

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

Année de soutenance : 2023

N° :

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

Présentée et soutenue publiquement le 4 janvier 2023

Par Guy-François MARTEAU

Né le 17 JUIN 1997 à Avignon (84)

**Intérêt de l'oligopeptide P11- 4 en prévention bucco-dentaire**

**JURY**

Président :

Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Assesseurs :

Madame le Docteur Céline CATTEAU

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

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

Année de soutenance : 2023

N° :

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

Présentée et soutenue publiquement le 4 janvier 2023

Par Guy-François MARTEAU

Né le 17 JUIN 1997 à Avignon (84)

**Intérêt de l'oligopeptide P11-4 en prévention bucco-dentaire**

**JURY**

Président :	Monsieur le Professeur Thomas COLARD
Assesseurs :	<u>Madame le Docteur Céline CATTEAU</u>
	Monsieur le Docteur Xavier COUDEL
	Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ

Président de l'Université	:	Pr. R. BORDET
Directrice Générale des Services de l'Université	:	M-D. SAVINA
Doyen UFR3S	:	Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S	:	G. PIERSON
Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S	:	Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services	:	M. DROPSIT
Responsable de la Scolarité	:	G. DUPONT

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
<b>C. DELFOSSE</b>	<b>Doyen de la faculté d'Odontologie – UFR3S</b> Odontologie pédiatrique
E. DEVEAUX	Responsable du Département de <b>Dentisterie</b> <b>Restauratrice Endodontie</b>

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
A. BLAIZOT	Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale
<b>P. BOITELLE</b>	Responsable du Département de <b>Prothèses</b>
<b>F. BOSCHIN</b>	Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>
<b>E. BOCQUET</b>	Responsable du Département d' <b>Orthopédie Dento-Faciale</b>
<b>C. CATTEAU</b>	Responsable du Département de <b>Prévention, Épidémiologie, Économie 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
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
<b>L. NAWROCKI</b>	Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b> 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, Biomatériaux</b>
<b>T. TRENTESAUX</b>	Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>
J. VANDOMME	Prothèses

### **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.

# **Remerciements**

**Aux membres du jury...**

**Monsieur le Professeur Thomas COLARD**

**Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Réhabilitation Orale  
Département Sciences Anatomiques*

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur au Muséum National d'Histoire Naturelle en Anthropologie Biologique

Chargé de mission Recherche

**Madame le Docteur Céline CATTEAU**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Développement, Croissance et Prévention*

*Département Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie*

*Légale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Odontologie de l'Université d'Auvergne

Master II Recherche « Santé et Populations » - Spécialité Evaluation en Santé & Recherche Clinique - Université Claude Bernard (Lyon I)

Maitrise de Sciences Biologiques et Médicales (Lille2)

Formation à la sédation consciente par administration de MEOPA pour les soins dentaires (Clermont-Ferrand)

Formation certifiante « concevoir et évaluer un programme éducatif adapté au contexte de vie d'un patient » (CERFEP Lille)

1<sup>ère</sup> Assesseur « faculté d'Odontologie » - UFR3S Lille

Responsable du Département Prévention et Épidémiologie, Économie de la Santé et Odontologie Légale

**Monsieur le Docteur Xavier COUTEL**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*

*Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille (Biologie Orale)

Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire, Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio ingénierie du squelette » (Paris Descartes)

**Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ**

**Maître de Conférences des Universités (Associé) – Praticien Hospitalier des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale  
Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

**Je dédie cette thèse...**



## Table des matières

<b>Avant-propos</b> .....	<b>13</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Présentation de l'oligopeptide P11-4 et de son mécanisme d'action</b> ....	<b>16</b>
<b>1.1 Représentations chimiques de la molécule</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2 De l'amélogénèse à la nucléation de novo</b> .....	<b>17</b>
1.2.1 Structure du cristal d'hydroxyapatite .....	17
1.2.2 La croissance cristalline au cours de l'amélogénèse .....	18
1.2.3 La formation <i>de novo</i> grâce au peptide P11-4.....	19
1.2.3.1 Infiltration de la lésion .....	20
1.2.3.2 Auto-assemblage des monomères en polymères.....	20
1.2.3.3 Nucléation et formation de novo de cristaux d'hydroxyapatite.....	23
<b>2 Commercialisation et protocole d'application</b> .....	<b>28</b>
<b>2.1 Les formules commercialisées et leurs indications</b> .....	<b>28</b>
2.1.1 Curodont Repair® .....	28
2.1.2 Curodont Protect® .....	29
2.1.3 Curodont D'Senz® .....	30
<b>2.2 Protocoles d'application</b> .....	<b>32</b>
2.2.1 Curodont Repair® .....	32
2.2.2 Curodont Protect® et Curodont D'Senz® .....	33
<b>3 Étude de la littérature</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1 Méthode</b> .....	<b>35</b>
<b>3.2 Résultats</b> .....	<b>36</b>
<b>3.3 Discussion</b> .....	<b>66</b>
3.3.1 Des limites méthodologiques du travail .....	66
3.3.2 De l'analyse de la littérature disponible.....	66
3.3.3 Des résultats.....	66
3.3.3.1 L'oligopeptide P11-4 présente-il une efficacité clinique dans la prise en charge de la maladie carieuse initiale et notamment par rapport aux méthodes de références actuelles de dentisterie minimalement invasives (fluorures, ACP-CPP et leur association) ?.....	67
3.3.3.2 L'oligopeptide P11-4 présente-il une efficacité clinique dans la prise en charge de l'hypersensibilité dentinaire ?.....	69
3.3.3.3 L'oligopeptide P11-4 présente-il une efficacité clinique dans la prise en charge des déminéralisations d'origine non carieuse (érosion) ?.....	70
3.3.3.4 L'oligopeptide P11-4 est-il sans effet indésirable pour l'organisme ?.....	71
3.3.3.5 L'oligopeptide présente-il d'autres intérêts ?.....	71
<b>Conclusion</b> .....	<b>74</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>75</b>
<b>Table des illustrations</b> .....	<b>80</b>
<b>Table des tableaux</b> .....	<b>81</b>

## **Avant-propos**

La présence de cet avant-propos est pour moi l'occasion d'évoquer les raisons du choix de ce sujet de thèse. Je souhaitais aborder un sujet innovant, peu ou pas connu des professionnels de la santé bucco-dentaire et présentant un intérêt dans la prise en charge des patients.

Mon intérêt porté au peptide P11-4 dans la prévention bucco-dentaire regroupe des domaines importants : attrait pour les sciences fondamentales, intérêt de santé publique, technologie innovante et utilité.

L'intérêt de l'oligopeptide P11-4 est documenté à l'international, mais reste peu connu en France. Ceci représente un frein à son introduction dans la pratique de l'art dentaire. Cette nouvelle technologie a donc retenu toute mon attention quant à son potentiel intérêt clinique dans un futur proche en France.

## Introduction

La maladie carieuse initiale représente l'un des principaux défis pour le praticien tant par sa complexité de diagnostic que par le choix de la thérapeutique la plus adaptée.

Elle est objectivée cliniquement par la présence de lésion blanche (en anglais « *white spot lesion* ») définie comme suit : « porosité située sous la surface de l'émail provenant d'une déminéralisation carieuse et présentant une opacité blanche laiteuse » (1, 2).

La maladie carieuse initiale correspond aux stades I, II voir IV selon les auteurs de la classification ICDAS (classification la plus adaptée pour la description de ces lésions). (3)

Depuis plusieurs années, la prise en charge de la maladie carieuse connaît un changement de paradigme par une approche minimalement invasive. Pour les lésions carieuses débutantes non cavitaires, la mise en place de techniques de reminéralisation dentaire est aujourd'hui recommandée. (4, 5)

Face aux lésions débutantes, les études pratiques professionnelles montrent que les chirurgiens-dentistes optent fréquemment pour une surveillance de l'apparence de la lésion ainsi que pour des techniques conventionnelles de reminéralisation consistant la plupart du temps en l'application d'agents fluorés topiques et / ou de phosphopeptide de caséine - phosphate de calcium amorphe (ACP-CPP) ainsi que les scellements et infiltrations de résines. (6, 7)

Cependant, les techniques de reminéralisation par apport de fluorures montrent des limites. L'effet des fluorures est plus prononcé dans l'émail sain que dans les lésions carieuses manifestes. (8) En raison de leur forte affinité pour l'hydroxyapatite, les ions fluorures apportés par voie topique sont retenus dans la couche minérale superficielle surplombant la lésion carieuse, et ne pénètrent pas dans la sub-surface déminéralisée. La reminéralisation au cœur de la lésion carieuse située sous la surface amélaire s'avère donc difficile à obtenir. (9) De plus, l'émergence d'une méfiance de plus en plus accrue vis à vis du fluor de la part des patients contribuent à la nécessité d'envisager d'autres options thérapeutiques. (10)

