

**UNIVERSITE DE LILLE**  
**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2021

N°:

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

Présentée et soutenue publiquement le 02 Juillet 2021

Par Alexandre LORILLEUX

Né le 05 09 1994 à Rouen – France

**ADHESIF A BASE DE PROTEINES DE MOULE :  
FONCTIONNEMENT ET APPLICATIONS  
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Pascal BEHIN  
Assesseurs : Monsieur le Docteur Pierre HILDELBERT  
Monsieur le Docteur Philippe BOITELLE  
Monsieur le Docteur Guillaume PISKORSKI

|  |   |                 |
|--|---|-----------------|
| Président de l'Université                      | : | Pr. J-C. CAMART |
| Directeur Général des Services de l'Université | : | M-D. SAVINA     |
| Doyen  | : | E. BOCQUET      |
| Vice-Doyen                                     | : | A. de BROUCKER  |
| Responsable des Services                       | : | S. NEDELEC      |
| Responsable de la Scolarité                    | : | M. DROPSIT      |

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

|                      |   |
|----------------------|---|
| P. BEHIN             | Prothèses   |
| T. COLARD            | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux                |
| E. DELCOURT-DEBRUYNE | Professeur Emérite Parodontologie                           |
| <b>C. DELFOSSE</b>   | <b>Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique</b> |
| E. DEVEAUX           | Dentisterie Restauratrice Endodontie                        |

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

|                     |   |
|---------------------|---|
| K. AGOSSA           | Parodontologie  |
| T. BECAVIN          | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| A. BLAIZOT          | Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie<br>Légale  |
| P. BOITELLE         | Prothèses   |
| <b>F. BOSCHIN</b>   | Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>   |
| <b>E. BOCQUET</b>   | Responsable du Département d'Orthopédie <b>Dento-Faciale</b><br><b>Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire</b>    |
| <b>C. CATTEAU</b>   | Responsable du Département de <b>Prévention, Epidémiologie,</b><br><b>Economie de la Santé, Odontologie Légale.</b> |
| X. COUDEL           | Biologie Orale  |
| A. de BROUCKER      | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux  |
| M. DEHURTEVENT      | Prothèses   |
| T. DELCAMBRE        | Prothèses   |
| F. DESCAMP          | Prothèses   |
| M. DUBAR            | Parodontologie  |
| A. GAMBIEZ          | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| F. GRAUX            | Prothèses   |
| <b>P. HILDEBERT</b> | Responsable du Département de <b>Dentisterie Restauratrice</b><br><b>Endodontie</b>                                 |
| C. LEFEVRE          | Prothèses   |
| J.L. LEGER          | Orthopédie Dento-Faciale  |
| M. LINEZ            | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| T. MARQUILLIER      | Odontologie Pédiatrique   |
| G. MAYER            | Prothèses   |
| <b>L. NAWROCKI</b>  | Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b><br>Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin – CHRU Lille     |
| <b>C. OLEJNIK</b>   | Responsable du Département de <b>Biologie Orale</b>   |
| P. ROCHER           | Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux  |
| L. ROBBERECHT       | Dentisterie Restauratrice Endodontie  |
| <b>M. SAVIGNAT</b>  | Responsable du Département des <b>Fonction-Dysfonction, Imagerie,</b><br><b>Biomatériaux</b>                        |
| T. TRENTESAUX       | Odontologie Pédiatrique   |
| <b>J. VANDOMME</b>  | Responsable du Département de <b>Prothèses</b>  |

### ***Réglementation de présentation du mémoire de Thèse***

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| <b>I.</b>    | <b>INTRODUCTION</b>   | <b>8</b>  |
| <b>II.</b>   | <b>PROBLEMES RENCONTRES DANS LES PROTOCOLES DE COLLAGE</b>          | <b>9</b>  |
| II.1         | ALTERATION DU JOINT DENTO-PROTHETIQUE                               | 9         |
| II.1.1       | <i>Facteurs de dégradation exogènes du joint dento-prothétique</i>  | 9         |
| II.1.2       | <i>Facteurs de dégradation endogènes du joint dento-prothétique</i> | 10        |
| <b>III.</b>  | <b>COMPOSITION ET PROCESSUS DE FORMATION DU BYSSUS</b>              | <b>11</b> |
| III.1        | LE BYSSUS   | 11        |
| III.2        | LES PROTEINES   | 12        |
| III.2.1      | <i>Mfp-1</i>  | 13        |
| III.2.2      | <i>Mfp-2</i>  | 13        |
| III.2.3      | <i>Mfp-3</i>  | 14        |
| III.2.4      | <i>Mfp-4</i>  | 14        |
| III.2.5      | <i>Mfp-5</i>  | 14        |
| III.2.6      | <i>Mfp-6</i>  | 15        |
| <b>IV.</b>   | <b>MECANISME D'ADHESION DU BYSSUS</b>                               | <b>15</b> |
| IV.1         | DOPA ET MECANISMES D'ADHESION                                       | 15        |
| IV.1.1       | <i>La liaison hydrogène bidentée</i>                                | 17        |
| IV.1.2       | <i>La liaison métal-dopa</i>  | 18        |
| IV.1.3       | <i>La réticulation oxydative</i>                                    | 19        |
| <b>V.</b>    | <b>AVANCEE ET PERSPECTIVES EN CHIRURGIE-DENTAIRE</b>                | <b>21</b> |
| V.1          | EFFETS SUR LES COMPOSITES   | 21        |
| V.2          | L'ADHESION A LA ZIRCON  | 25        |
| V.3          | LES REACTIONS SECONDAIRES   | 26        |
| V.4          | PERSPECTIVES DE RECHERCHES  | 27        |
| <b>VI.</b>   | <b>CONCLUSION</b>   | <b>28</b> |
| <b>VII.</b>  | <b>BIBLIOGRAPHIE</b>  | <b>29</b> |
| <b>VIII.</b> | <b>INDEX</b>  | <b>31</b> |

## I. Introduction

Une nouvelle philosophie des sciences est apparue dans les années 1990 : le biomimétisme. Le terme vient du grec bios (vie) et mimesis (imitation). C'est Otto Schmitt (universitaire américain) qui aurait formé le néologisme anglais *biomimetics* pour décrire la notion de transfert de la biologie vers la technologie. Janine Benyus l'a ensuite vulgarisé en 1997 dans son livre [1] où elle invite à considérer la nature comme « modèle, mesure et mentor ».

Puisque dans la nature un problème est très souvent une question de vie ou de mort, le résoudre devient une nécessité, et une fois résolu ce problème est transformé en connaissance. En effet, la nature ayant plus de quatre milliards d'années d'expérience dans la résolution de problèmes, nous ne saurions faire mieux qu'elle. C'est pour cette raison qu'à chaque fois que l'humanité est confrontée à un problème, il y a de fortes chances que la nature l'ait résolu avant elle.

La dentisterie contemporaine est aujourd'hui pleinement imprégnée de la philosophie du biomimétisme qui s'exprime à travers la dentisterie minimalement invasive permise par les phénomènes d'adhésion, notamment grâce aux travaux de Pascal Magne et Urs Belser [2].

Dans notre pratique quotidienne nous sommes donc très souvent confrontés aux problèmes posés par le collage. Waite et Lee ont donc interrogé la nature et constaté que le byssus de moule est une des meilleures colles au monde. En effet, l'environnement oral a beaucoup en commun avec l'environnement marin : microbes opportunistes, débit de fluide constant, variations de salinité, de température et de pH. Comme adhésif, le byssus fonctionne à basse ou haute température, résiste aux UV, aux turbulences et au fait d'être sous l'eau et sur une surface non nettoyée.

Nous allons donc rappeler dans un premier temps les problèmes posés par le collage puis étudier la composition et le processus de formation du byssus. Pour ensuite s'intéresser à son mécanisme d'adhésion et enfin voir quelles pourraient être les avancées et perspectives en chirurgie-dentaire.

