Cabello I, Watson T, Osorio R. A Zn-doped etch-and-rinse adhesive may improve the mechanical properties and the integrity at the bonded-dentin interface. *Dent Mater*. août 2013;29(8):e142-152.
- [239] Toledano M, Yamauti M, Ruiz-Requena ME, Osorio R. A ZnO-doped adhesive reduced collagen degradation favouring dentine remineralization. *J Dent*. Sept 2012;40(9):756-65.
- [240] Osorio R, Cabello I, Medina-Castillo AL, Osorio E, Toledano M. Zinc-modified nanopolymers improve the quality of resin-dentin bonded interfaces. *Clin Oral Investig*. déc 2016;20(9):2411-20.
- [241] Barcellos DC, Fonseca BM, Pucci CR, Cavalcanti B das N, Persici EDS, Gonçalves SE de P. Zn-doped etch-and-rinse model dentin adhesives: Dentin bond integrity, biocompatibility, and properties. *Dent Mater*. 2016;32(7):940-50.
- [242] Carneiro KK, Meier MM, Santos CCD, Maciel AP, Carvalho CN, Bauer J. Adhesives doped with bioactive niobophosphate micro-filler: degree of conversion and microtensile bond strength. *Braz Dent J*. déc 2016;27(6):705-11.
- [243] Profeta AC, Mannocci F, Foxton R, Watson TF, Feitosa VP, De Carlo B, et al. Experimental etch-and-rinse adhesives doped with bioactive calcium silicate-based micro-fillers to generate therapeutic resin-dentin interfaces. *Dent Mater*. juill 2013;29(7):729-41.

- [244] Profeta AC, Mannocci F, Foxton RM, Thompson I, Watson TF, Sauro S. Bioactive effects of a calcium/sodium phosphosilicate on the resin-dentine interface: a microtensile bond strength, scanning electron microscopy, and confocal microscopy study. *Eur J Oral Sci.* Août 2012;120(4):353-62.
- [245] Profeta AC. Preparation and properties of calcium-silicate filled resins for dental restoration. Part II: Micro-mechanical behaviour to primed mineral-depleted dentine. *Acta Odontol Scand.* Nov 2014;72(8):607-17.
- [246] Sabatini C, Mennito AS, Wolf BJ, Pashley DH, Renne WG. Incorporation of bactericidal poly-acrylic acid modified copper iodide particles into adhesive resins. *J Dent*2015;43:546–55.
- [247] ALGhanem A, Fernandes G, Visser M, Dziak R, Renné WG, Sabatini C. Biocompatibility and bond degradation of poly-acrylic acid coated copper iodide-adhesives. *Dent Mater.* 2017;33(9):e336-47.
- [248] Abuna G, Feitosa VP, Correr AB, Cama G, Giannini M, Sinhoreti MA, et al. Bonding performance of experimental bioactive/biomimetic self-etch adhesives doped with calcium-phosphate fillers and biomimetic analogs of phosphoproteins. *J Dent.* 2016;52:79-86.
- [249] 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.
- [250] Celerino de Moraes Porto IC, de Sousa Gomes Costa JL, Nascimento da Silva Lopes MR, Duarte de Freitas J, Lins Macêdo de Oliveira I, Queiroz de Melo Monteiro G, et al. Effect of dentin pretreatment with potassium oxalate: A 6-year follow-up. *Microsc Res Tech.* août 2017;80(8):870-7.
- [251] De Moraes Porto ICC, De Andrade AKM, Alves LC, Braz R. Effect of dentin pretreatment with potassium oxalate: analysis of microtensile bond strengths and morphologic aspects. *Microsc Res Tech.* Févr 2012;75(2):239-44.
- [252] Casanova JA, Drugeon R. Utilisation du laser dans la thérapeutique parodontale : état de la question en 2009. [Thèse d'exercice][France] U.F.R Odontologie. Université de Nantes. 2010.
- [253] de Oliveira MT, Reis AF, Arrais CAG, Cavalcanti AN, Aranha ACC, de Paula Eduardo C, et al. Analysis of the interfacial micromorphology and bond strength of adhesive systems to Er:YAG laser-irradiated dentin. *Lasers Med Sci.* juill 2013;28(4):1069-76.
- [254] Galafassi D, Scatena C, Colucci V, Rodrigues-Júnior AL, Campos Serra M, Corona SAM. Long-term chlorhexidine effect on bond strength to Er:YAG laser irradiated-dentin. *Microsc Res Tech.* janv 2014;77(1):37-43.

- [255] Gan J, Liu S, Zhou L, Wang Y, Guo J, Huang C. Effect of Nd:YAG laser irradiation pretreatment on the long-term bond strength of etch-and-rinse adhesive to dentin. *Oper Dent*. févr 2017;42(1):62-72.
- [256] He Z, Chen L, Shimada Y, Tagami J, Ruan S. Evaluation of sub-surface penetration and bonding durability of self-etching primer systems to Er:YAG laser treated cervical dentin. *Dent Mater J*. mars 2017;36(2):174-81.
- [257] Karadas M, Çağlar İ. The effect of Er:YAG laser irradiation on the bond stability of self-etch adhesives at different dentin depths. *Lasers Med Sci*. Juill 2017;32(5):967-74.
- [258] Armengol V, Jean A, Rohanizaden R, Hamel H. Scanning electron microscopic analysis of diseased and healthy dental hard tissues after Er: YAG laser irradiation: in vitro study. *J Endod* 1999;25:543-546.
- [259] Gholami GA, Fekrazad R, Esmail-Nejad A, Kalhori KAM. An evaluation of the occluding effects of Er;Cr:YSGG, Nd:YAG, CO 2 and diode lasers on dentinal tubules: a scanning electron microscope *in vitro* study. *Photomed and Laser Surg*. Févr 2011;29(2):115-21.
- [260] Hibst R, Keller U (1989) Experimental studies of the application of the ER:YAG laser on the dental hard substances: I measurement of the ablation rate. *Lasers Surg Med* 9:338–344
- [261] Keller U, Hibst R (1989) Experimental studies of the application of the Er:YAG laser on the dental hard substances: II light microscopic and SEM investigations. *Lasers Surg Med* 9:345– 351
- [262] Santos MCLG, Souza AP, Gerlach RF, Tabchoury CM, Line SRP. Inhibition of human gelatinases (matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9) activity by zinc oxide: a possible mechanism to enhance wound healing. *Br J Dermatol* 2001;145(5):838–58.
- [263] Yaguchi, T. Layering mechanism of MDP-Ca salt produced in demineralization of enamel and dentin apatite. *Dent. Mater.* 2017, 33(1): 23–32.
- [264] Carrilho E, Cardoso M, Marques Ferreira M, Marto C, Paula A, Coelho A. 10-MDP based dental adhesives: adhesive interface characterization and adhesive stability—a systematic review. *Materi*. 7 mars 2019;12(5):790.
- [265] Perdigão J, Reis A, Loguercio AD. Dentin adhesion and MMPs: a comprehensive review: dentin adhesion and MMPs. *J Esthetic Restora Dent*. août 2013;25(4):219-41.
- [266] Münchow EA, Bottino MC. Recent Advances in Adhesive Bonding: The Role of Biomolecules, Nanocompounds, and Bonding Strategies in Enhancing Resin Bonding to Dental Substrates. *Curr Oral Health Rep*. sept 2017;4(3):215-27.