La recherche de ces dernières années a permis le développement d'une approche alternative de la prévention et du traitement des lésions carieuses initiales s'appuyant sur la régénération guidée de l'émail (en anglais *Guided Enamel Regeneration*), grâce à un peptide auto-assemblé nommé « P11-4 ». Il s'agit d'une approche non invasive visant comme ses prédécesseurs l'inactivation du processus carieux ainsi que la préservation des tissus durs de la dent. Cependant il se distingue de ceux-ci par son potentiel de régénération guidée des tissus durs dentaires, s'inscrivant pleinement dans le concept de biomimétisme. (11)

P11-4 est un peptide synthétique d'auto-assemblage (en anglais *self-assembling peptide* : SAP). Son nom dans l'*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI)* est l'oligopeptide 104. Les peptides synthétiques d'auto-assemblage font partie de la famille des bio-polymères de nouvelle génération offrant des perspectives d'application en ingénierie tissulaire telles la régénération amélaire pour P11-4. (12)

P11-4 a été développé et breveté par l'équipe du Dr Amalia Aggeli (Université de Leeds) en 2011. La technologie est aujourd'hui commercialisée par la société suisse Credentis® sous le nom commercial Curodont®. La technologie est déposée sous le nom Curolox Technology®. (13)

Plusieurs articles publiés par l'équipe du Dr Aggeli entre 1997 et 2003 illustrent les travaux d'analyse des possibilités offertes par ces nouveaux peptides auto-assemblés de synthèse notamment P11-4. (12, 14-16)

Plusieurs oligopeptides de la même famille ont été mis au point (ex : P11-3, P11-4, P11-5...). Le choix et l'agencement de la séquence d'acides aminés offrent à chaque fois de nouvelles propriétés (ex : contrôle de la forme par le pH ambiant...).

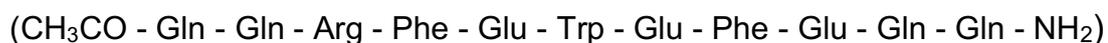
L'objectif de ce travail est d'étudier la littérature disponible sur les intérêts de l'oligopeptide P11-4 en odontologie. (16)

Nous présenterons tout d'abord l'oligopeptide P11-4 et son mécanisme d'action, ainsi que sa commercialisation. Puis les résultats de la revue de la littérature scientifique seront présentés et discutés.

# 1 Présentation de l'oligopeptide P11-4 et de son mécanisme d'action

## 1.1 Représentations chimiques de la molécule

L'oligopeptide P11-4 est un oligopeptide de synthèse de 11 acides aminés (ou amino-acides). Il se compose des 5 acides aminés naturels suivants : la glutamine, l'acide glutamique, la phénylalanine, le tryptophane et l'arginine ; la séquence d'enchaînement est la suivante :



Sa formule moléculaire brute est  $\text{C}_{72}\text{H}_{98}\text{N}_{20}\text{O}_{22}$ . (17)

La figure 1 représente la formule semi-développée de P11-4.

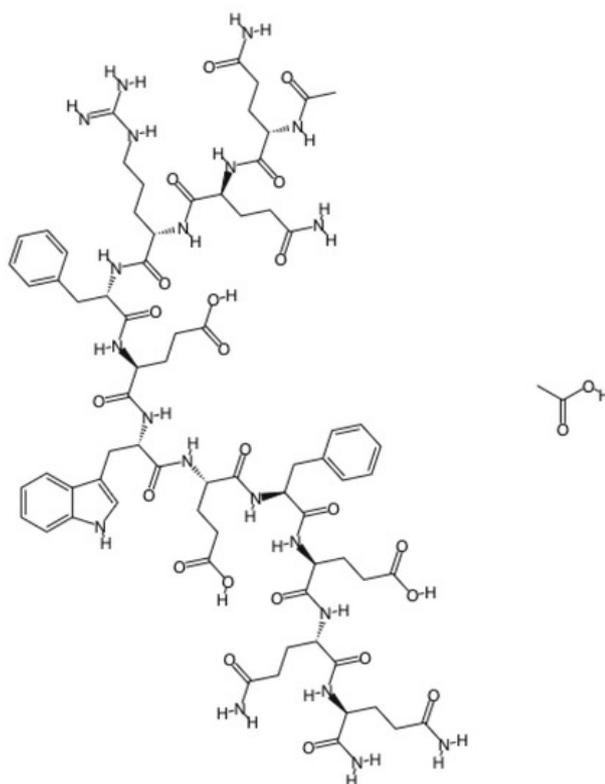


Figure 1 : Illustration de la formule semi-développée de P11-4 (18)

## 1.2 De l'amélogénèse à la nucléation de novo

### 1.2.1 Structure du cristal d'hydroxyapatite

L'émail est un tissu acellulaire et hyperminéralisé. Comme tout tissu minéralisé (os, cartilage...), l'émail se forme sur la base d'un échafaudage peptidique labile d'origine cellulaire (les améloblastes dans le cas de l'émail).

L'unité élémentaire de l'émail est le cristal d'hydroxyapatite de formule  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$  mais usuellement formulé  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  pour correspondre à la réalité chimique de la composition de la maille élémentaire cristalline. La stabilité moléculaire est permise par un noyau critique ionique qui occupe le centre du cristal. (19, 20)

La figure 2 représente le cristal d'hydroxyapatite sous sa forme chimique  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ .

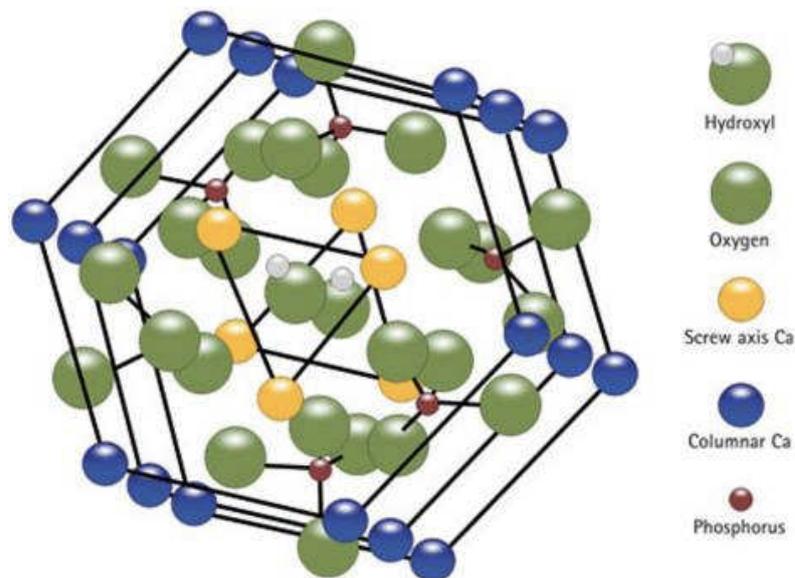


Figure 2 : Illustration de la structure de l'hydroxyapatite (19)

En réalité, il s'agit plutôt d'une hydroxyapatite dite substituée par des éléments hétéro-ioniques comme l'ion phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), et surtout l'ion fluorure ( $\text{F}^-$ ).

Ces substitutions lui confèrent une meilleure stabilité chimique face aux agressions acides. (19, 20)

## 1.2.2 La croissance cristalline au cours de l'amélogénèse

Trois grandes étapes sont décrites dans la croissance cristalline et illustrées par la figure 3.

La première étape, appelée nucléation, commence par une phase sécrétoire correspondant à la synthèse par les améloblastes des différentes protéines matricielles que sont les amélogénines (AMEL), les améloblastines (AMBN) et les énamélines (ENAM). L'AMEL est la protéine majoritaire (90% du total organique), AMBN et ENAM comptant chacune pour 5%.

Ces protéines matricielles vont servir de support à la formation cristalline. Ces protéines contrôlent l'apposition, la disposition, la morphologie ainsi que la croissance des cristaux d'hydroxyapatite.

Les peptides amélaire monomériques (AMEL hors nanosphères, AMBN et ENAM) lient les ions calcium (cations) à des motifs chargés négativement (ions phosphates, sulfates, carboxyles, hydroxyles). Ces domaines positifs (calcium) comme négatifs (phosphates) constituent des niches d'attraction pour d'autres cristaux d'hydroxyapatite autorisant l'édification tridimensionnelle de l'émail. (19, 20)

Contrairement aux autres protéines qui restent sous forme monomérique, une partie des AMEL peut s'assembler en nanosphères, chargées en ions calcium et phosphate. Ces nanosphères sont essentielles de par l'apport en ions constitutifs de l'hydroxyapatite qu'elles permettent. (20)

La formation cristalline est liée à des phénomènes thermodynamiques : si la concentration ionique est faible alors les ions ne se lient pas les uns aux autres, l'énergie nécessaire pour rester à l'état ionique étant plus faible (et donc plus propice) que celle requise pour la précipitation. Mais dès lors qu'il y a saturation ionique, l'équilibre énergétique s'inverse et la nucléation peut débuter. Ainsi l'apport en nanosphères chargées d'ions doit être suffisamment important sur les sites de nucléation. Plusieurs sites de nucléation sont à l'origine d'un seul cristal de composition ionique hétérogène.