## II. Problèmes rencontrés dans les protocoles de collage

### II.1 Altération du joint dento-prothétique

A l'interface de la dent et de la restauration le joint dento-prothétique joue un rôle fondamental pour la pérennité du soin. Du fait de l'environnement buccal il sera soumis à de fortes contraintes engendrant sa dégradation. Ceci amenant une diminution de l'adhérence et donc un échec du traitement par carie secondaire ou perte de la restauration. On sait que le collage sur l'émail est stable [3], ce qui n'est pas le cas pour la dentine. C'est pourquoi comprendre les facteurs de dégradation de la résine de collage et de la couche hybride est fondamental en chirurgie-dentaire.

#### II.1.1 Facteurs de dégradation exogènes du joint dento-prothétique

L'altération du joint dento-prothétique est provoquée par des contraintes mécaniques d'une part, qui sont le résultat des forces masticatoires et, par des contraintes thermiques d'autre part, qui, par un phénomène de dilatation/contraction vont fragiliser le joint.

Un des principaux problèmes rencontrés lors du collage est la présence d'eau qu'on retrouve abondamment dans la cavité buccale. Elle peut être présente sous forme résiduelle lors de la polymérisation ou infiltrer la couche hybride du fait de monomères non polymérisés [4]. Cette eau sera responsable de la dégradation de la résine de collage par phénomène d'hydrolyse qui se caractérise par la modification d'un composé via la fixation d'une molécule d'eau. Une fois la résine dégradée les fibres de collagène qu'elle enveloppait sont exposées et vulnérables aux attaques enzymatiques [4].

## II.1.2 Facteurs de dégradation endogènes du joint dento-prothétique

Lors du processus carieux il se produit une déminéralisation dentinaire induite par les acides bactériens. Ceux-ci vont provoquer l'activation d'enzymes protéolytiques endogènes appelées metalloprotéases [4]. De plus, l'acidité du mordantage serait également responsable de l'activation de ces enzymes même sans lésion carieuse préalable [4]. Les fibres de collagènes de la couche hybride n'étant pas toujours toutes protégées par la résine de collage (comme vu précédemment) constituent la cible des metalloprotéases. Ce qui amène à une dégradation par voie endogène du joint dento-prothétique.

Les problèmes posés par le collage sont donc principalement liés à la présence d'eau. Sachant que le byssus de moule est capable de coller sous l'eau, son utilisation en dentisterie pourrait nous permettre d'améliorer la qualité du collage en le rendant moins opérateur dépendant. Mais aussi d'augmenter la pérennité du soin en bouche en limitant la dégradation du joint dento-prothétique tant au niveau des facteurs exogènes qu'endogènes.

### III. Composition et processus de formation du byssus

#### III.1 Le byssus

C'est une structure macromoléculaire fabriquée en fonction des besoins de l'organisme, il se compose de 2 parties distinctes : les fils et les plaques adhésives. Le byssus va sortir de la tige qui se trouve à la base du pied de moule. Une quantité abondante de fils de byssus se terminent par des plaques spécialisées dans l'adhésion.

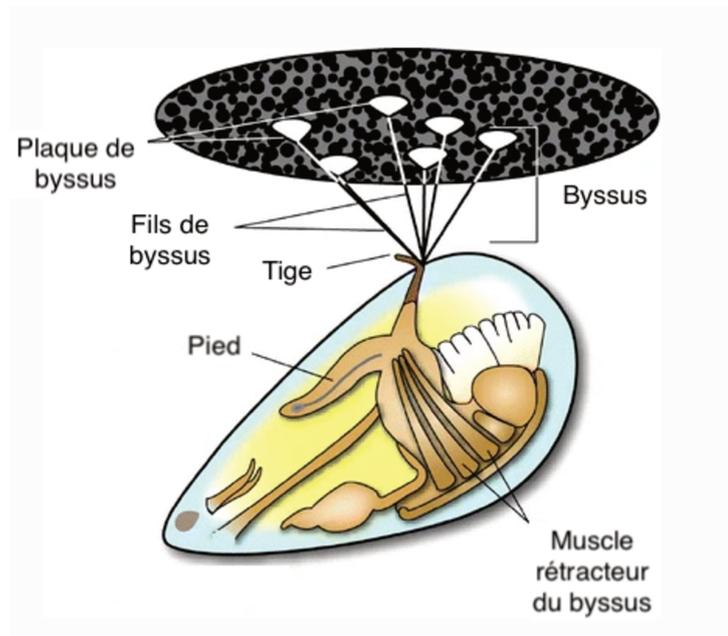


Figure 1 : Anatomie de *mutilus edulis* et des structures du byssus [5]

Un fil est une structure flexible constituée d'un noyau de collagène entouré d'une protéine durcie qui lui confère sa grande résistance. Concernant la force adhésive du byssus, la rupture du fil est la cause la plus courante d'échec [5], c'est-à-dire que l'adhérence de la plaque est plus forte que la résistance à la traction du fil. Or, on sait que les collagènes présents dans les fils de byssus de *M. edulis* sont environ six fois plus résistants que le tendon d'Achille humain [5].

La plaque adhésive est formée à partir du dépôt de protéines qui proviennent du pied. Après avoir été produites, elles sont libérées afin de former une attache sous-

marine. Ces protéines sont non toxiques, biodégradables et faiblement immunogènes, ce qui les rend très intéressantes à des fins environnementales, médicales et industrielles. Nous allons donc les voir en détail ci-dessous.

### III.2 Les protéines

Les protéines adhésives de moules sont issues du pied, on les appelle les mfps (mussel foot proteins) et sont suivies d'un chiffre correspondant à leur ordre de découverte. Elles présentent de manière abondante un acide aminé nommé dopa qui sera responsable de l'adhésion et que nous détaillerons plus bas.

Au moins dix protéines différentes liées à l'adhésion ont été identifiées à ce jour. Parmi elles, 6 protéines sont spécialisées dans l'adhésion au niveau des plaques de byssus : mfp-1, 2, 3, 4, 5 et 6.

Elles sont distribuées différemment au sein du fil et de la plaque.

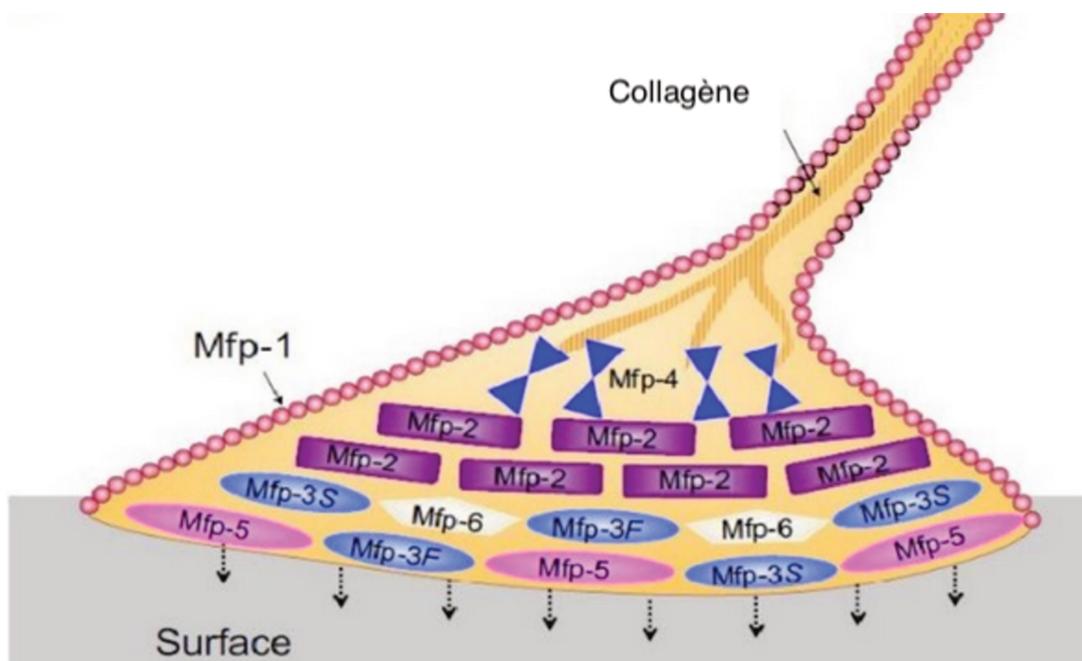


Figure 2 : Protéines de plaque adhésive de byssus [6].