- [267] Tjäderhane L, Nascimento FD, Breschi L, Mazzoni A, Tersariol ILS, Geraldeli S, et al. Strategies to prevent hydrolytic degradation of the hybrid layer—A review. *Dent Mater.* Oct 2013;29(10):999-1011.
- [268] Zenobi W, Feitosa VP, Moura MEM, D'arcangelo C, Rodrigues LK de A, Sauro S. The effect of zoledronate-containing primer on dentin bonding of a universal adhesive. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018;77:199-204.
- [269] do Amaral RC, Stanislawczuk R, Zander-Grande C, Michel MD, Reis A, Loguercio AD. Active application improves the bonding performance of self-etch adhesives to dentin. *J Dent.* janv 2009;37(1):82-90.
- [270] Irmak Ö, Yaman BC, Orhan EO, Ozer F, Blatz MB. Effect of rubbing force magnitude on bond strength of universal adhesives applied in self-etch mode. *Dent Mater J.* 30 janv 2018;37(1):139-45.
- [271] Mena-Serrano A, Garcia EJ, Loguercio AD, Reis A. Effect of sonic application mode on the resin-dentin bond strength and nanoleakage of simplified self-etch adhesive. *Clin Oral Investig.* avr 2014;18(3):729-36.
- [272] Osorio R, Osorio E, Aguilera FS, Tay FR, Pinto A, Toledano M. Influence of application parameters on bond strength of an « all in one » water-based self-etching primer/adhesive after 6 and 12 months of water aging. *Odontology.* Juill 2010;98(2):117-25.
- [273] De Munck J, Mine A, Poitevin A, Van Ende A, Cardoso MV, Van Landuyt KL, et al. Meta-analytical review of parameters involved in dentin bonding. *J Dent Res.* Avr 2012;91(4):351-7.
- [274] Mobarak EH, El-Badrawy W, Pashley DH, Jamjoom H. Effect of pretest storage conditions of extracted teeth on their dentin bond strengths. *J Prosthetic Dent.* Août 2010;104(2):92-7.
- [275] Van Meerbeek B, Peumans M, Poitevin A, Mine A, Van Ende A, Neves A, et al. Relationship between bond-strength tests and clinical outcomes. *Dent Mater.* févr 2010;26(2):e100-21.
- [276] Sabatini C, Pashley DH. Mechanisms regulating the degradation of dentin Matrices by endogenous dentin proteases and their role in dental adhesion. A Review. *Am J Dent.* Aug;27(4):203-14.
- [277] Sano H, Takatsu T, Ciucchi B, Hommer JA, Matthews WG, Pashley DH. Nanoleakage : leakage within the hybrid layer. *Oper Dent.* 1994;20(1):18-25.

- [278] Betancourt DE, Baldion PA, Castellanos JE. Resin-Dentin Bonding Interface: Mechanisms of Degradation and Strategies for Stabilization of the Hybrid Layer. *Inter J Biomater.* févr 2019;2019:1-11.
- [279] Bertassoni LE, Orgel JPR, Antipova O, Swain MV. The dentin organic matrix – limitations of restorative dentistry hidden on the nanometer scale. *Acta Biomater.* juill 2012;8(7):2419-33.
- [280] Teruel J de D, Alcolea A, Hernández A, Ruiz AJO. Comparison of chemical composition of enamel and dentine in human, bovine, porcine and ovine teeth. *Arch Oral Biol.* mai 2015;60(5):768-75.
- [281] Simões DMS, Basting RT, Amaral FLB, Turssi CP, França FMG. Influence of chlorhexidine and/or ethanol treatment on bond strength of an etch-and-rinse adhesive to dentin: an in vitro and in situ study. *Oper Dent.* Févr 2014;39(1):64-71.
- [282] Silva FCFA, Feitosa VP, Saboia V de PA. Ethanol as dentin pretreatment on the bonding performance of a two-step etch-and-rinse adhesive: an in vivo study. *Eur J Dent.* sept 2019;
- [283] Sauro S, Osorio R, Watson TF, Toledano M. Influence of phosphoproteins' biomimetic analogs on remineralization of mineral-depleted resin–dentin interfaces created with ion-releasing resin-based systems. *Dent Mater.* Juill 2015;31(7):759-77.
- [284] Liu B. Non thermal atmospheric pressure plasma interacting with water for biological application. [Thèse de doctorat][France]. École doctorale n°564 – Physique en Ile de France (PIF) Ecole Polytechnique. Université de Paris Saclay. 2019
- [285] Sarron V. Etude et optimisation d'une décharge « Plasma Gun » à pression atmosphérique, pour des applications biomédicales. [Thèse de doctorat] [France]. Ecole doctorale sciences et technologie. Université d'Orléans. 2013.
- [286] 1Arjunan KP, Friedman G, Fridman A, Clyne AM. Non-thermal dielectric barrier discharge plasma induces angiogenesis through reactive oxygen species. *J R Soc Interface.* janv 2012;9(66):147-57.
- [287] J. Heinlin, G. Isbary, W. Stolz, G. Morfill, M. Landthaler, T. Shimizu, B. Steffes, T. Nosenko, Focus on dermatology. *J Euro Acad of Dermatol Venereol.* 2011;25(1) :1–11, 2011.
- [288] M. Vandamme, E. Robert, S. Pesnel, E. Barbosa, S. Dozias, J. Sobilo, S. Lerondel, A. Le Pape, and J. M. Pouvesle. Antitumor effect of plasma treatment on u87 glioma xenografts : preliminary results. *Plasma Proc and pol.* 2010 7(3-4) :264–273.