La deuxième étape consiste en l'élongation des cristaux d'hydroxyapatite.

La disposition des protéines matricielles permet à cette étape la formation de longs et fins cordons de cristaux organisés de manière unidirectionnelle. Cette croissance en longueur est permise par l'alignement des nanosphères d'AMEL. La croissance

latérale est inhibée grâce aux protéines monomériques AMBN et ENAM agglomérées le long du cristal en formation. (20)

La troisième et dernière étape vise la maturation de l'émail par la croissance latérale cristalline. La protéolyse de la trame organique inter-cristalline (AMBN et ENAM) par les enzymes telles que les métalloprotéases 20 (MMP20) et les kallikréines 4 (KLK4) autorise la croissance minérale complète.

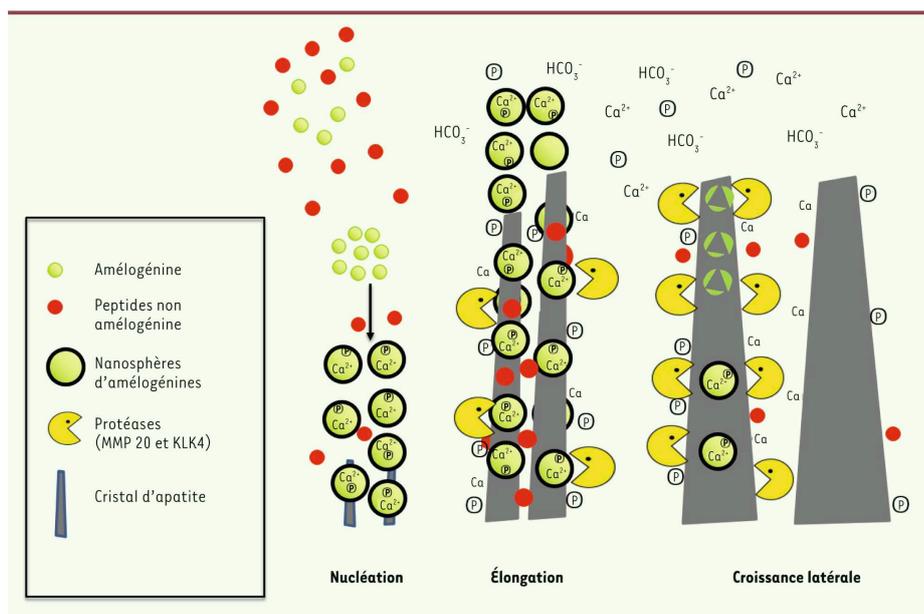


Figure 3 : Schéma illustrant la croissance cristalline pendant l'amélogenèse (20)

### 1.2.3 La formation *de novo* grâce au peptide P11-4

La recherche d'une formation *de novo* est une nécessité dans la conception d'un produit à visée régénérante amélaire car l'émail ne possède aucune capacité d'auto-régénération, du fait de la dégradation de sa MEC (matrice extra-cellulaire) et des protéines attenantes (AMEL, AMBN et ENAM) et de la disparition des améloblastes lors de l'éruption dentaire (par fusion avec l'épithélium oral).

L'utilisation de substituts synthétiques est donc impérative pour former *de novo* des cristaux d'hydroxyapatite. Cette formation *de novo* est dite de substitution du phénomène naturel initial. (8, 21)

L'oligopeptide P11-4 a été conçu de manière à reproduire la fonction des protéines de la MEC amélaire et ainsi permettre l'imitation de l'amélogénèse (biomimétisme). (21, 22)

La formation de novo des cristaux d'hydroxyapatite est ici décrite en 3 étapes successives.

### **1.2.3.1 Infiltration de la lésion**

La première étape est l'infiltration de la lésion amélaire (par exemple, une lésion carieuse précoce) par P11-4 sous forme monomérique.

La formulation du produit est optimisée pour conférer au produit une faible viscosité. Cela permet de garantir la capacité du monomère P11-4 à pénétrer au cœur des lésions situées le plus souvent en sub-surface. Ce phénomène serait impossible à obtenir si le produit était commercialisé sous sa forme polymérique. (21, 22)

Les monomères se lient directement sous forme de matrice au minéral dentaire et forment une couche (= *peptidic layer*) stable favorable à l'attraction ionique.

### **1.2.3.2 Auto-assemblage des monomères en polymères**

Les monomères de P11-4 s'assemblent au sein des fibres collagéniques (*in situ polymerisation*) situées dans la lésion, en un polymère.

Cet assemblage est qualifié « d'auto-assemblage » : aucune molécule adjuvante n'est requise pour la polymérisation, tout comme pour les peptides naturels. (16)

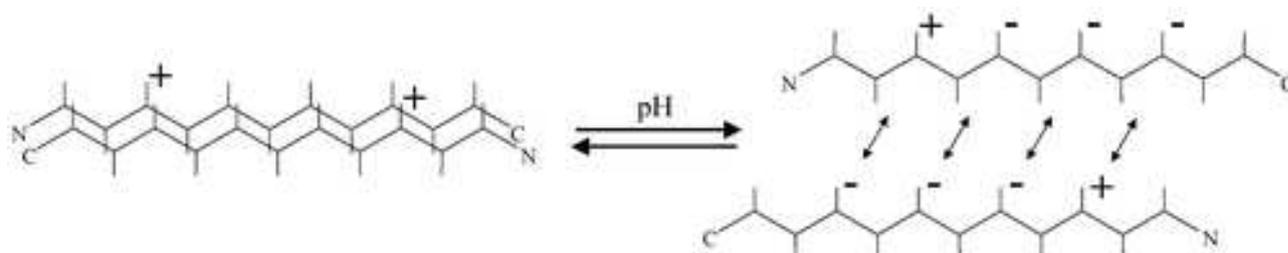
Cet auto-assemblage est permis en présence de conditions favorables (réunies par exemple en présence de lésions carieuses) : un pH inférieur à 7,4 et la présence dans le milieu constitutif (en l'occurrence la salive) d'ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_3^{4-}$ ).

Le pH a une importance cruciale pour le passage de la forme monomérique (dite alpha) à l'état polymérique (dit en feuillets beta) : le peptide P11-4 a été conçu pour être monomérique à pH élevé et polymérique à pH faible.

Le polymère formé est de type solide-mou tel un hydrogel (le terme de gel nématique est aussi retrouvé dans la littérature). (16)

Le passage d'une forme à l'autre est réversible, contrôlé par l'environnement et rapide, de l'ordre de la seconde. (16)

La figure 4 démontre la polarité majoritairement anionique de P11-4 permettant sous l'effet d'un pH acide le passage de la forme monomérique à la forme polymérique.



*Figure 4 : Représentation topologique de l'assemblage de monomères alpha en un feuillet beta polymérique (16)*

L'assemblage des monomères est également dit hiérarchique : les monomères s'assemblent entre eux en respectant un ordre précis d'échelles (Figure 5) :

- assemblage unidimensionnel formant des nanobandes micrométriques en feuillets beta
- assemblage des nanobandes entre elles par paires formant des rubans
- assemblage de 4 rubans torsadés composant 1 fibrille
- assemblage des fibrilles entrelacées en fibres. (21)

Les nanobandes et rubans sont formés en quelques secondes ; les fibrilles et fibres dans les 24 heures suivantes. La finalité étant la formation d'un grand nombre de fibres, l'arrivée à maturité de l'application du produit est estimée à 24 heures. (8)

La résultante est la génération d'un échafaudage bioactif et biomimétique capable d'imiter l'amélogenèse de manière optimale en induisant un dépôt minéral in situ. (21, 22)

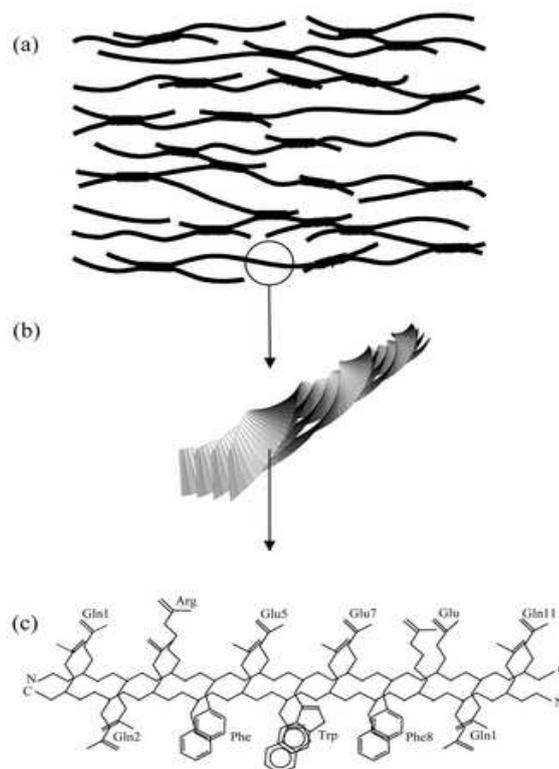


Figure 5 : Représentation schématique du réseau fibrillaire auto-assemblé P11-4 à différentes échelles (de bas en haut : rubans, fibrilles, fibres) (21)

L'une des exigences essentielles est que les peptides aient une propension à former des structures croisées afin d'occuper tout l'espace lésionnel. La chiralité<sup>1</sup> a un impact majeur sur le comportement d'auto-assemblage.