### III.2.1 Mfp-1

C'est la première protéine adhésive à avoir été découverte par Waite et Tanzer en 1981, avec des propriétés d'adhésion comparables aux résines synthétiques cyanoacrylates et époxy [5].

Elle se trouve principalement dans les fils de byssus où elle est associée à du  $Fe^{3+}$  pour former un revêtement extérieur protecteur pour la plaque et le fil, qu'on appelle cuticule. Elle se forme par réticulation des mfp-1 entre elles due à une augmentation de Ph depuis le pied vers le milieu marin où elle est excrétée. C'est cette cuticule qui donne la résistance mécanique aux fils.

Les plaques adhésives contiennent environ 5% de mfp-1 où les résidus dopa constituent 10 à 15% de la protéine [5].



Figure 3 : séquence primaire de mfp-1. (Y) bleu représente la dopa [6]

### III.2.2 Mfp-2

Mfp-2 se trouve exclusivement dans les plaques de byssus (fig. 2). C'est la protéine la plus abondante de la plaque, elle représente de 25% de son poids [7]. Mfp-2 n'est pas une protéine adhésive, elle ne contient que 2 à 3 % de dopa [7]. Son rôle est d'assurer le lien entre les fils et les mfp-3 et 5 qui sont directement responsables de l'adhésion au substrat. Elle permet donc la cohésion du byssus au niveau de la plaque.

### III.2.3 Mfp-3

C'est une des premières protéines que le pied sécrète à la surface, et elle est directement responsable de l'adhésion au substrat. En effet, elle fait partie des deux protéines qui contiennent le plus de dopa, avec une teneur de 25% de son poids [5]. Il existe environ 30 variantes différentes de Mfp-3 qui peuvent être classées en deux sous-catégories nommées mfp-3 rapide (mfp-3F) et Mfp-3 lente (mfp-3S).

Mfp-3F: GGN**Y**YP**K**Y**K**YP**H**GY**K**GG**Y**NG**Y**P  
RGN**Y**GW**N**KGW**K**KGR**W**GR**K**Y**Y**  
Mfp-3S: G**Y**GY**D**LG**Y**NAP**W**P**Y**N**N**GY**Y**GY**N**NG  
Y**N**GY**H**GR**Y**GW**N**Z**K**GW**N**NGP**W**GG**Y**

*Figure 4 : Séquence primaire des variantes de mfp-3F et S. (Y) bleu représente la dopa [2]*

### III.2.4 Mfp-4

Elle contient des niveaux élevés de glycine, d'arginine et d'histidine, ainsi que 4% de dopa [5]. Cette protéine permet la jonction entre les collagènes du fil et la mfp-2.

### III.2.5 Mfp-5

Comme la mfp-3, elle fait également partie des premières protéines que le pied sécrète à la surface, et elle est aussi directement responsable de l'adhésion au substrat. C'est la protéine qui contient le plus de dopa avec une teneur de 30% de son poids [6]. C'est donc la protéine la plus adhésive testée à ce jour. En effet, l'adhésion de mfp-5 est 5 fois supérieure à celle de la mfp-3 [8]. C'est la protéine montrant l'énergie adhésive la plus élevée parmi toutes les mfps [6].

Mfp-5: **SSEEYKGGYYPGNAYHYSGGGSYHG**  
**SGYHGGYK GKYYGKAKKYYYKYKN**  
**SGKYKYLKKARKYHKGYKYYGGSS**

Figure 5 : Séquence protéique de mfp-5. (Y) Bleu représente la dopa [6].

### III.2.6 Mfp-6

La composition de la mfp-6 diffère de celle de mfp-3 et 5 par sa faible teneur en dopa qui représente moins de 5% de la protéine [6], mais avec une composition élevée en cystéine, où se trouve des fonctions thiols. C'est elle qui est responsable de la réticulation oxydative des protéines de la plaque comme nous le verrons ci-dessous.

Mfp-6: **GGGN YRGYCSNKGCRSGYIFYDNRG**  
**YCKYGSSTYKYDCGRYAGCCLPRNP**  
**YGNVKYYCTKKNACPKDFYFYNNKG**  
**SYYYKRNAFYDCRSYNGCCLRSY**

Figure 6 : Séquence protéique mfp-6 (5 variantes connues); (C) Violet représente la cystéine ; (Y) Bleu représente la dopa [6]

## IV. Mécanisme d'adhésion du byssus

### IV.1 Dopa et mécanismes d'adhésion

Les analyses biologiques des mfps, ont révélé la présence de dopa (3,4-dihydroxy-L-phénylalanine), qui est un acide aminé caractérisé par son groupe catéchol. Elle est formée par modification post traductionnelle de la tyrosine. Or, on sait que la dopa à une capacité d'adhérence à pratiquement tous les types de surfaces

inorganiques et organiques [9] et qu'elle a tendance à être oxydée en dopa-quinone au pH de l'eau de mer (pH 8) avec de l'oxygène dissous [6].

Le pH de l'environnement local a donc une forte influence sur les mécanismes d'interaction de la dopa ainsi que sur les propriétés adhésives des mfps comme nous allons le voir.

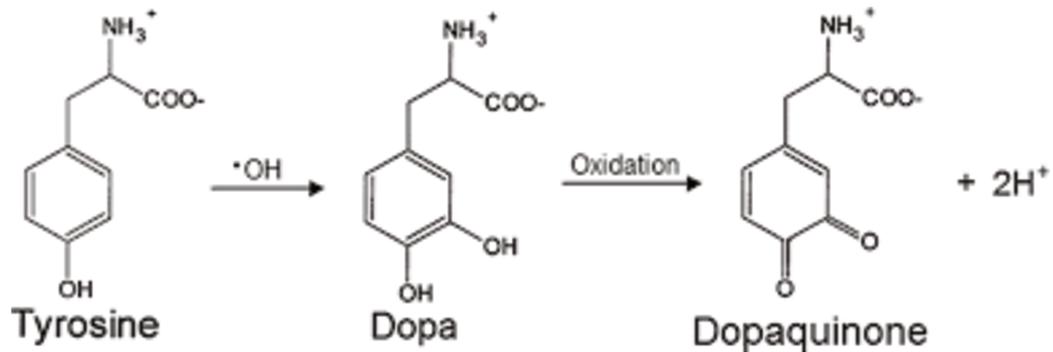


Figure 7 : Schéma des modifications chimiques de la Tyrosine

La caractéristique la plus distinctive de la dopa dans les mfps est d'engendrer différents types interactions sur plusieurs types de substrats, comme la liaison hydrogène bidentée, la liaison de coordination métal-catéchol, la réticulation oxydative, les interactions  $\pi - \pi$  /  $\pi$ -cation, et l'interaction électrostatique [6].