- [289] W. P. Menashi. Treatment of surfaces, 1968.
- [290] H. W. Lee, S. H. Nam, A-A. H. Mohamed, G. C. Kim, and J. K. Lee. Atmospheric pressure plasma jet composed of three electrodes : Application to tooth bleaching. *Plasma Processes and Polymers*. 2010; 7(3-4) :274–280.
- [291] H. W. Lee, G. J. Kim, J. M. Kim, J. K. Park, J. K. Lee, and G. C. Kim. Tooth bleaching with nonthermal atmospheric pressure plasma. *J Endo*: 2009 35(4) :587.
- [292]] S. K. Filoche, C. H. Sissons, R. E. J. Sladek, and E. Stoffels. Cold plasma treatment of in vitro dental plaque. In S. Güçeri, A. Fridman, K. Gibson, and C. Haas, editors, *Plasma assisted decontamination of biological and chemical agents*, NATO science for peace and security series series A : Chemistry and Biology. Springer Netherlands, 2008;161–172 .
- [293] Gherardi M, Tonini R, Colombo V. Plasma in dentistry: brief history and current status. *Trends Biotech*. Juin 2018;36(6):583-5.
- [294] Pan J, Sun K, Liang Y, Sun P, Yang X, Wang J, et al. Cold plasma therapy of a tooth root canal infected with enterococcus faecalis biofilms in vitro. *J Endo*. Janv 2013;39(1):105-10.
- [295] Ritts AC, Li H, Yu Q, Xu C, Yao X, Hong L, et al. Dentin surface treatment using a non-thermal argon plasma brush for interfacial bonding improvement in composite restoration: Dentin surface plasma treatment. *Euro J Oral Sci*. oct 2010;118(5):510-6.
- [296] Han G-J, Kim J-M, Cho B-H, Hwang Y, Kim H-Y. Improved resin-to-dentin bond strength and durability via non-thermal atmospheric pressure plasma drying of etched dentin. *Eur J Oral Sci*. 2019;127(2):170-8.
- [297] Zhu X-M, Zhou J-F, Guo H, Zhang X-F, Liu X-Q, Li H-P, et al. Effects of a modified cold atmospheric plasma jet treatment on resin-dentin bonding. *Dent Mater Journal*. sept 2018;37(5):798-804.
- [298] Ayres AP, Freitas PH, De Munck J, Vananroye A, Clasen C, Dias CDS, et al. Benefits of nonthermal atmospheric plasma treatment on dentin adhesion. *Oper Dent*. déc 2018;43(6):E288-99.
- [299] Hirata R, Teixeira H, Ayres APA, Machado LS, Coelho PG, Thompson VP, et al. Long-term Adhesion Study of Self-etching Systems to Plasma-treated Dentin. *J Adhes Dent*. juin 2015;17(3):227-33.
- [300] Yildirim T, Ayar MK, Yesilyurt C. Influence of different Er,Cr:YSGG laser parameters on long-term dentin bond strength of self-etch adhesive. *Lasers Med Sci*. déc 2015;30(9):2363-8.

- [301] Guo J, Lei W, Yang H, Zhang Y, Zhao S, Huang C. Dimethyl sulfoxide wet-bonding technique may improve the quality of dentin bonding. *J Adhes Dent.* juin 2017;229-37.
- [302] Bedran-Russo AKB, Yoo KJ, Ema KC, Pashley DH. Mechanical properties of tannic-acid-treated dentin matrix. *J Dent Res.* sept 2009;88(9):807-11.
- [303] Castellan CS, Pereira PN, Grande RHM, Bedran-Russo AK. Mechanical characterization of proanthocyanidin-dentin matrix interaction. *Dent Mater.* oct 2010;26(10):968-73.
- [304] dos Santos PH, Karol S, Bedran-Russo AKB. Nanomechanical properties of biochemically modified dentin bonded interfaces. *J Oral Rehabil.* juill 2011;38(7):541-6.
- [305] Ebrahimi M, Sarraf Shirazi A, Abdolhoseinpour F, Abdollahi M. Effect of tannic acid on bond strength of etch and rinse and self-etch adhesive systems in dentin of primary teeth. *J Contemp Dent Pract.* janv 2017;18(1):34-8.
- [306] Zheng P, Chen H. Evaluate the effect of different mmps inhibitors on adhesive physical properties of dental adhesives, bond strength and mmp substarte activity. *Sci Rep.* 10 2017;7(1):4975.
- [307] Hechler B, Yao X, Wang Y. Proanthocyanidins alter adhesive/dentin bonding strengths when included in a bonding system. *Am J Dent.* oct 2012;25(5):276-80.
- [308] Kalra M, Iqbal K, Nitisusanta LI, Daood U, Sum CP, Fawzy AS. The effect of proanthocyanidins on the bond strength and durability of resin sealer to root dentine. *Int Endod J.* févr 2013;46(2):169-78.
- [309] Liu R-R, Fang M, Zhang L, Tang C-F, Dou Q, Chen J-H. Anti-proteolytic capacity and bonding durability of proanthocyanidin-biomodified demineralized dentin matrix. *International J Oral Sci.* sept 2014;6(3):168-74.
- [310] Parise Gré C, Pedrollo Lise D, Ayres AP, De Munck J, Tezvergil-Mutluay A, Seseogullari-Dirihan R, et al. Do collagen cross-linkers improve dentin's bonding receptiveness? *Dent Mater.* 2018;34(11):1679-89.
- [311] Silva Sousa AB, Vidal CMP, Leme-Kraus AA, Pires-de-Souza FCP, Bedran-Russo AK. Experimental primers containing synthetic and natural compounds reduce enzymatic activity at the dentin–adhesive interface under cyclic loading. *Dent Mater.* oct 2016;32(10):1248-55.