La concentration de monomères P11-4 sur le site est un paramètre clé : plus la concentration est élevée, plus le taux de polymères finis (=fibres) sera élevé.

Les nanobandes et rubans sont relativement flexibles et s'emmêlent à de faibles concentrations. Les fibrilles et fibres sont quant à elles semi-rigides et demandent une concentration plus élevée pour former le gel nématique final. (16)

La figure 6 témoigne de l'exigence croissante en peptides P11-4 afin d'obtenir le réseau fibrillaire final. La formulation du produit a été pensée de telle sorte à saturer la lésion amélaire et obtenir un taux très élevé de fibres finales.

<sup>1</sup> Propriété chimique des molécules non superposables à leur image dans un miroir

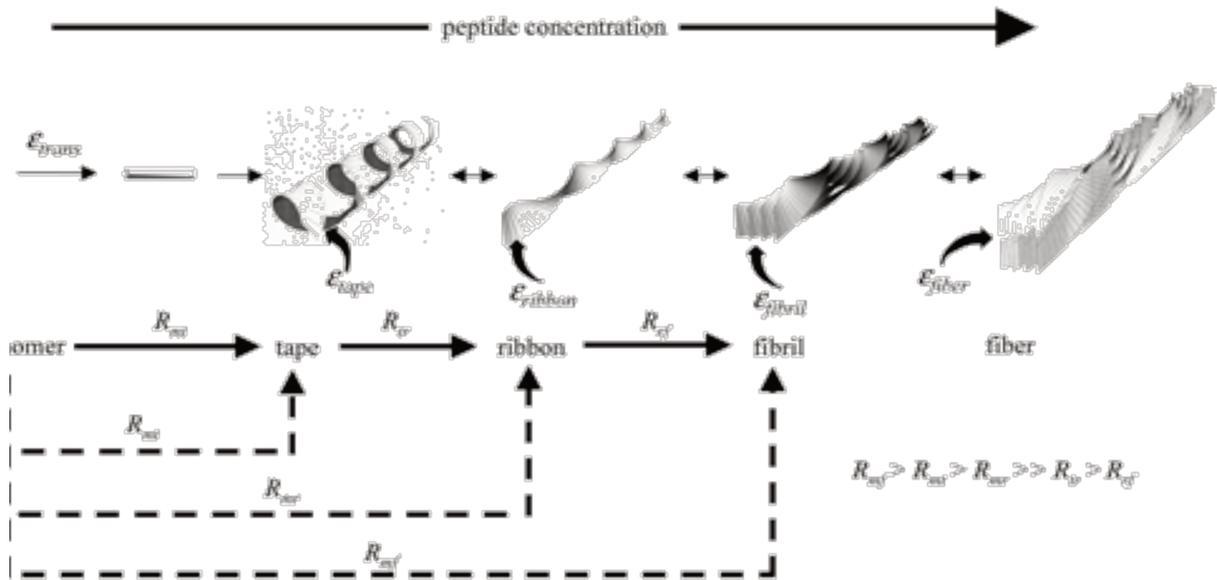


Figure 6 : Configuration d'équilibre obtenue par auto-assemblage hiérarchique de peptides en fonction de la concentration (16)

### 1.2.3.3 Nucléation et formation de novo de cristaux d'hydroxyapatite

La nucléation minérale *de novo* est la principale étape de biominéralisation artificielle dans la conception des biomatériaux à visée régénérative. (22)

La structure tridimensionnelle de P11-4 contient majoritairement des domaines de charge négative et la molécule est dite anionique. La polarité du peptide a une importance capitale. En effet son rôle est de pouvoir capter puis assembler des cations tels les ions calcium  $\text{Ca}^{2+}$  ou des anions tels les ions phosphates  $\text{PO}_4^{3-}$ . (22)

Un acide aminé chargé négativement comme l'acide glutamique (Glu) peut servir de site de nucléation pour les ions calcium  $\text{Ca}^{2+}$  tandis qu'un acide aminé chargé positivement tel que l'arginine (Arg) attire les ions phosphate  $\text{PO}_4^{3-}$ .

L'acide glutamique et l'arginine composant les chaînes latérales de P11-4 interagissent également avec la surface de l'émail à réparer. (23)

P11-4 comporte 4 sites de nucléation sur les chaînes latérales composés majoritairement d'acide glutamique. Ces sites sont distants d'environ 9,4 Å (atomes) ce qui correspond à l'espacement des ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans le réseau cristallin d'hydroxyapatite naturel. (22, 24) Ce positionnement adéquat des sites de liaison des ions  $\text{Ca}^{2+}$  sur le P11-4, permet de réduire l'énergie nécessaire à l'activation de la nucléation et de faciliter la synthèse *de novo*. (8)

Les sites nucléateurs de P11-4 ont pour but le rassemblement d'ions minéraux constitutifs de l'hydroxyapatite dans les fluides environnants (salive, sang...).

Cette structure très ordonnée permet la protection du cœur constitutif de l'hydroxyapatite appelé noyau ionique critique. (22)

Le contrôle de l'apposition et de l'assemblage de cristaux d'hydroxyapatite entre eux est important et sous la dépendance de ces noyaux ioniques critiques. (22)

Ainsi le rôle de P11-4 est de lier les ions constitutifs l'hydroxyapatite et de stabiliser les noyaux critiques afin de faciliter le phénomène de nucléation (l'augmentation de la stabilité est corrélée avec une diminution de l'énergie d'activation minimale). (22)

La figure 7 illustre les étapes successives de la nucléation que sont : l'attraction d'ions libres grâce au squelette peptidique, puis leur agglomération en un seul cristal d'hydroxyapatite et enfin la croissance cristalline sous l'effet de liaisons engendrées par la polarité ionique.

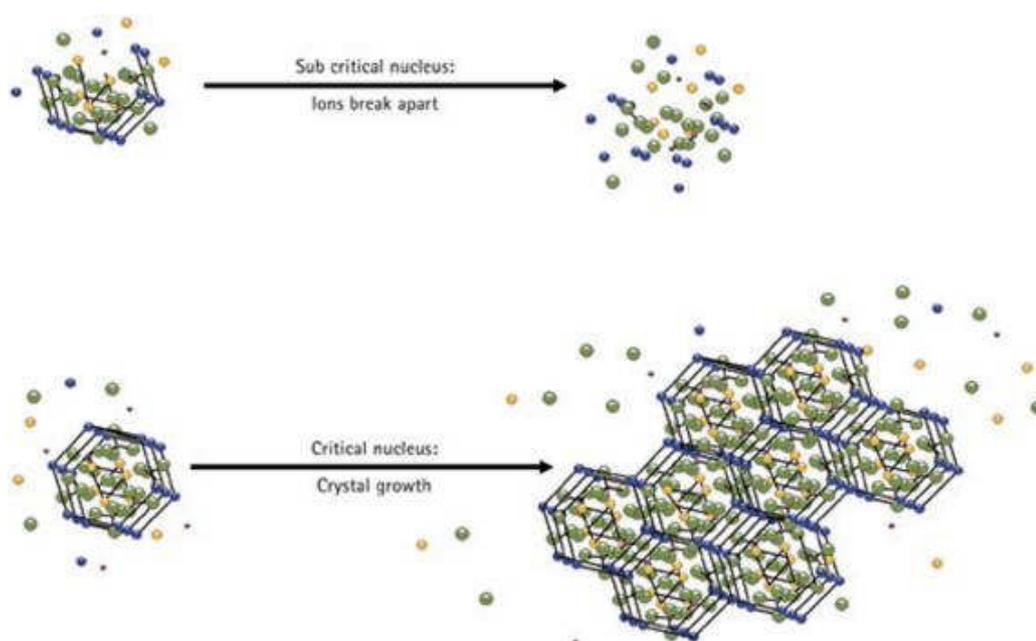


Figure 7 : Diagramme de la nucléation et croissance cristalline (22)

La régénération liée à l'attraction salivaire est possible uniquement avec l'émail lésé jusqu'à la jonction amélo-dentinaire (voire jusqu'au premier tiers dentinaire selon certains auteurs).

La restauration par P11-4 est à la fois microscopique et macroscopique. (21, 22)

Les figures 8 et 9 schématisent la nucléation de novo.