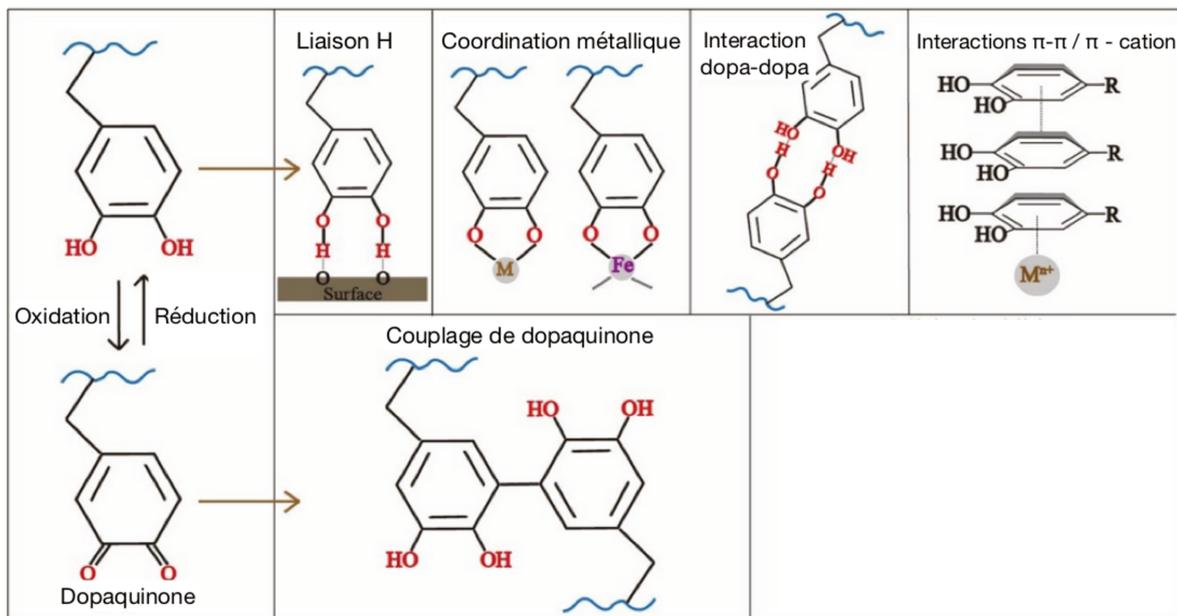


Figure 8 : Schéma des interactions chimiques produites par la dopa [6]

La liaison hydrogène bidentée et la liaison de coordination métallique sont reconnues comme les principaux facteurs qui contribuent aux propriétés d'adhésion humide des mfps [6], tandis que la réticulation oxydative intervient dans le processus de solidification du byssus. Nous allons donc voir ces trois types d'interactions ci-dessous.

#### IV.1.1 La liaison hydrogène bidentée

Elle est responsable de l'adhésion sur des substrats hydrophiles tels que le mica et d'autres surfaces minérales. Bien qu'une liaison hydrogène simple soit relativement faible, la formation d'une liaison hydrogène bidentée peut multiplier par 106 la durée de vie de la liaison [6], fournissant à la dopa une forte capacité d'adhésion à diverses surfaces hydrophiles.

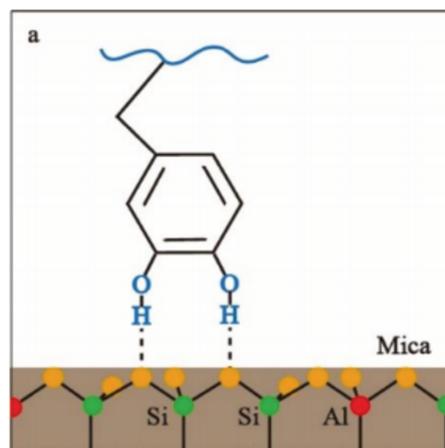


Figure 9 : liaison hydrogène bidentée sur une surface de mica [6]

Cependant, sur les surfaces organiques, cette liaison hydrogène bidentée sera associée aux interactions  $\pi - \pi$  /  $\pi$ -cation (fig. 8), et aux interactions hydrophobes et électrostatiques [6]. Il faut y ajouter une forte cohésion à l'intérieur même des mfps via des liaisons hydrogène bidentées dopa-dopa [6].

#### IV.1.2 La liaison métal-dopa

Sur les surfaces inorganiques, comme les oxydes métalliques par exemple, la liaison de la dopa peut être réglée de la liaison hydrogène bidentée à la liaison de coordination bidentée. Pour cela, un groupe catéchol forme d'abord deux liaisons hydrogène avec la surface à pH  $\sim 3$ , suivies d'une liaison hydrogène et une liaison de coordination à pH  $\sim 5$ , et enfin deux liaisons de coordination à pH  $\sim 8$  [6] ce qui augmente de plus en plus la force de l'adhésion.

À différents pH, la dopa peut former des mono, bi et tri complexes avec du  $\text{Fe}^{3+}$  en solution [6]. De plus, dans certaines variétés de moules,  $\text{Fe}^{3+}$  fait partie de la structure de mfp-1. Comme vu précédemment, mfp-1 qui est situé au niveau de la cuticule peut former divers complexes avec  $\text{Fe}^{3+}$ , y compris bi et tri formes ce qui donne des caractéristiques d'extensibilité, de dureté et d'auto-guérison à cette cuticule qui recouvre les fils de byssus.

Les liaisons de coordination métal-dopa jouent un rôle critique dans l'adhésion des mfps sur des surfaces d'oxyde métallique comme le  $\text{TiO}_2$  par exemple [6].

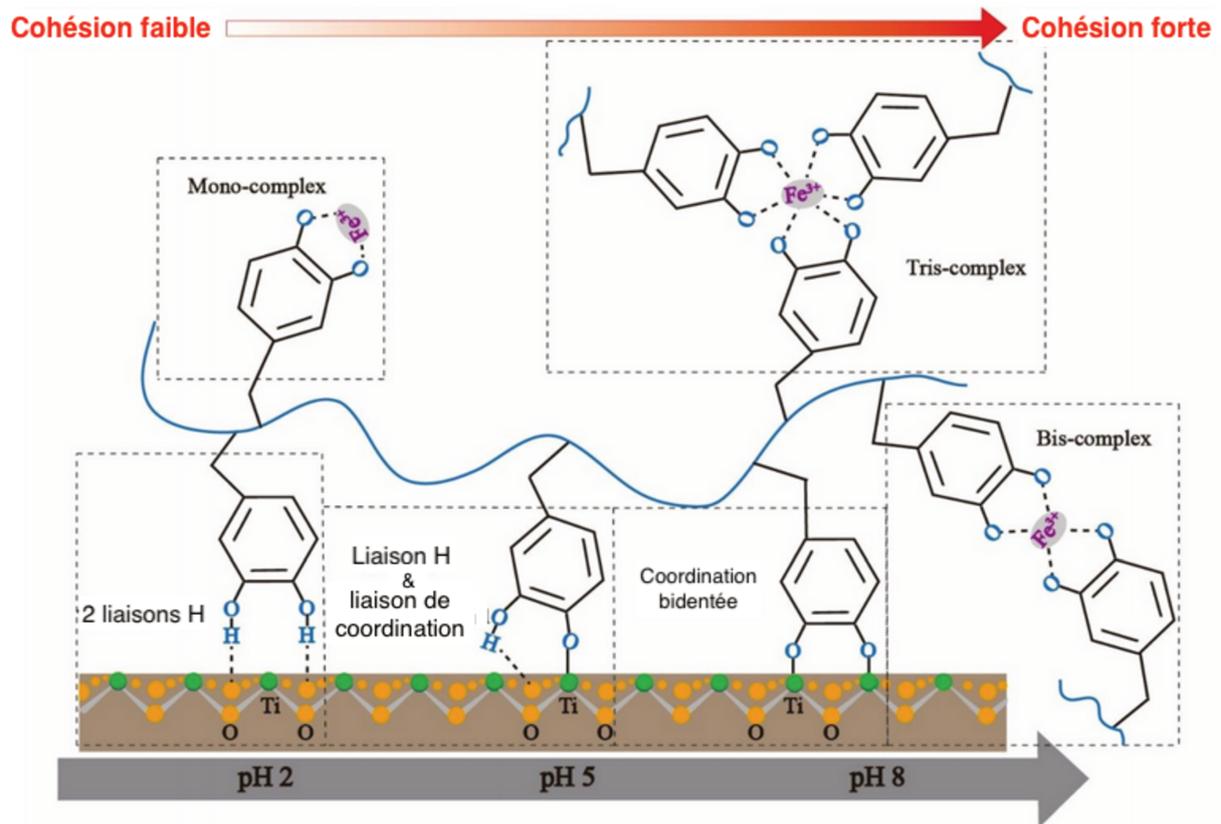


Figure 10 : Augmentation de la force adhésive de la dopa sur une surface de  $\text{TiO}_2$  dépendant du pH [6]

Il est également à noter que de fortes liaisons entre la dopa et les surfaces organiques et inorganiques ont besoin de la présence d'eau obtenir une l'adhésion [10].