- [312] Hass V, Luque-Martinez I, Muñoz MA, Reyes MFG, Abuna G, Sinhoreti MAC, et al. The effect of proanthocyanidin-containing 10% phosphoric acid on bonding properties and MMP inhibition. *Dent Mater.* mars 2016;32(3):468-75.
- [313] Hass V, de Paula AM, Parreiras S, Gutiérrez MF, Luque-Martinez I, de Paris Matos T, et al. Degradation of dentin-bonded interfaces treated with collagen cross-linking agents in a cariogenic oral environment: An in situ study. *J Dent.* Juin 2016;49:60-7.
- [314] Matuda LS de A, Marchi GM, Aguiar TR, Leme AA, Ambrosano GMB, Bedran-Russo AK. Dental adhesives and strategies for displacement of water/solvents from collagen fibrils. *Dent Mater.* 2016;32(6):723-31.
- [315] Fawzy A, Nitisusanta L, Iqbal K, Daood U, Beng LT, Neo J. Characterization of riboflavin-modified dentin collagen matrix. *J Dent Res.* nov 2012;91(11):1049-54.
- [316] Fawzy AS, Nitisusanta LI, Iqbal K, Daood U, Beng LT, Neo J. Chitosan/Riboflavin-modified demineralized dentin as a potential substrate for bonding. *J the Mech Behav Biomed Mater.* Janv 2013;17:278-89.
- [317] Kasraei S, Mojtahedi M, Goodarzi M-T, Azarsina M, Khamverdi Z. The effect of dentin pre-treatment with activated riboflavin on the bond strength of a two-step self-etch adhesive system. *Dent Med Probl.* juin 2019;56(2):143-8.
- [318] Haught YZ, Tang L, Liu Y, Zhou Y, Chung K-H, Chan DCN. Effects of carbodiimide dentin surface treatment on resin-dentin bonding. *Am J Dent.* août 2016;29(4):208-12.
- [319] Zhang Z, Beitzel D, Majd H, Mutluay M, Tezvergil-Mutluay A, Tay FR, et al. Fatigue resistance of dentin bonds prepared with two- vs. three-step adhesives: Effect of carbodiimide. *Dent Mater.* 2017;33(12):1340-50.
- [320] Zhang Z, Mutluay M, Tezvergil-Mutluay A, Tay FR, Pashley DH, Arola D. Effects of EDC crosslinking on the stiffness of dentin hybrid layers evaluated by nanoDMA over time. *Dent Mater.* Août 2017;33(8):904-14.
- [321] Scheffel DLS, Delgado CC, Soares DG, Basso FG, de Souza Costa CA, Pashley DH, et al. Increased durability of resin-dentin bonds following cross-linking treatment. *Oper Dent.* Oct 2015;40(5):533-9.
- [322] de Macedo FAA, Souza NO, Lemos MVS, De-Paula DM, Santiago SL, Feitosa VP. Dentin bonding and physicochemical properties of adhesives incorporated with epigallocatechin-3-gallate. *Odontology.* janv 2019;107(1):23-8.

- [323] Zheng P, Zaruba M, Attin T, Wiegand A. Effect of different matrix metalloproteinase inhibitors on microtensile bond strength of an etch-and-rinse and a self-etching adhesive to dentin. *Oper Dent*. Janv 2015;40(1):80-6.
- [324] Yu H-H, Zhang L, Yu F, Li F, Liu Z-Y, Chen J-H. Epigallocatechin-3-gallate and Epigallocatechin-3-O-(3-O-methyl)-gallate enhance the bonding stability of an etch-and-rinse adhesive to dentin. *Materials (Basel)*. 15 févr 2017;10(2).
- [325] Fonseca BM, Barcellos DC, Silva TM da, Borges ALS, Cavalcanti B das N, Prakki A, et al. Mechanical-physicochemical properties and biocompatibility of catechin-incorporated adhesive resins. *J Appl Oral Sci*. 2019;27:e20180111.
- [326] Khamverdi Z, Rezaei-Soufi L, Rostanzadeh T. The effect of epigallocatechin gallate on the dentin bond durability of two self-etch adhesives. *J Dent (Shiraz)*. Juin 2015;16(2):68-74.
- [327] Lee J, Sabatini C. Glutaraldehyde collagen cross-linking stabilizes resin-dentin interfaces and reduces bond degradation. *Eur J Oral Sci*. 2017;125(1):63-71.
- [328] Gu LS, Cai X, Guo JM, Pashley DH, Breschi L, Xu HHK, et al. Chitosan-based extrafibrillar demineralization for dentin bonding. *J Dent Res*. févr 2019;98(2):186-93.
- [329] Yang H, Li K, Yan H, Liu S, Wang Y, Huang C. High-performance therapeutic quercetin-doped adhesive for adhesive-dentin interfaces. *Sci Rep*. 15 2017;7(1):8189.
- [330] Porto ICCM, Nascimento TG, Oliveira JMS, Freitas PH, Haimeur A, França R. Use of polyphenols as a strategy to prevent bond degradation in the dentin-resin interface. *Eur J Oral Sci*. 2018;126(2):146-58.
- [331] Maravic T, Breschi L, Comba A, Cunha SR, Angeloni V, Nucci C, et al. Experimental use of an acrolein-based primer as collagen cross-linker for dentine bonding. *J Dent*. 2018;68:85-90.
- [332] Daood U, Tsoi JKH, Neelakantan P, Matinlinna JP, Omar H a. K, Al-Nabulsi M, et al. In vitro assessment of ribose modified two-step etch-and-rinse dentine adhesive. *Dent Mater*. 2018;34(8):1175-87.
- [333] Sauro S, Makeeva I, Faus-Matoses V, Foschi F, Giovarruscio M, Maciel Pires P, et al. Effects of ions-releasing restorative materials on the dentine bonding longevity of modern universal adhesives after load-cycle and prolonged artificial saliva aging. *Materials (Basel)*.mars 2019;12(5).