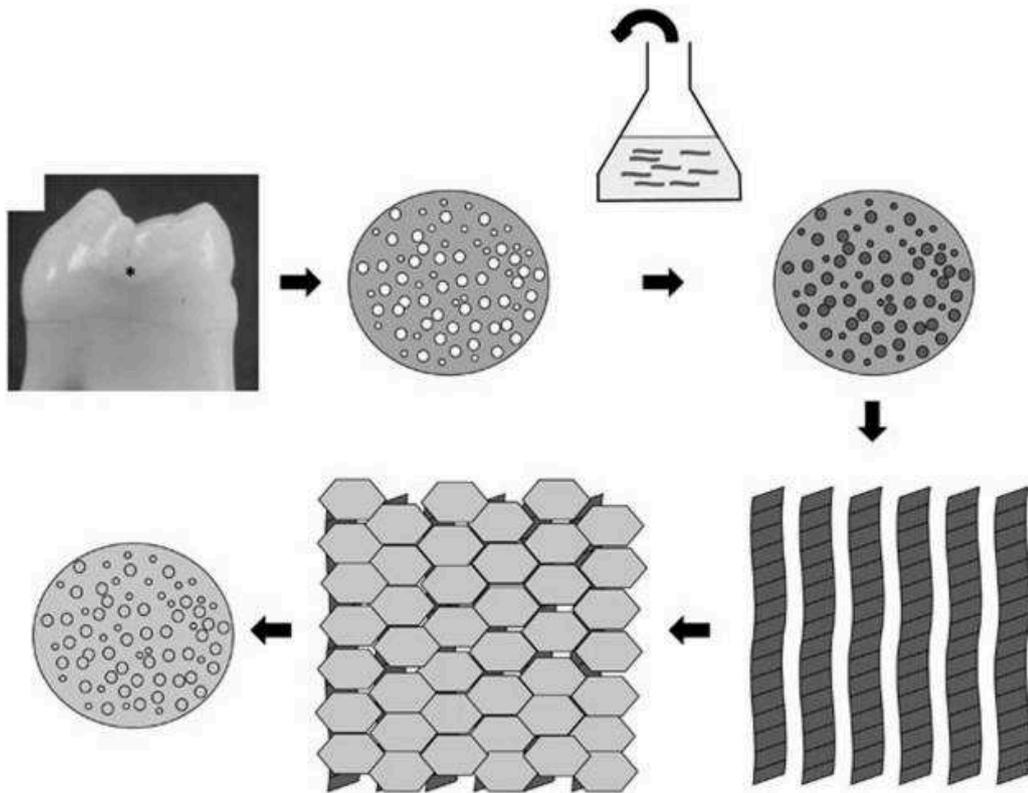


Figure 8 : Schéma illustrant les étapes de réparation d'une lésion carieuse débutante par P11-4 (22)

Les porosités lacunaires observables en surface de la lésion carieuse permettent la diffusion du peptide monomérique jusqu'au cœur de la lésion. S'ensuit l'assemblage polymérique organique servant de squelette à l'édification cristalline et le retour à une densité proche de l'émail d'origine.

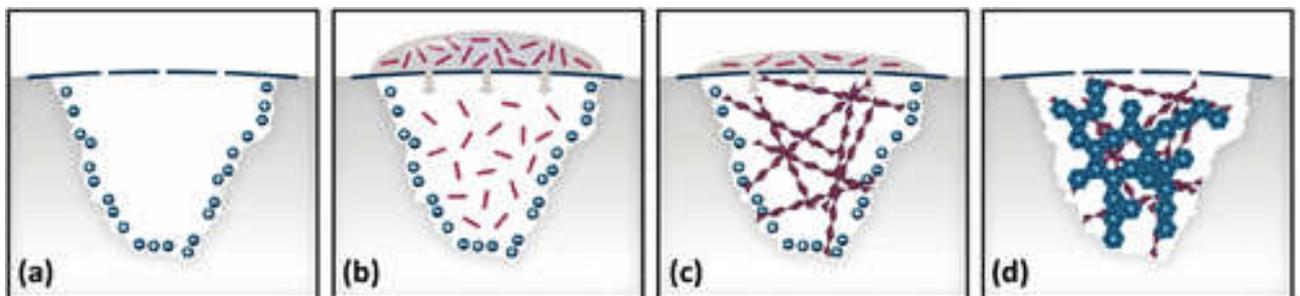


Figure 9 : Représentation schématique de la régénération de l'émail déminéralisé par l'application de P11-4 (8)

- (a) Lésion carieuse initiale : la lésion carieuse de sub-surface est délimitée d'une part par une ligne bleue discontinue représentant la couche amélaire de surface déminéralisée et ses porosités créant des communications entre le corps de la lésion et la cavité orale et d'autre part des points bleus schématisant les charges négatives et positives des ions libres situés à l'intérieur de la lésion.
- (b) Une goutte de peptide d'auto-assemblage sous forme monomérique P11-4 est appliquée sur la surface de la lésion et diffuse en sub-surface à travers les pores.
- (c) Sur la base de la force ionique plus élevée et du pH acide de la lésion carieuse (conditions *sine qua non* à la régénération), P11-4 s'assemble au sein de la lésion carieuse formant un échafaudage peptidique, tridimensionnel et hiérarchique.
- (d) Des cristaux d'hydroxyapatite *de novo* (hexagones bleus) se forment autour de l'échafaudage peptidique auto-assemblant grâce au recrutement des ions libres environnants.

Les images de microscopie confocale (figure 10) confirment le retour à un émail composé d'hydroxyapatite de structure et de dureté comparables à l'émail sain. (24)

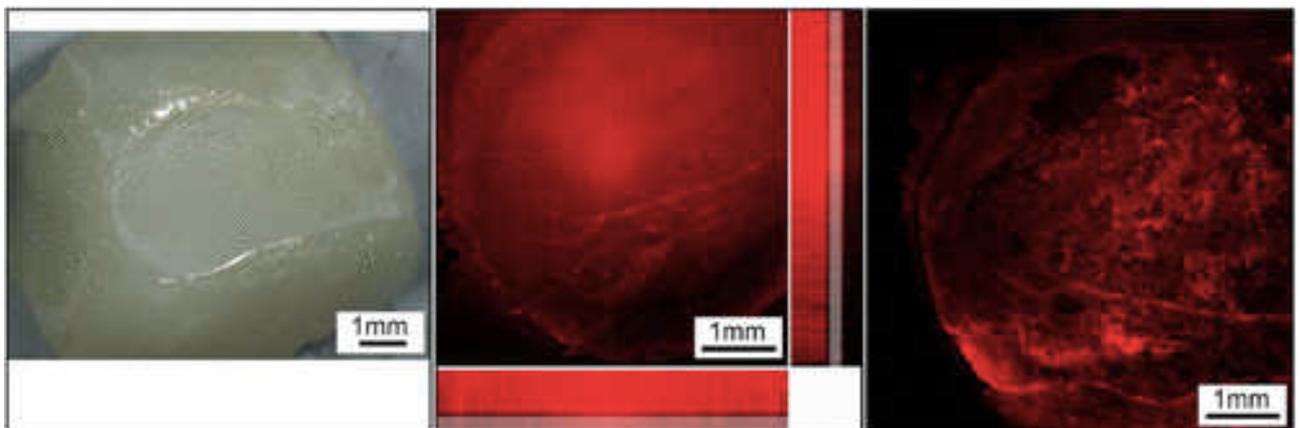


Figure 10 : caractérisation de P11-4 au sein d'une lésion carieuse artificielle (24)

(Gauche) : Mise en évidence d'une lésion carieuse débutante (« white spot ») en microscopie optique

(Milieu et droite) : Images de microscopie confocale. L'intensité de fluorescence de P11-4 est fonction de la profondeur de la lésion et prend en compte le degré de déminéralisation : plus la couleur apparaît rouge, plus l'émail est déminéralisé. À l'inverse, plus la couleur apparaît sombre, plus l'émail est minéralisé. Au milieu, image observée directement après application du monomère P11-4 et à droite, image observée après formation des fibres P11-4.

Les techniques de microscopie confocale et de spectroscopie de masse montrent que 35% des peptides de P11-4 appliqués initialement persistent sur le long terme. Ce chiffre est à mettre en parallèle avec la fin de l'amélogenèse où les protéines matricielles dégénèrent (tout comme les peptides P11-4) après avoir terminé leur rôle de création de cristaux d'hydroxyapatite.

De plus, la densité moyenne de l'émail produit de novo est égale à 90% de la densité amélaire d'origine.

## 2 Commercialisation et protocole d'application

### 2.1 Les formules commercialisées et leurs indications

La commercialisation du peptide P11-4 est assurée par l'entreprise suisse Credentis, sous la licence Curolox Technology<sup>®.2</sup>

La technologie est commercialisée en Suisse et en Union européenne sous trois formulations : Curodont Repair<sup>®</sup> (anciennement Regenamel<sup>®</sup>), Curodont Protect<sup>®</sup> et Curodont D'Senz<sup>®</sup>.