#### IV.1.3 La réticulation oxydative

La moule va donc sécréter le byssus contenant, entre autres, mfp-3, 5 et 6 à un pH acide de 5,5 [11]. Il s'ensuit la fixation d'une partie de mfp-3 et mfp-5 à la surface via des liaisons hydrogènes bidentées permises par la dopa. Cette première fixation est rapide et irréversible [11].

Comme vu précédemment la dopa est oxydée en dopa-quinone au pH de l'eau de mer avec de l'oxygène dissous, cependant, l'oxydation de la dopa non adsorbée en dopa-quinone va empêcher l'adhésion totale de mfp-3 et mfp-5. Cette oxydation étant

favorisée par un pH 8 ou plus. Mais ce phénomène est neutralisé par le caractère antioxydant des fonctions thiols présents sur les cystéines de la mfp-6.

Ce qui a pour effet de réduire la dopa-quinone en dopa. Il s'ensuit une adhésion plus complète de mfp-3 et mfp-5 à la surface via des liaisons hydrogènes bidentées. Mais le maintien de toute la dopa sous forme réduite ne peut pas être conservé indéfiniment par la mfp-6, car au fur et à mesure que les thiols réducteurs présents sur cette protéine diminuent, la mfp-6 se lie à mfp-3 et mfp-5 par une liaison covalente [11].

La mfp-6 joue donc un rôle central dans l'adhésion. En effet, elle permet d'une part l'adsorption complète de mfp-3 et mfp-5 et d'autre part, la réticulation oxydative avec elles [11]. Cette dernière fonction étant fondamentale pour permettre la cohésion entre les protéines de la plaque.

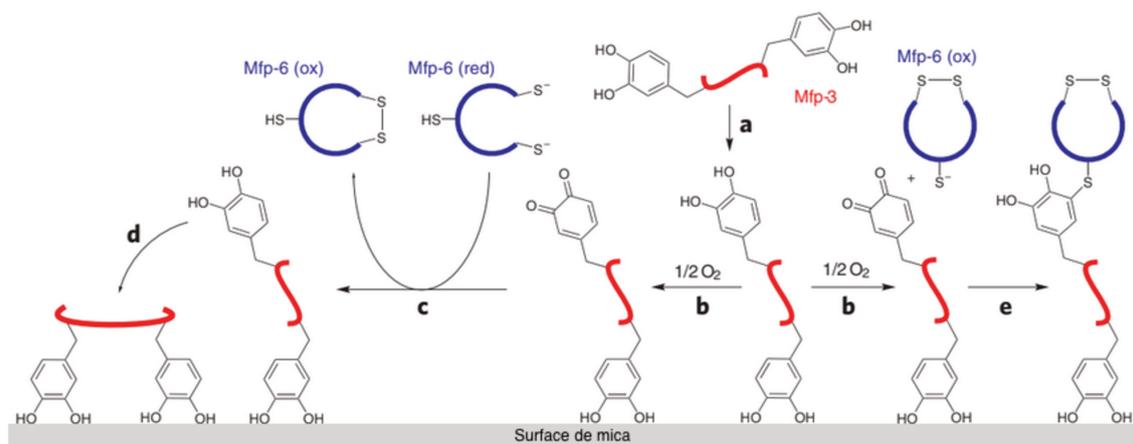


Figure 11 : Mécanisme d'action de mfp-3 et mfp-6 dans la réticulation oxydative [11]

Toutes les chaînes latérales de dopa dans mfp-3 et mfp-5 adsorbés ne sont pas liées à la surface de mica, de ce fait des groupements catéchol non liés sont donc disponibles pour la liaison à d'autres surfaces ou à des protéines voisines via une liaison dopa-dopa comme nous l'avons vu plus haut. On observe donc des liaisons entre mfp-3 et mfp-5 compte tenu de leur localisation dans la plaque [8].

Mfp-5 à également la capacité de se lier à mfp-2 ainsi qu'à elle-même [8]. Les interactions entre mfp-3 et mfp-5 représentent donc la première ligne de cohésion qui sera plus tard renforcée par des réticulations covalentes faisant durcir le byssus.

La forte adhésion des moules en milieu humide est donc permise par deux phénomènes : les fluctuations d'une seule molécule entre deux états d'équilibre chimique au pH marin ; c'est-à-dire la dopa et la dopa-quinone, et la réticulation des mfps entres-elles.

## v. Avancée et perspectives en chirurgie-dentaire

On sait que le collage sur les surfaces minérales hydratées reste très difficile. Cependant, les découvertes sur les propriétés adhésives des mfps ont été utilisées en chirurgie dentaire pour l'élaboration de primers à fonction catéchols. En effet, comme nous l'avons vu, le catéchol peut former une liaison hydrogène solide aux surfaces minérales et métalliques et assurer ainsi une adhérence forte et durable.

Nous allons voir les effets de ces primers biomimétiques sur les composites, sur l'adhésion à la zircone et l'influence des réactifs secondaires greffés sur les groupes catéchols.

### V.1 Effets sur les composites

On a comparé différents primers inspirés des mfps avec des primers conventionnels comme le MDP et le silane. Le point commun entre ceux inspirés des mfps étant leurs fonctions aromatiques (fig. 12).

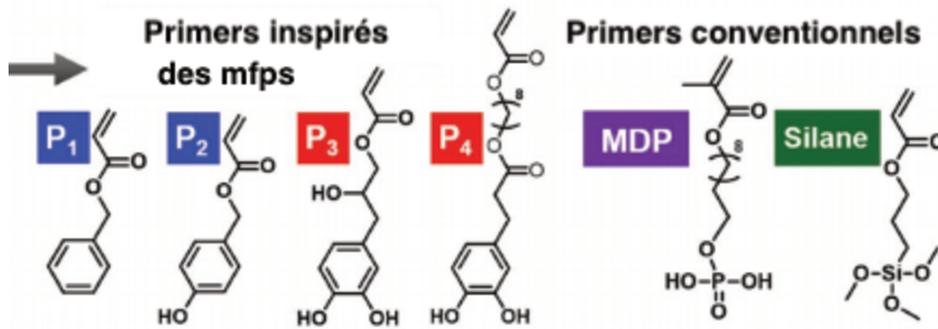


Figure 12 : P1 : fonction benzène. P2 : fonction phénol. P3 et P4 : fonction catéchol [12]

Pour vérifier leur influence sur l'adhérence ces primers bioinspirés ont été utilisés avec un composite polyméthacrylate (PMA) photopolymérisé puis comparé avec un primer à base de phosphate (10-MDP) et un à base de silane. La résistance au cisaillement sur l'émail dentaire et sur le mica a ensuite été observé.

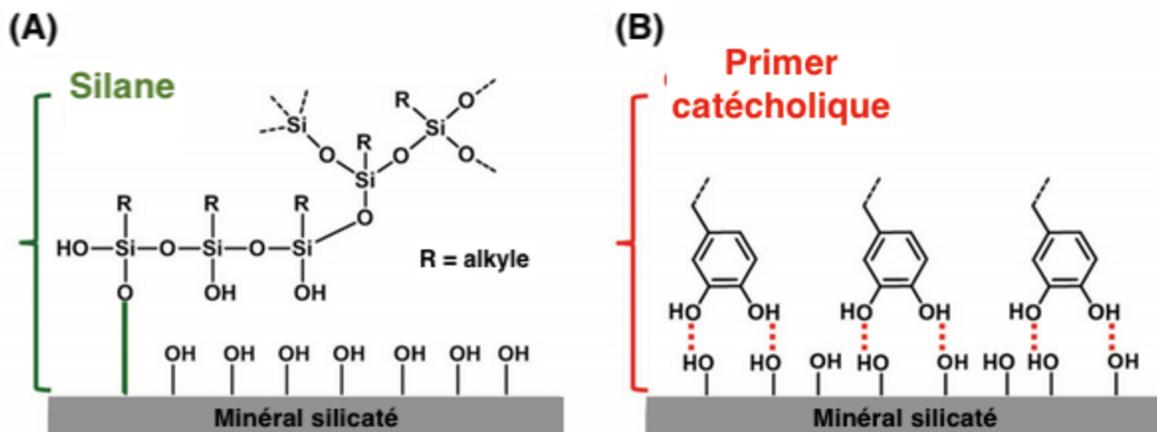


Figure 13 : Schéma de surfaces minérales silicatées avec adhésion de silane (A) et de catéchol (B) [12].