- [334] Cobanoglu N, Ozturk B, Sengun A, Cetin AR, Ozer F. Effect of accelerated aging on the bonding performance of fluoridated adhesive resins. *Dent Mater J.* 2014;33(1):92-7.
- [335] Shinohara MS, De Goes MF, Schneider LFJ, Ferracane JL, Pereira PNR, Di Hipólito V, et al. Fluoride-containing adhesive: durability on dentin bonding. *Dent Mater.* nov 2009;25(11):1383-91.
- [336] El-Deeb HA, Al Sherbiney HH, Mobarak EH. Bond durability of adhesives containing modified-monomer with/without-fluoride after aging in artificial saliva and under intrapulpal pressure simulation. *Oper Dent.* Févr 2013;38(1):48-56.
- [337] Torres GB, da Silva TM, Basting RT, Bridi EC, França FMG, Turssi CP, et al. Resin-dentin bond stability and physical characterization of a two-step self-etching adhesive system associated with TiF4. *Dent Mater.* 2017;33(10):1157-70.
- [338] Correa BC, Galo R, Scatena C, Borsatto MC, Spazzin AO, Corona SAM, et al. Effect of metalloproteinase inhibitors on the microtensile bond strength of composite resin to Er:YAG laser-irradiated dentin. *Braz Dent J.* août 2016;27(4):442-5.
- [339] Almeida GS, da Silva EM, Guimarães JGA, da Silva RNL, Dos Santos GB, Poskus LT. ZnCl₂ Incorporated into Experimental Adhesives: Selected Physicochemical Properties and Resin-Dentin Bonding Stability. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5940479.
- [340] Osorio R, Sauro S, Watson TF, Toledano M. Polyaspartic acid enhances dentine remineralization bonded with a zinc-doped Portland-based resin cement. *Int Endod J.* sept 2016;49(9):874-83.
- [341] Heintze SD, Rousson V, Mahn E. Bond strength tests of dental adhesive systems and their correlation with clinical results – A meta-analysis. *Dent Mater.* Avr 2015;31(4):423-34.
- [342] Scherrer SS, Cesar PF, Swain MV. Direct comparison of the bond strength results of the different test methods: A critical literature review. *Dent Mater.* févr 2010;26(2):e78-93
- [343] Lopes GC, Vieira LC, Araújo E, Bruggmann T, Zucco J, Oliveira G. Effect of dentin age and acid etching time on dentin bonding. *J Adhes Dent.* avr 2011;13(2):139-45.
- [344] Tian F-C, Wang X-Y, Huang Q, Niu L-N, Mitchell J, Zhang Z-Y, et al. Effect of nanolayering of calcium salts of phosphoric acid ester monomers on the durability of resin-dentin bonds. *Acta Biomater.* janv 2016;38:190-200.
- [345] Almeida JCF, Osorio R, Garcia FCP, Osorio E, Carvalho RM, Toledano M. Effect of oxalate desensitizers and dentin moisture during total-etch bonding. *Am J Dent.* Juin 2010;23(3):137-41.

- [346] Jowkar Z, Shafiei F, Asadmanesh E, Koochpeima F. Influence of silver nanoparticles on resin-dentin bond strength durability in a self-etch and an etch-and-rinse adhesive system. *Restor Dent Endod.* mai 2019;44(2):e13.
- [347] Dutra-Correa M, Leite AABV, de Cara SPHM, Diniz IMA, Marques MM, Suffredini IB, et al. Antibacterial effects and cytotoxicity of an adhesive containing low concentration of silver nanoparticles. *J Dent.* 2018;77:66-71.
- [348] Provenzi C, Collares FM, Cuppini M, Samuel SMW, Alves AK, Bergmann CP, et al. Effect of nanostructured zirconium dioxide incorporation in an experimental adhesive resin. *Clin Oral Investig.* juill 2018;22(6):2209-18.
- [349] Daood D, Yiu CKY, Burrow MF, Niu L-N, Tay FR. Effect of a novel quaternary ammonium silane cavity disinfectant on durability of resin–dentine bond. *J Dentistry.* Mai 2017;60:77-86.
- [350] Sabatini C, Ortiz PA, Pashley DH. Preservation of resin-dentin interfaces treated with benzalkonium chloride adhesive blends. *Eur J Oral Sci.* Avr 2015;123(2):108-15.
- [351] Pupo Y, Farago P, Nadal J, Simão L, Esmerino L, Gomes O, et al. Effect of a novel Quaternary ammonium methacrylate polymer (QAMP) on adhesion and antibacterial properties of dental adhesives. *Int J Mol Sci.* mai 2014;15(5):8998-9015.
- [352] Comba A, Maravic T, Valente L, Girlando M, Cunha SR, Checchi V, et al. Effect of benzalkonium chloride on dentin bond strength and endogenous enzymatic activity. *J Dent.* juin 2019;85:25-32.
- [353] El Gezawi M, Haridy R, Abo Elazm E, Al-Harbi F, Zouch M, Kaisarly D. Microtensile bond strength, 4-point bending and nanoleakage of resin-dentin interfaces: Effects of two matrix metalloproteinase inhibitors. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018;78:206-13.
- [354] Simmer FS, da Silva EM, Bezerra R da SG, Miranda ME da SNG, Noronha Filho JD, Amaral CM. Bond stability of conventional adhesive system with MMP inhibitors to superficial and deep dentin. *J Mech Behav Biomed Mater.* août 2019;100:103402.
- [355] Fang H, Li Q-L, Han M, Mei ML, Chu CH. Anti-proteolytic property and bonding durability of mussel adhesive protein-modified dentin adhesive interface. *Dent Mater.* oct 2017;33(10):1075-83.
- [356] Loguercio AD, Stanislawczuk R, Malaquias P, Gutierrez MF, Bauer J, Reis A. Effect of minocycline on the durability of dentin bonding produced with etch-and-rinse adhesives. *Oper Dent.* Oct 2016;41(5):511-9.