La gamme Curodont<sup>®</sup> est commercialisée sous une forme galénique à 2 usages :

- gels (Curodont Protect<sup>®</sup> et D'Senz<sup>®</sup>) pour un usage au domicile
- gels (Curodont Repair<sup>®</sup>, Protect<sup>®</sup> et D'Senz<sup>®</sup>) réservés à un usage professionnel au fauteuil.

Seuls les gels à usage professionnel sont présentés par la suite.

#### 2.1.1 Curodont Repair<sup>®</sup>

L'indication principale du Curodont Repair<sup>®</sup> est le traitement non invasif des lésions carieuses amélares par régénération guidée en profondeur du tissu amélaire<sup>3</sup>.

Les lésions carieuses peuvent être proximales, occlusales, cervicales et concerner aussi bien les dents temporaires que permanentes.

Cette formule est la plus concentrée en P11-4 parmi les trois produits de la gamme Curodont<sup>®</sup> et ne contient que ce principe actif.

Une boîte est constituée de 10 doses à usage unique accompagnées des applicateurs dédiés. Une dose permet de traiter une lésion carieuse.

A titre indicatif, le tarif présenté en 2022 sur le site officiel Curodont<sup>®</sup> est de 250 € pour les 10 doses soit 25 € par application.

---

<sup>2</sup> Credentis. Persistence of Product Innovation [Internet]. Windisch (Suisse) : Credentis ag; 2022. Disponible sur : <https://www.credentis.com/>

<sup>3</sup> Curodont Repair. Guided Enamel Regeneration [Internet]. Windisch (Suisse) : Credentis ag; 2022. Disponible sur : <https://www.curodont-professional.com/en/curodont-repair/>



Figure 11 : Conditionnement de Curodont Repair® et son applicateur dédié <sup>3</sup>

### 2.1.2 Curodont Protect®

L'indication principale de Curodont Protect® est la prévention et la reminéralisation des lésions érosives dues aux attaques acides exogènes et endogènes<sup>4</sup>.

La formule est composée de peptides P11-4 (dans une moindre mesure que Curodont Repair®), de phosphate de calcium et de 900 ppm de fluor.

Une boîte contient 10 tubes de gel de 3 ml.

A titre indicatif, le tarif présenté en 2022 sur le site officiel de Curodont® est de 135 € pour les 10 tubes soit 13,5€ par tube.

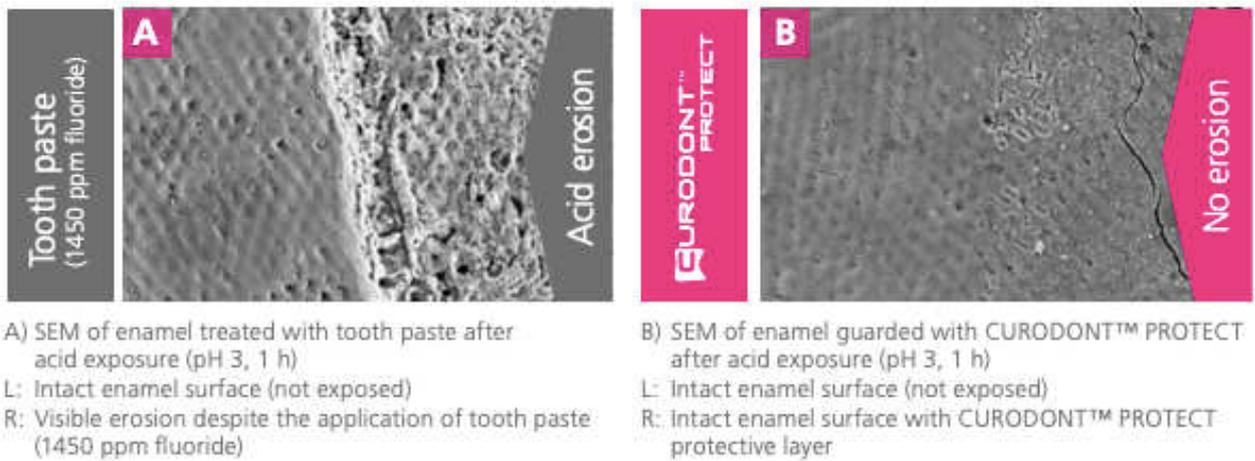


Figure 12 : Conditionnement de Curodont Protect® à visée professionnelle <sup>4</sup>

La figure 13 compare l'état de surface de l'émail, observée au microscope électronique à balayage (MEB), après exposition acide (pH 3,1) selon qu'il ait été pré-traité avec un dentifrice fluoré (A) ou avec Curodont Protect® (B).

---

<sup>4</sup> Curodont Protect. Protection and Prophylaxis [Internet]. Windisch (Suisse) : Credentis ag; 2022. Disponible sur : <https://www.curodont-professional.com/en/curodont-protect/>



*Figure 13 : Coupes d'émail observées au MEB après exposition acide provoquée (source : Credentis)*

### 2.1.3 Curodont D'Senz®

Curodont D'Senz® est indiqué dans le traitement de l'hypersensibilité dentinaire<sup>5</sup>.

Une boîte contient 10 tubes de 3 ml.

La formule est composée de peptides P11-4 (dans une moindre mesure que Curodont Repair®), de phosphate de calcium et de 900 ppm de fluor. Il se différencie de Curodont Protect® par la formulation et notamment les excipients.

A titre indicatif, le tarif présenté en 2022 sur le site officiel Curodont® est de 135 € pour les 10 tubes soit 13,5€ par tube.



*Figure 14 : Conditionnement de Curodont D'Senz® à visée professionnelle<sup>5</sup>*

La figure 15 compare deux échantillons d'émail observés au MEB illustrant l'oblitération des tubulis dentinaires observée après une seule application de Curodont D'Senz®.

<sup>5</sup> Curodont D'Senz. High-tech for sensitive tooth [Internet]. Windisch (Suisse) : Credentis ag; 2022. Disponible sur : <https://www.curodont-professional.com/en/curodont-dsenz/>



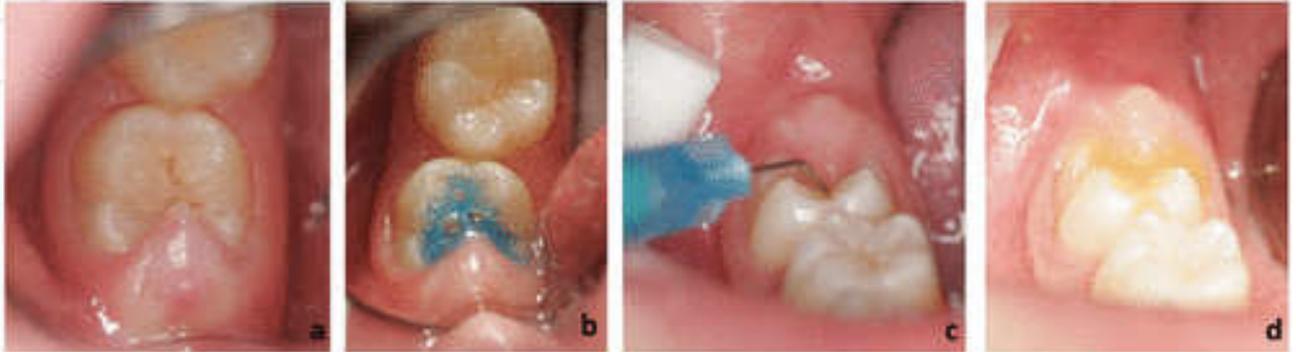
*Figure 15 : Coupes d'émail observées au MEB après ouverture des tubulis dentinaires et application de Curodont D'Senz® (25) (source : Credentis)*

Une étude conduite en 2014, par Credentis en collaboration avec le Prophyaxe Zentrum Zurich auprès de 70 patients souffrant d'hypersensibilité dentinaire a montré une différence significative dans la réduction de la douleur : 81 % des sujets du groupe (n=35) traité par Curodont D'Senz® contre 50% des sujets du groupe (n=35) traité par un dentifrice spécialisé. (25)

## 2.2 Protocoles d'application

### 2.2.1 Curodont Repair®

Les quatre photographies de la figure 16 illustrent le protocole d'application de Curodont Repair®. La pose de peptide P11-4 sur la 47 en éruption se justifiant par la présence de sillons anfractueux et d'une lésion carieuse précoce ICDAS 2b. (8)



*Figure 16 : Protocole d'application de P11-4 sur une lésion carieuse initiale active sur une molaire inférieure permanente en éruption (8)*

La photographie (a) représente la vue occlusale en pré-traitement

1 : Nettoyage professionnel de la surface à traiter

2 : Nettoyage à l'hypochlorite de sodium à 2-3% pendant 20 secondes de la surface afin d'éliminer les débris organiques