Sur l'émail dentaire (fig.14C), la résistance au cisaillement des primers catécholiques est égale à celle du MDP (12). Plus important encore, les primers catécholiques montrent une augmentation universelle de la résistance au cisaillement sur les surfaces silicatées, le verre et les surfaces minérales humaines, contrairement aux primers actuels qui sont utilisés pour des surfaces spécifiques.

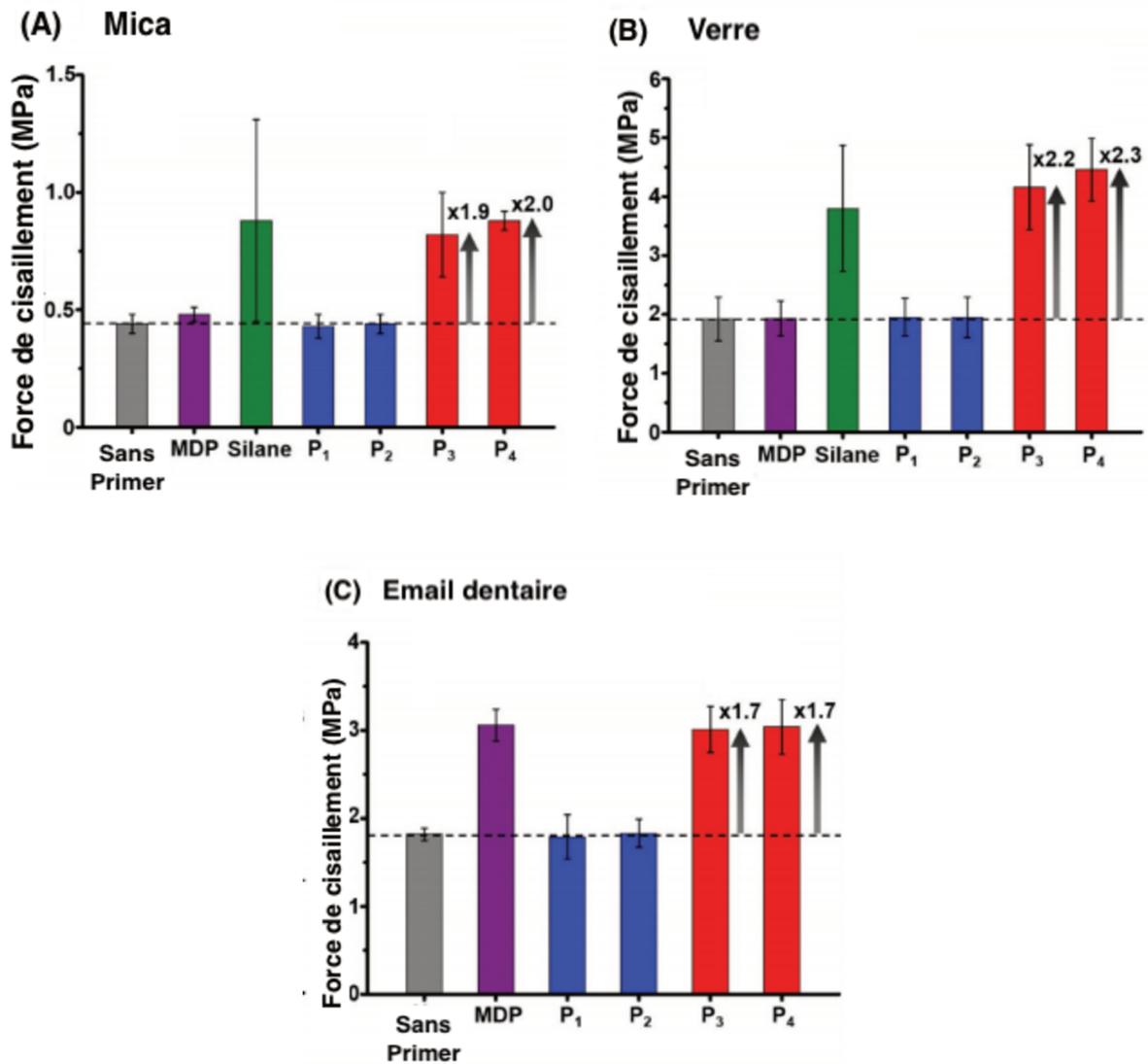


Figure 14 : Résistances au cisaillement par recouvrement du PMA durci sur : A) le mica, B) le verre et C) les surfaces en émail dentaire traitées avec différents primers (MDP, silane, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> et P<sub>4</sub>) [12].

La force adhésive de P<sub>3</sub> (fig. 12) a été comparée celle du MDP et du silane. On constate qu'elle a été multipliée par 8 par rapport au MDP et par 2 par rapport au silane [12] comme le montre la figure 15.

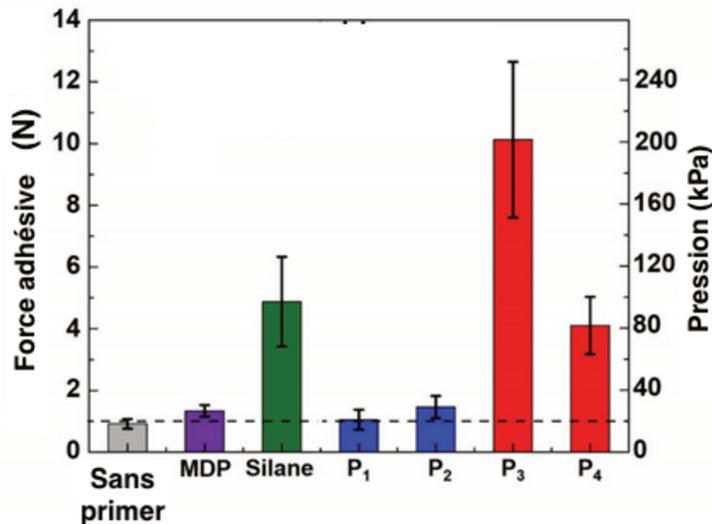


Figure 15 : Force d'adhérence (axe gauche) et pression (axe droit) entre deux surfaces de mica traitées avec un primer identique [12].

Des tests de compression ont aussi été réalisés et ont montré une amélioration des propriétés mécaniques [12, 13]. En effet, le retrait de polymérisation du composite utilisant un primer catécholique est plus faible que celui utilisant du silane du fait d'une meilleure mouillabilité [13]. Les monomères catécholiques formant une monocouche uniforme, tandis que le silane forme des films multicouches mal définis.

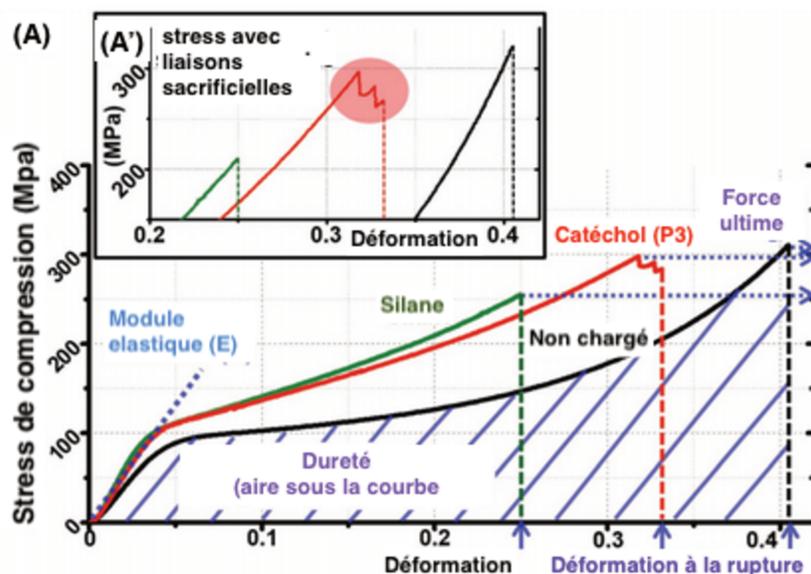


Figure 16 : Courbe de contrainte-déformation du composite PMA. A') Zoom sur la courbe contrainte – déformation mettant en évidence l'effet des liaisons sacrificielles de l'échantillon traité au catéchol (cercle rouge) [12].