- [357] Chu P, Li J, Liao W, Wu S, Li Y. Effects of baicalein on the expression of collagenolytic enzymes in human dental pulp cells and durability of resin-dentin bonding. *J Adhes Dent.* 2019;21(3):273-80.
- [359] Rodrigues RV, Giannini M, Pascon FM, Panwar P, Brömme D, Manso AP, et al. Effect of conditioning solutions containing ferric chloride on dentin bond strength and collagen degradation. *Dent Mater.* oct 2017;33(10):1093-102.
- [359] Ou Q, Hu Y, Yao S, Wang Y, Lin X. Effect of matrix metalloproteinase 8 inhibitor on resin-dentin bonds. *Dent Mater.* Mai 2018;34(5):756-63.
- [360] Pedrosa VO, França FMG, Turssi CP, Amaral FLB do, Teixeira LN, Martinez EF, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester application on dentin MMP-2, stability of bond strength and failure mode of total-etch and self-etch adhesive systems. *Arch Oral Biol.* oct 2018;94:16-26.
- [361] Kamozaiki MBB. Effect of matrix metalloproteinase-inhibiting solutions and aging methods on dentin bond strength. *J Adhes Dent.* 20 août 2015;17(4):347-52.
- [362] Alamoudi NM, Baik AM, El-Housseiny AA, Abu Haimed TS, Bakry AS. Influence of povidone-iodine on micro-tensile bonding strength to dentin under simulated pulpal pressure. *BMC Oral Health.* Déc 2018;18(1):178.
- [363] Zhou W, Ren B, Zhou X, Xu HHK, Weir MD, Li M, et al. Novel cavity disinfectants containing quaternary ammonium monomer dimethylaminododecyl methacrylate. *Materials (Basel).* août 2016;9(8).
- [364] Hirata R, Sampaio C, Machado LS, Coelho PG, Thompson VP, Duarte S, et al. Short- and long-term evaluation of dentin-resin interfaces formed by etch-and-rinse adhesives on plasma-treated dentin. *J Adhes Dent.* 2016;18(3):215-22.
- [365] Akin GE, Herguner-Siso S, Ozcan M, Ozel-Bektas O, Akin H. Bond strengths of one-step self-etch adhesives to laser-irradiated and bur-cut dentin after water storage and thermocycling. *Photomed Laser Surg.* avr 2012;30(4):214-21.
- [366] Reis A, Albuquerque M, Pegoraro M, Mattei G, Bauer JR de O, Grande RHM, et al. Can the durability of one-step self-etch adhesives be improved by double application or by an extra layer of hydrophobic resin? *J Dent.* mai 2008;36(5):309-15.
- [367] Ahmed MH, De Munck J, Van Landuyt K, Peumans M, Yoshihara K, Van Meerbeek B. Do universal adhesives benefit from an extra bonding layer? *J Adhes Dent.* 2019;21(2):117-32.

- [368] Ermis RB, Ugurlu M, Ahmed MH, Van Meerbeek B. Universal adhesives benefit from an extra hydrophobic adhesive layer when light cured Before hand. *J Adhes Dent.* 2019;21(2):179-88.
- [369] Reis A, Klein-Júnior CA, Accorinte M de LR, Grande RHM, dos Santos CB, Loguercio AD. Effects of adhesive temperature on the early and 6-month dentin bonding. *J Dent.* Oct 2009;37(10):791-8.
- [370] Saikaew P, Matsumoto M, Chowdhury A, Carvalho RM, Sano H. Does shortened application time affect long-term bond strength of universal adhesives to dentin? *Oper Dent.* oct 2018;43(5):549-58.
- [371] Hass V, Luque-Martinez I, Sabino NB, Loguercio AD, Reis A. Prolonged exposure times of one-step self-etch adhesives on adhesive properties and durability of dentine bonds. *J Dent.* déc 2012;40(12):1090-102.
- [372] Li M-Z, Wang J-R, Liu H, Wang X, Gan K, Liu X-J, et al. Effects of light curing modes and ethanol-wet bonding on dentin bonding properties. *J Zhejiang Univ Sci B.* sept 2016;17(9):703-11.
- [373] Reis A, Ferreira SQ, Costa TRF, Klein-Júnior CA, Meier MM, Loguercio AD. Effects of increased exposure times of simplified etch-and-rinse adhesives on the degradation of resin-dentin bonds and quality of the polymer network. *Eur J Oral Sci.* oct 2010;118(5):502-9.
- [374] Pongprueksa P, De Munck J, Barreto BC, Van Meerbeek B. Polymerization efficacy affects the long-term mini-interfacial fracture toughness. *J Adhes Dent.* 2017;19(2):157-67.
- [375] Saikaew P, Fu J, Chowdhury AFMA, Carvalho RM, Sano H. Effect of air-blowing time and long-term storage on bond strength of universal adhesives to dentin. *Clin Oral Investig.* Juin 2019;23(6):2629-35.
- [376] Fawzy AS, Daood U, Matinlinna JP. Potential of high-intensity focused ultrasound in resin-dentine bonding. *Dent Mater.* juill 2019;35(7):979-89.
- [377] Cardenas AFM, Siqueira FSF, Bandeca MC, Costa SO, Lemos MVS, Feitora VP, et al. Impact of pH and application time of meta-phosphoric acid on resin-enamel and resin-dentin bonding. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018;78:352-61.
- [378] Stape THS, Wik P, Mutluay MM, Al-Ani AAS, Tezvergil-Mutluay A. Selective dentin etching: A potential method to improve bonding effectiveness of universal adhesives. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018;86:14-22.