3 : Mordançage avec un gel d'acide phosphorique à 35% pendant 20 secondes afin d'ouvrir les pores de la lésion en surface (b)

4 : Rinçage abondant 10 secondes, séchage doux sans dessécher la surface amélaire

5 : Application de P11-4 à l'aide de son applicateur dédié (c) (Figure 17)

6 : Attendre 3 à 5 min pour que le peptide puisse diffuser en sub-surface et former une matrice (d)

(7) : Possibilité d'appliquer un vernis fluoré en combinaison

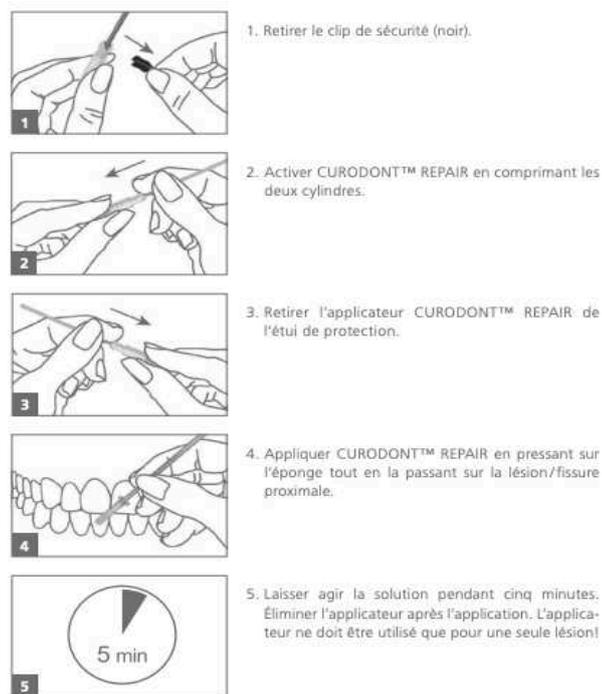
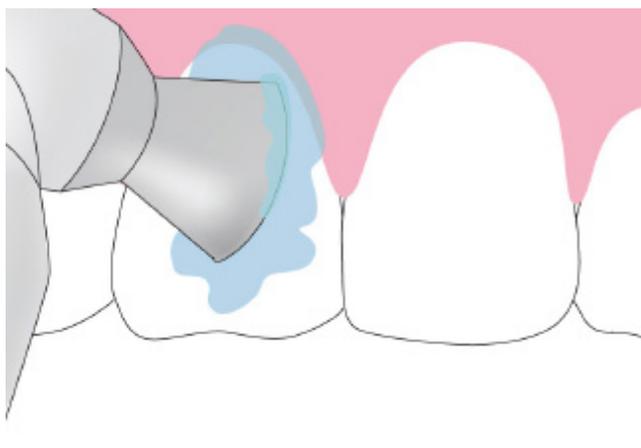


Figure 17 : méthode d'utilisation de Curodont Repair® avec son applicateur dédié

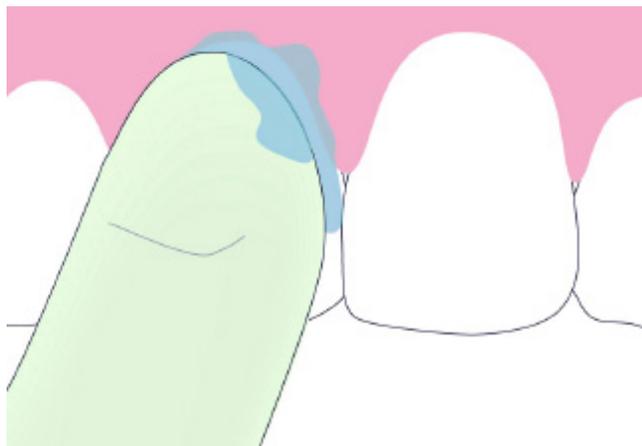
## 2.2.2 Curodont Protect® et Curodont D'Senz®

1 : Nettoyage prophylactique des surfaces (ou brossage des dents à domicile)<sup>6</sup>



<sup>6</sup> Curodont Protect. Protection and Prophylaxis [Internet]. Windisch (Suisse) : Credentis ag; 2022. Disponible sur : <https://www.curodont-professional.com/en/curodont-protect/>

2 : Application sur les surfaces dentaires concernées à l'aide d'une brosse à polir (ou avec un doigt propre si application au domicile)<sup>7</sup>



3 : Attendre 1 à 2 minutes, enlever les excès



Il est possible de boire et manger directement après l'application du produit avec les 3 formulations.

L'application est recommandée à visée préventive ou en curatif dès l'apparition de signes d'érosion ou de sensibilités.

La fréquence recommandée étant d'une à deux fois par jour pour Curodont D'Senz<sup>®</sup> et d'une à deux fois par semaine pour Curodont Protect<sup>®</sup> jusqu'à obtention des objectifs établis. Ainsi contrairement à Curodont Repair<sup>®</sup>, l'application n'est pas uniquement professionnelle mais peut être complétée au domicile. L'accès au produit destiné au patient se fait via le site officiel Curodont<sup>®8</sup>

---

<sup>7</sup> Curodont Protect. Protection and Prophylaxis [Internet]. Windisch (Suisse) : Credentis ag; 2022. Disponible sur : <https://www.curodont-professional.com/en/curodont-protect/>

<sup>8</sup> Curodont Protect. Protection and Prophylaxis [Internet]. Windisch (Suisse) : Credentis ag; 2022. Disponible sur : <https://www.curodont-professional.com/en/curodont-protect/>

### 3 Étude de la littérature

#### 3.1 Méthode

Une étude de portée (*scoping review*) a été conduite afin d'étudier les effets de l'oligopeptide P11-4 sur la santé bucco-dentaire.

La base de données PubMed a été interrogée à partir des mots-clés « P11-4 », « oligopeptide P11-4 », « self-assembling peptide P11-4 », « peptide P11-4 », « Curodont ».

Pour être retenues dans l'étude, les publications devaient répondre aux critères suivants :

- Avoir été publiée entre janvier 2011 (date de brevet) et décembre 2022 ;
- Être écrite en langue anglaise ou française ;
- Correspondre à un article original (étude *in vivo* ou *in vitro*) ;
- Être accessible (texte intégral) via les abonnements de l'Université de Lille ou le prêt entre bibliothèques.

Les publications proposées ont été triées de manière automatique avec les filtres proposés par PubMed (année de publication, langue) puis manuellement pour les autres critères.

Parmi les 106 publications identifiées à partir des mots clés, 35 ont été retenues pour l'étude de portée (Figure 18).

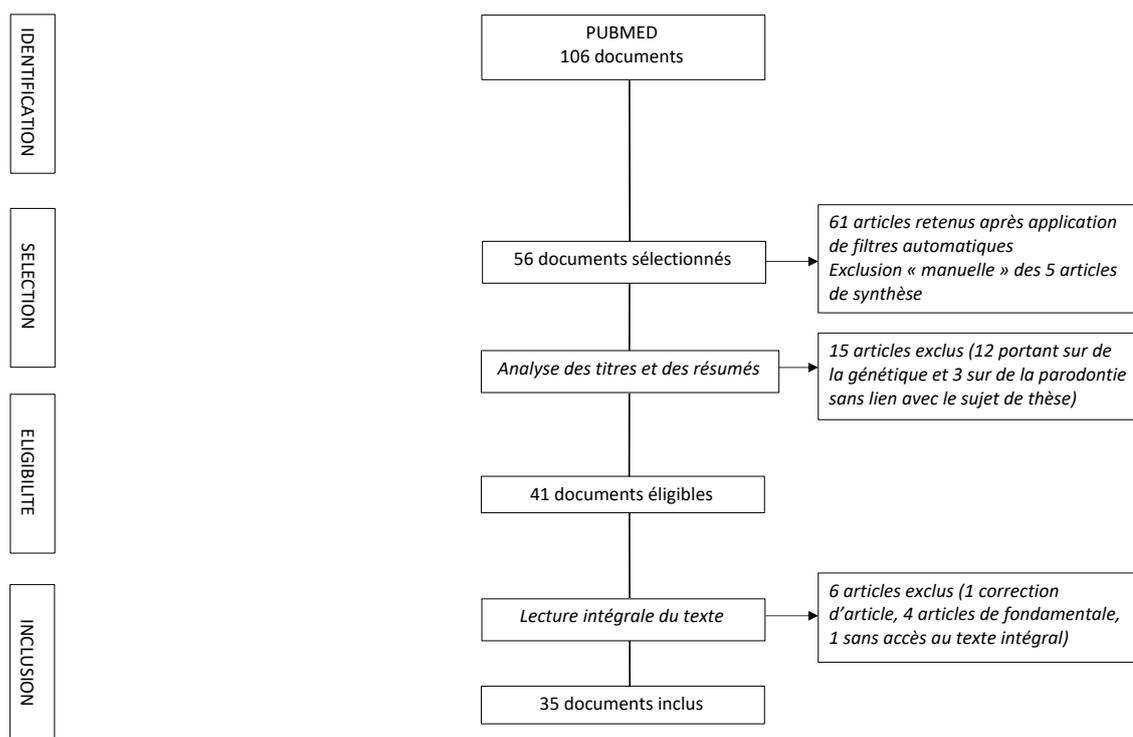


Figure 18 : Diagramme de flux d'une scoping review suivant le modèle PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) et nommé PRISMA-ScR, créé en 2018 par une équipe d'experts menée par Tricco (26).