La figure 15 montre que pour les composites chargés traités aux catéchols on observe une diminution de 15% de la déformation à la rupture ainsi qu'une réduction négligeable de la résistance ultime par rapport aux composites non chargés [12]. De plus, on constate une amélioration d'environ 50% de la ténacité par rapport aux composites traités au silane [12]. Cette augmentation est due à la présence abondante de liaisons chimiques sacrificielles permettant de dissiper l'énergie par une rupture graduelle des liaisons contrairement aux liaisons covalentes dont la rupture est brutale. On obtient donc une augmentation de la rigidité du composite tout en maintenant mieux la déformation à la rupture [12, 13].

De plus, les tests de cytotoxicités ont également montré une biocompatibilité élevée du catéchol [12–14], suggérant un potentiel élevé pour les applications biomédicales et dentaires.

## V.2 L'adhésion à la zircone

Les performances de liaison des primers catécholiques sur la zircone ont été évaluées et comparées aux primers conventionnels utilisant les fonctions phosphate acide et carboxylate.

Contrairement à ceux utilisant des monomères acides, les primers catécholiques ont une meilleure mouillabilité sur la zircone [15]. Ceci entraîne une augmentation de la résistance au cisaillement du primer catécholique par rapport aux primers conventionnels (Fig. 17).

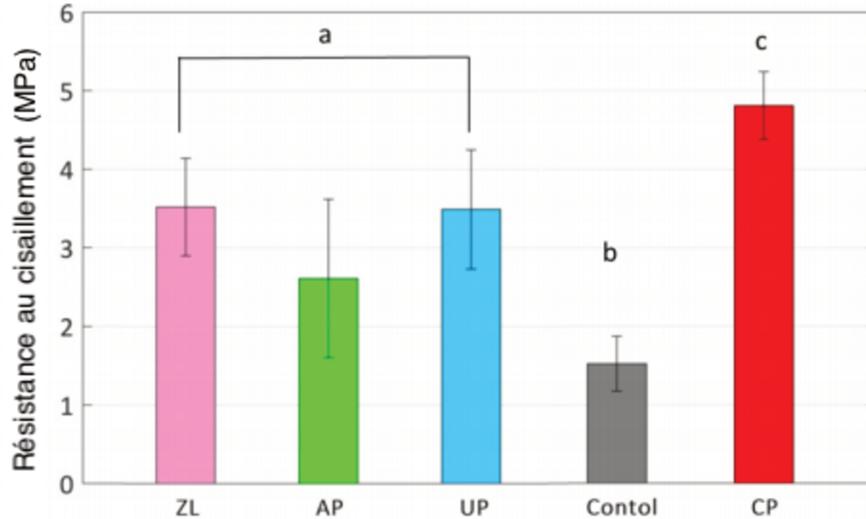


Figure 17 : test d'adhésion à la zircone [15]

Sur la figure 17 nous avons ZL pour Zirconia (4 META), AP pour Alloy primer (10-MDP), UP pour Universal Primer (MAC-10, MTU-6) et CP utilisant du catéchol. Le primer catécholique (CP) montre une résistance au cisaillement significativement plus élevée que le groupe a (primers conventionnels) et le groupe b (sans primer).

### V.3 Les réactions secondaires

Les molécules de dopa adhérentes aux surfaces présentent des chaînes latérales non liées, comme décrit précédemment. Ce qui permet aux groupements catéchols restés libres d'être disponibles pour des réactions secondaires via la greffe de macromolécules (fig. 11).

Grâce à un choix approprié de réactifs secondaires la dopa non liée permet la création de surfaces bio-résistantes et bio-interactives. Ainsi on peut créer des surfaces résistantes à l'encrassement et anticorrosion, induire une réduction significative de la fixation des fibroblastes, ou encore favoriser l'angiogenèse par la greffe d'acide hyaluronique [10, 14].

On peut également guider la croissance des cristaux d'hydroxyapatite en utilisant la dopa [14]. En effet, en utilisant mfp-5 nous avons la possibilité d'induire la formation d'hydroxyapatite en greffant des ions calcium et phosphate sur ces groupements

catéchols restés libres. Ce qui engendre la formation de cristaux d'hydroxyapatite comme on observe dans les tissus minéralisés.

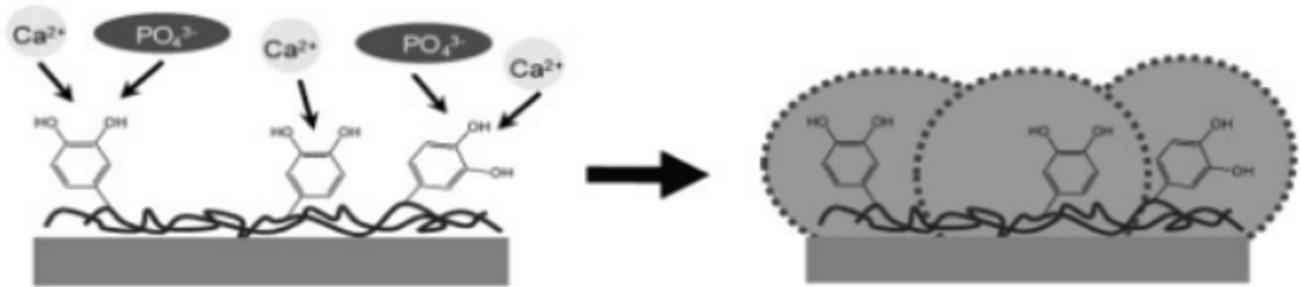


Figure 18 : cristallisation de l'hydroxyapatite guidée par la dopa [14]

Ces tests de minéralisation ont été réalisés sur un substrat en titane, où la force d'adhésion catéchol-titane est 4 fois plus forte [14] que les interactions biotine-streptavidine réputées stables.

#### V.4 Perspectives de recherches

A l'avenir il serait intéressant de faire des recherches sur les bénéfices des propriétés anti-encrassement concernant le joint dento-prothétique. En effet, si par la greffe de réactifs secondaires il était possible de maintenir l'intégrité du joint plus longtemps, les restaurations n'en seraient que plus durables. Et peut-être sera-t-il envisageable d'éviter la coloration inesthétique du joint à long terme. Il pourrait également être intéressant d'avoir des données d'adhésion sur la céramique disilicate de lithium puisque nous savons que la dopa adhère bien sur le mica et le verre (fig. 14).

Des perspectives de recherches s'ouvrent également en parodontologie et implantologie. La capacité de réduction de fixation des fibroblastes et d'angiogenèse permise par la greffe de macromolécules sur la dopa pourrait être intéressante concernant la régénération parodontale et les greffes de tissus mous. De plus, le fait de pouvoir induire et guider la croissance des cristaux d'hydroxyapatite en utilisant la dopa pourrait être intéressante vis-à-vis de l'ostéo-intégration implantaire, d'autant plus que l'adhésion catéchol-titane est très forte, comme évoqué précédemment.

## VI. Conclusion

On a vu que la puissante adhésion des moules est permise par une molécule naturellement présente dans le corps humain, la dopamine. Cette molécule grâce à ses groupements catéchols permet un collage très efficace sur n'importe quel substrat organique ou inorganique même non nettoyé et sous l'eau.