- [379] Huang X-Q, Pucci CR, Luo T, Breschi L, Pashley DH, Niu L-N, et al. No-waiting dentine self-etch concept-Merit or hype. *J Dent.* juill 2017;62:54-63.
- [380] Gotti VB, Correr AB, Lewis SH, Feitosa VP, Correr-Sobrinho L, Stansbury JW. Influence of nanogel additive hydrophilicity on dental adhesive mechanical performance and dentin bonding. *Dent Mater.* Nov 2016;32(11):1406-13.
- [381] Amaral CM, Diniz AM, Arantes EBR, Dos Santos GB, Noronha-Filho JD, da Silva EM. Resin-dentin bond stability of experimental 4-META-based etch-and-rinse adhesives solvated by ethanol or acetone. *J Adhes Dent.* 2016;18(6):513-20.
- [382] Feitosa VP, Sauro S, Ogliari FA, Ogliari AO, Yoshihara K, Zanchi CH, et al. Impact of hydrophilicity and length of spacer chains on the bonding of functional monomers. *Dent Mater.* déc 2014;30(12):e317-23.
- [383] Hori FS, de Carvalho RC. Experimental adhesives with different hydrophilicity: microshear test in after 1, 7, and 90 days' storage. *J Adhes Dent.* avr 2012;14(2):107-11.
- [384] Wu W-C, Wang D-M, Lin Y-C, Dai C-A, Cheng K-C, Hu M-S, et al. Hydrogen bonds of a novel resin cement contribute to high adhesion strength to human dentin. *Dent Mater.* janv 2016;32(1):114-24.
- [385] Montagner AF, Pereira-Cenci T, Cenci MS. Influence of cariogenic challenge on bond strength stability of dentin. *Braz Dent J.* avr 2015;26(2):128-34.
- [386] Prasansuttiporn T, Thanatvarakorn O, Tagami J, Foxton RM, Nakajima M. Bonding durability of a self-etch adhesive to normal versus smear-layer deproteinized dentin: effect of a reducing agent and plant-extract antioxidant. *J Adhes Dent.* 2017;19(3):253-8.
- [387] Saboia VPA, Nato F, Mazzoni A, Orsini G, Putignano A, Giannini M, et al. Adhesion of a two-step etch-and-rinse adhesive on collagen-depleted dentin. *J Adhes Dent.* Déc 2008;10(6):419-22.
- [388] Nakatani H, Mine A, Matsumoto M, Kabetani T, Kawaguchi-Uemura A, Higashi M, et al. Effectiveness of sodium hypochlorite and sulfinic acid sodium salt treatment on dentin-resin bonding: Long-term durability of one-step self-etching adhesive. *Dent Mater J.* 29 nov 2017;36(6):842-50.
- [389] Osorio R, Osorio E, Aguilera FS, Tay FR, Pinto A, Toledano M. Influence of application parameters on bond strength of an « all in one » water-based self-etching primer/adhesive after 6 and 12 months of water aging. *Odontology.* juill 2010;98(2):117-25.

- [390] Toledano M, Aguilera FS, Yamauti M, Ruiz-Requena ME, Osorio R. In vitro load-induced dentin collagen-stabilization against MMPs degradation. *J Mech Behav Biomed Mater.* nov 2013;27:10-8.
- [391] Hashimoto M, Ohno H, Sano H, Kaga M, Oguchi H. Degradation patterns of different adhesives and bonding procedures. *J Biomed Mater Res.* juill 2003;66B(1):324-30.
- [392] Reis A, Grande RHM, Oliveira GMS, Lopes GC, Loguercio AD. A 2-year evaluation of moisture on microtensile bond strength and nanoleakage. *Dent Mater.* juill 2007;23(7):862-70.
- [393] Sugimura R, Tsujimoto A, Hosoya Y, Fischer NG, Barkmeier WW, Takamizawa T, et al. Surface moisture influence on etch-and-rinse universal adhesive bonding. *Am J Dent.* févr 2019;32(1):33-8.
- [394] Tsujimoto A, Shimatani Y, Nojiri K, Barkmeier WW, Markham MD, Takamizawa T, et al. Influence of surface wetness on bonding effectiveness of universal adhesives in etch-and-rinse mode. *Eur J Oral Sci.* 2019;127(2):162-9.
- [395] Feitosa VP, Leme AA, Sauro S, Correr-Sobrinho L, Watson TF, Sinhoreti MA, et al. Hydrolytic degradation of the resin-dentine interface induced by the simulated pulpal pressure, direct and indirect water ageing. *J Dent.* Déc 2012;40(12):1134-43.
- [396] Tjäderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T. The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *J Dent Res.* Août 1998;77(8):1622-9.
- [397] Toledano M, Nieto-Aguilar R, Osorio R, Campos A, Osorio E, Tay FR. Differential expression of matrix metalloproteinase-2 in human coronal and radicular sound and carious dentine. *J Dent.* 2010;38:635–640.
- [398] Wang Q, Jia P, Cuenco KT, Feingold E, Marazita ML, Wang L, Zhao Z. Multi-dimensional prioritization of dental caries candidate genes and its enriched dense network modules. *PLoS One* 2013; 8:e76666.
- [399] Charadram N, Farahani RM, Harty D, Rathsam C, Swain MV, Hunter N. Regulation of reactionary dentin formation by odontoblasts in response to polymicrobial invasion of dentin matrix. *Bone* 2012; 50: 265–275.
- [400] International Caries Classification and Management System – Ressources- ICCMS/ICDAS - ICCMS™ Quick Reference Guide [consulté le 22/10/2019] . Disponible sur : <https://www.iccmsweb.com/uploads/asset/592847f042868694805327.pdf>

- [401] Lasfargues JP, Kaleka R., Louis JJ. Le concept SISTA un nouveau guide thérapeutique encariologie. *Réalités Cliniques*, 2000; 11(1)103 –122.
- [402] Erhardt MC, Rodrigues JA, Valentino TA, Ritter AV, Pimenta LA. In vitro microTBS of one-bottle adhesive systems: sound versus artificially-created caries-affected dentin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*
- [403] Haj-Ali R, Walker M, Williams K, Wang Y, Spencer P. Histomorphologic characterization of noncarious and caries-affected dentin/adhesive interfaces. *J Prosthodont*. 2006;15:82–8.
- [404] Marquezan M, Correa FN, Sanabe ME, Rodrigues Filho LE, Hebling J, Guedes-Pinto AC, et al. Artificial methods of dentine caries induction: A hardness and morphological comparative study. *Arch Oral Biol*. 2009;54:1111–7.
- [405] Joves GJ, Inoue G, Nakashima S, Sadr A, Nikaido T, Tagami J. Mineral density, morphology and bond strength of natural versus artificial caries-affected dentin. *Dent Mater J*. 2013;32:138–43.
- [406] Ortiz-Ruiz AJ, Teruel-Fernández J de D, Alcolea-Rubio LA, Hernández-Fernández A, Martínez-Beneyto Y, Gispert-Guirado F. Structural differences in enamel and dentin in human, bovine, porcine, and ovine teeth. *Ann Anat*. Juill 2018;218:7-17.
- [407] Kato MT, Hannas AR, Leite AL, Bolanho A, Zarella BL, Santos J, et al. Activity of matrix metalloproteinases in bovine versus human dentine. *Caries Res*. 2011;45(5):429-34.
- [408] de Carvalho MFF, Leijôto-Lannes ACN, Rodrigues MCN de, Nogueira LC, Ferraz NKL, Moreira AN, et al. Viability of Bovine Teeth as a Substrate in Bond Strength Tests: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Adhes Dent*. 2018;20(6):471-9.
- [409] Ryou H, Pashley DH, Tay FR, Arola D. A characterization of the mechanical behavior of resin-infiltrated dentin using nanoscopic Dynamic Mechanical Analysis. *Dent Mater*. juill 2013;29(7):719-28.