La dopa peut facilement être incorporée dans un primer, universel qui plus est, permettant une adhésion au moins équivalente aux primers conventionnels. Ceci pourrait nous permettre d'éliminer l'attaque acide qui cause des dommages permanents aux tissus dentaires. De plus, ces nouveaux primers rendent les composites plus performants, sont parfaitement biocompatibles et permettent une adhésion efficace à la zircone.

L'utilisation des groupes catéchols de la dopa permet également d'ajouter à ces primers des propriétés supplémentaires, comme l'angiogenèse et la formation d'hydroxyapatite qui seront intéressantes en parodontologie et implantologie. Les propriétés anticorrosive et anti-encrassement seront à étudier plus en profondeur pour les avantages qu'elles peuvent apporter aux joints de nos restaurations collées. L'utilisation de la dopa en dentisterie nécessite à ce jour plus amples recherches mais permettra assurément la fabrication de biomatériaux d'avenir pour l'industrie biomédicale.

## VII. Bibliographie

1. Benyus JM, Chapelle G, Lhoste B, Sefraoui C. Biomimétisme: quand la nature inspire des innovations durables. 2017.
2. Magne P, Belser U. Bonded porcelain restorations in the anterior dentition: a biomimetic approach. 2013.
3. Cardoso M, de Almeida Neves A, Mine A, Coutinho E, Van Landuyt K, De Munck J, et al. Current aspects on bonding effectiveness and stability in adhesive dentistry: Bonding effectiveness and stability in adhesive dentistry. *Aust Dent J*. 2011;56(Sup1):31-44.
4. Frassetto A, Breschi L, Turco G, Marchesi G, Di Lenarda R, Tay FR, et al. Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and therapeutic agents to improve bond durability—A literature review. *Dent Mater*. 2016;32(2): e41-53.
5. Silverman HG, Roberto FF. Understanding Marine Mussel Adhesion. *Mar Biotechnol*. 2007;9(6):661-81.
6. Guo Q, Chen J, Wang J, Zeng H, Yu J. Recent progress in synthesis and application of mussel-inspired adhesives. *Nanoscale*. 2020;12(3):1307-24.
7. Hwang DS, Zeng H, Masic A, Harrington MJ, Israelachvili JN, Waite JH. Protein- and Metal-dependent Interactions of a Prominent Protein in Mussel Adhesive Plaques. *J Biol Chem*. 2010;285(33):25850-8.
8. Danner EW, Kan Y, Hammer MU, Israelachvili JN, Waite JH. Adhesion of Mussel Foot Protein Mefp-5 to Mica: An Underwater Superglue. *Biochemistry*. 2012;51(33):6511-8.
9. Lee H, Scherer NF, Messersmith PB. Single-molecule mechanics of mussel adhesion. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(35):12999-3003.
10. Lee H, Dellatore SM, Miller WM, Messersmith PB. Mussel-Inspired Surface Chemistry for Multifunctional Coatings. *Science*. 2007;318(5849):426-30.
11. Yu J, Wei W, Danner E, Ashley RK, Israelachvili JN, Waite JH. Mussel protein adhesion depends on interprotein thiol-mediated redox modulation. *Nat Chem Biol*. 2011;7(9):588-90.

12. Seo S, Lee DW, Ahn JS, Cunha K, Filippidi E, Ju SW, et al. Significant Performance Enhancement of Polymer Resins by Bioinspired Dynamic Bonding. *Adv Mater.* 2017;29(39):1703026.
13. Shin E, Ju SW, An L, Ahn E, Ahn J-S, Kim B-S, et al. Bioinspired Catecholic Primers for Rigid and Ductile Dental Resin Composites. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(2):1520-7.
14. Ryu J, Ku SH, Lee H, Park CB. Mussel-Inspired Polydopamine Coating as a Universal Route to Hydroxyapatite Crystallization. *Adv Funct Mater.* 2010;20(13):2132-9.
15. Park M, Ju S, Linstadt R, Ahn J, Ahn K. Dental Adhesion Enhancement on Zirconia Inspired by Mussel's Priming Strategy Using Catechol. *Coatings.* 2018;8(9):298.

## VIII. Index

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Anatomie de <i>mytilus edulis</i> et des structures du byssus [5]  | 11 |
| Figure 2 : Protéines de plaque adhésive de byssus [6]   | 12 |
| Figure 3 : séquence primaire de mfp-1. (Y) bleu représente la dopa [6]  | 13 |
| Figure 4 : Séquence primaire des variantes de mfp-3F et S. (Y) bleu représente la dopa [2]  | 14 |
| Figure 5 : Séquence protéique de mfp-5. (Y) Bleu représente la dopa [6].  | 15 |
| Figure 6 : Séquence protéique mfp-6 (5 variantes connues); (C) Violet représente la cystéine ; (Y) Bleu représente la dopa [6]  | 15 |
| Figure 7 : Schéma des modifications chimiques de la Tyrosine  | 16 |
| Figure 8 : Schéma des interactions chimiques produites par la dopa [6]  | 16 |
| Figure 9 : liaison hydrogène bidentée sur une surface de mica [6]   | 17 |
| Figure 10 : Augmentation de la force adhésive de la dopa sur une surface de TIO <sub>2</sub> dépendant du pH [6]  | 19 |
| Figure 11 : Mécanisme d'action de mfp-3 et mfp-6 dans la réticulation oxydative [11]  | 20 |
| Figure 12 : P1 : fonction benzène. P2 : fonction phénol. P3 et P4 : fonction catéchol [12]  | 22 |
| Figure 13 : Schéma de surfaces minérales silicatées avec adhésion de silane (A) et de catéchol (B) [12].  | 22 |
| Figure 14 : Résistances au cisaillement par recouvrement du PMA durci sur : A) le mica, B) le verre et C) les surfaces en émail dentaire traitées avec différents primers (MDP, silane, P1, P2, P3 et P4) [12].                 | 23 |
| Figure 15 : Force d'adhérence (axe gauche) et pression (axe droit) entre deux surfaces de mica traitées avec un primer identique [12].  | 24 |
| Figure 16 : Courbe de contrainte-déformation du composite PMA. A') Zoom sur la courbe contrainte – déformation mettant en évidence l'effet des liaisons sacrificielles de l'échantillon traité au catéchol (cercle rouge) [12]. | 24 |
| Figure 17 : test d'adhésion à la zircone [15]   | 26 |
| Figure 18 : cristallisation de l'hydroxyapatite guidée par la dopa [14]   | 27 |

**Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2021**

Adhésif à base de protéines de moule : fonctionnement et application en chirurgie-dentaire / **Alexandre LORILLEUX**. - p. (42) : ill. (18) ; réf. (15).

**Domaines** : Prothèse fixée ; Dentisterie Restauratrice

**Mots clés Libres** : Biomimétisme ; Collage ; Adhésif ; Polydopamine ; Composite ; Céramique ; Byssus de moule

Résumé de la thèse en français

La dentisterie contemporaine fait souvent appel aux protocoles de collage dont le principal ennemi est l'eau. On décide alors, selon les principes du biomimétisme, de s'intéresser aux moules marines qui ont résolu le problème de l'adhésion humide. Les moules sont en effet capables de créer une adhésion efficace sous l'eau par l'intermédiaire de protéines appelées mfp. C'est grâce à une forte concentration en dopamine qu'elles peuvent adhérer aux surfaces organiques et inorganiques. Cette molécule a été intégrée dans des primers permettant d'améliorer la résistance des composites mais aussi de permettre l'adhésion à la zircone. La greffe de macromolécules sur la dopamine permet d'obtenir des réactions secondaires entraînant l'apparition de propriétés anti-encrassement ou d'angiogenèse par exemple. Les recherches sur les applications des propriétés adhésives de la dopamine en dentisterie ne font que commencer mais c'est assurément un matériau d'avenir.

**JURY** :

**Président :** Monsieur le Professeur Pascal BEHIN

**Asseseurs :** Monsieur le Docteur Pierre HILDELBERT

Monsieur le Docteur Philippe BOITELLE

Monsieur le Docteur Guillaume PISKORSKI