Index des illustrations

Figure 1 : Schéma de la zone de transition Resine/dentine,.....	13
Figure 2 : Terminologie et distribution des différents types de dentine.....	14
Figure 3 : Structure de la dentine par microscopie électronique à balayage.....	15
Figure 4 : Schéma de la structure des fibre de collagène.....	16
Figure 5 : Image électronique de dentine déminéralisée.....	18
Figure 6 : Équation de l'hydrolyse d'une liaison ester.....	19
Figure 7 : formule chimique du chlorure de benzalkonium.....	21
Figure 8 : Schéma de la molécule de galardin et DI50 pour différentes MMP.....	22
Figure 9 : La molécule de glutaraldéhyde.....	23
Figure 10 : Classifications des polyphénols d'après Phenol-Explorer.....	24
Figure 11 : Schéma de l'action des proanthocyanidines et mécanisme de réticulation du collagène....	25
Figure 12 : Schéma de la molécule d'EGCG.....	26
Figure 13 : Représentation de L'EDC du NHS.....	27
Figure 14 : représentation schématique du mécanisme de réticulation par la riboflavine.....	28
Figure 15 : Structure et dimension de la molécule de DMSO.....	29
Figure 16 : Représentation des différences entre matrice asséchée et solutée.....	30
Figure 17 : Organigramme de Recherche.....	33
Figure 18 : Nombre de publications incluses par année.....	34
Figure 19 : Nombre d'occurrence des stratégies étudiées par catégorie.....	35
Figure 20 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies de Réticulation.....	36
Figure 21 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies de Nanoparticule.....	37
Figure 22 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies d'inhibiteur.....	39
Figure 23 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies de traitement laser/plasma.....	40
Figure 24 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies de traitement laser/plasma.....	41
Figure 25 : Nombre d'occurrences des différentes stratégies concernant l'hydrophilie.....	42
Figure 26 : Répartition des différentes méthodes de vieillissement.....	43
Figure 27 : Présentation des durées de période de stockage dans l'eau.....	44

Index des tableaux

Tableau1 : Protocoles Ethanol Wet bonding.....	31
Tableau2 : Relevé des paramètres de vieillissement par thermocyclage.....	45
Tableau3: Relevé des paramètres de vieillissement par charge mécanique.....	45
Tableau4: Relevé des paramètres de vieillissement thermomécanique.....	45
Tableau5: Relevé des paramètres de vieillissement par stockage en solution de NaOCl.....	46

JAMIN (Arthur) – Stratégies de prévention de l’hydrolyse de la couche hybride par les protéases endogènes de la dentine : les alternatives à la chlorhexidine –90 f. ; ill. ; tabl. ; 409 ref. ; 30 cm (Thèse :Chir. Dent. ; Nantes ; 2020)

RESUME :

La couche hybride subit une dégradation protéolytique au cours du temps par l’intermédiaire des métalloprotéases matricielles (MMP). La faiblesse de la couche hybride réside dans les fibrilles de collagènes exposées qui sont sensibles à la protéolyse.

La chlorhexidine est présentée comme la référence de la préservation de la couche hybride pour ses capacités d’inhibition des MMP. Cependant cette stratégie a des défauts et montre des limites : la chlorhexidine ne se lie pas durablement à la dentine et se limite à une approche effecteur/inhibiteur qui peut être réductrice.

Ce travail a pour but de présenter les principales stratégies et/ou agents, autre que la chlorhexidine, actuellement existants pour préserver l’intégrité de la couche hybride et promouvoir sa stabilité au cours du temps. Ces stratégies peuvent être réparties dans trois catégories : Inhibiteurs de protéases, Agents de réticulation du collagène et Modification du substrat.

Au travers d’une revue de littérature nous avons mis en avant la diversité des stratégies étudiées et leurs avancées. Plusieurs stratégies ont montré des améliorations quant à la stabilité et à la durabilité de la couche hybride. L’hétérogénéité des protocoles mis en œuvre et les seules données de suivi de la résistance à la traction ne permettent pas de se prononcer sur l’impact réel de ces pratiques.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Odontologie Conservatrice

MOTS CLE MESH :

Collage dentaire – Dental bonding

Matrix Metalloproteinase Inhibitors

Ammonium Quaternaire – Quaternary Ammonium

Chlorure de benzalkonium (BAC) – Benzalkonium chloride

Collagène - Collagen

Réticulation du collagène – Collagen Cross-linking

Proanthocyanidine -Proanthocyanidin

Ethylidiméthylaminopropyl Carbodiimide - Ethylidiméthylaminopropyl Carbodiimide

Riboflavine – Riboflavin

Hypochlorite de sodium – Sodium hypochlorite

Matrix Metalloproteinases (MMP) – Matrix Metalloproteinases

JURY :

Président : Professeur ALLIOT-LICHT B.

Directeur : Docteur GAUDIN A.

Assesseur : Docteur ENKEL B.

Assesseur : Docteur PRUD’HOMME T.

ADRESSE DE L’AUTEUR :

5 Rue Turenne – 29200 Brest

jamin.arthur@gmail.com