### 3.2 Résultats

Le tableau 1 classe les publications incluses selon le modèle d'étude qu'elle rapporte (étude *in vitro* ou étude *in vivo*) et le domaine d'intérêt

**Tableau 1 : Synthèse des caractéristiques des publications incluses**

Domaine d'intérêt	Etude <i>in vitro</i>	Etude <i>in vivo</i>	Total
Maladie carieuse	13	7	20
Hypersensibilité dentaire	1	1	2
Érosion dentaire	3		3
Autres intérêts cliniques	10		10
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>8</b>	<b>35</b>

Les tableaux 2 et 3 synthétisent les éléments méthodologiques et les principaux résultats des publications incluses.

**Tableau 2 : Synthèse des articles originaux in vitro**

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
Tripathi et al. (27)  2021  Inde  <b>Maladie carieuse</b>	Evaluer l'efficacité reminéralisante de 4 agents : phosphosilicate de calcium et de sodium (NovaMin®), ACP-CPP (ToothMousse®), fluorure diamine d'argent SDF (FAgamin®), P11-4 (Curodont Repair®) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles	60 échantillons amélaire issus de prémolaires extraites pour raison orthodontique, et présentant une surface de 1 mm <sup>2</sup> déminéralisée artificiellement Répartition au hasard en 4 groupes (n=15) : G1 = P11-4* G2 = SDF* G3 = ACP-CPP* G4 = phosphosilicate calcium et sodium* *Application 2 fois par jour pendant 3 minutes de l'agent reminéralisant suivi d'une incubation dans la salive artificielle pendant 21 jours.  Analyse de la teneur en minéraux (en % de poids) au MEB associé à la micro-analyse par énergie dispersive de rayons X (MEB-EDX) avant application, à J7, à J14 et J21.	Augmentation significative de la teneur en minéraux au cours du temps dans chaque groupe (pour P11-4 valeur de 1,73 à J0 => 1,90 à J21 avec p = 0,014)  A J21, teneur en minéraux significativement supérieure pour P11-4 par rapport aux 3 autres groupes (p<0,05).  Teneur maximale en minéraux observée avec P11-4 à J21 avec pour valeur dans G1=1,90 / G2=1,73 / G3=1,74 / G4=1,70
Ustun et al. (28)  2019  Turquie  <b>Maladie carieuse</b>	Evaluer l'efficacité reminéralisante de 3 agents : P11-4 (Curodont Repair®), ACP-CPP (MI Varnish®) et fluorures de sodium NaF (Duraphat®) sur	32 échantillons amélaire issus de troisièmes molaires mandibulaires saines.  Création d'une lésion carieuse artificielle de 9mm <sup>2</sup> par immersion dans une solution déminéralisante pendant 72 heures.  Répartition au hasard en 4 groupes (n=8) par application 'unique d'un seul agent à J0 :	Comparaison intragroupe des valeurs de fluorescence : -Diminution linéaire et significative des valeurs de fluorescence pour G1, G2 et G3 au cours des 30 jours. Différence significative entre la lecture avant et après application (pour G1 la valeur de fluorescence est de 11,0 à J0 et de 4,1 à J30 avec p<0,001)

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
	des lésions carieuses initiales actives artificielles	<p>G1= P11-4 G2 = ACP-CPP G3 = NaF G4 = pas de traitement (témoin)</p> <p>Conservation dans de la salive artificielle pendant 30 jours.</p> <p>Analyse de la densité minérale par fluorescence laser avec Diagnodent® (pas de lésion carieuse si valeur entre 0 et 7 et lésion si valeur entre 8 et 24) avant déminéralisation, à J1, J7, J30 et des caractéristiques de la lésion (profondeur en mm, surface en mm<sup>2</sup>, volume en mm<sup>3</sup>) par microtomodensitométrie (μCT) avec SkyScan® à J30</p>	<p>Comparaison intergroupe des valeurs de fluorescence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Différence significative des scores des 3 groupes par rapport au témoin (p&lt;0,01)</li> <li>-Différence significative à toutes les périodes entre P11-4 et NaF en faveur de P11-4</li> <li>-Pas de différence significative entre P11-4 et ACP-CPP pour toutes les périodes (p&gt;0,05) malgré des valeurs plus élevées en faveur de P11-4</li> </ul> <p>Analyse μCT :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pour les 3 groupes, toutes les caractéristiques μCT sont significativement améliorées à J30 par rapport aux valeurs de référence (p&lt;0,001)</li> <li>-Même différence significative de toutes les caractéristiques entre P11-4 et NaF (p=0,006) et pas de différence significative entre P11-4 et ACP-CPP (p&gt;0,05).</li> </ul>
Lena Sezici et al. (29) 2021 Turquie <b>Maladie carieuse</b>	Evaluer l'efficacité reminéralisante de 5 agents : protéines de matrice amélaire (Emdogain®), P11-4 (Curodont Repair®), fluorures de sodium NaF (Duraphat®),	<p>60 échantillons amélaire issus d'incisives bovines avec création artificielle de lésion initiale active par immersion dans une solution déminéralisante pendant 10 jours.</p> <p>Répartition au hasard en 6 groupes (n=10) avec application unique d'un seul agent reminéralisant selon les instructions du fabricant : G1=Emdogain®, G2=P11-4, G3=Duraphat®, G4=Clinpro XT®, G5=Enamel Pro Varnish®, G6=pas de traitement (témoin)</p>	<p>-La perte de fluorescence (ΔF) a diminué de manière significative tout au long des 21 jours pour tous les groupes sauf pour Enamel Pro Varnish® et Duraphat®. Le changement le plus élevé obtenu entre J7 et J14 a été dans le groupe de P11-4. Après J14, Clinpro XT® a le potentiel le plus élevé pour réduire ΔF.</p> <p>-La surface de lésion est nettement diminuée pour les groupes P11-4 et Clinpro XT® (p&lt;0,001). L'application de P11-4 induit un changement</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
	phosphate tricalcique TCP+fluorures (Clinpro XT®), ACP+NaF (Enamel Pro Varnish®) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles	<p>Conservation dans de la salive artificielle pendant 21 jours.</p> <p>Utilisation de QLF-D Biluminator® produisant de la fluorescence quantitative induite par la lumière (QLF) pour mesurer 3 paramètres :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-la perte de fluorescence par rapport à l'émail sain (<math>\Delta F</math> en %)</li> <li>-la surface de lésion (en mm<sup>2</sup>)</li> <li>-le volume de la lésion (<math>\Delta Q</math> en mm<sup>2</sup> x %).</li> </ul> <p>Mesures avant application, à J7, J14 et J21.</p>	<p>significatif de la surface lésionnelle même après J14 (<math>p &lt; 0,001</math>). Le changement le plus élevé obtenu entre J7 et J14 a été dans le groupe de P11-4. Après J14, Clinpro XT® a le potentiel le plus élevé pour réduire la surface de lésion.</p> <p>-La réduction de <math>\Delta Q</math> s'est avérée significative dans le groupe P11-4 (<math>p &lt; 0,001</math>) et Clinpro XT® (<math>p = 0,007</math>) avec les mêmes avantages en faveur de P11-4 entre J7 et J14 et les mêmes avantages en faveur de Clinpro XT® entre J14 et J21.</p>
Sindhura et al. (30)  2018  Inde  Maladie carieuse	Evaluer l'efficacité reminéralisante de 2 agents : P11-4 et ACP-CPP sur des lésions carieuses initiales actives artificielles	<p>24 échantillons d'émail issus de prémolaires saines extraites pour raison orthodontique, avec création de lésion carieuse initiale active artificielle de 16 mm<sup>2</sup> par immersion dans une solution déminéralisante pendant 4 jours.</p> <p>Répartition au hasard en 2 groupes (n=12) : P11-4 versus ACP-CPP avec application unique d'un seul agent reminéralisant selon les instructions du fabricant.</p> <p>Conservation dans de la salive artificielle pendant 3 mois.</p> <p>Mesure de la concentration (en %) de calcium et de phosphate à l'aide du MEB associé à la micro-analyse par énergie dispersive de rayons X (MEB-EDX) et conversion en un ratio calcium/phosphate Ca/P</p>	<p>-Dans le groupe P11-4, augmentation significative du ratio Ca/P tout au long des 3 mois d'étude (1,71 à J0 =&gt; 1,95 à J90)</p> <p>-Dans le groupe ACP-CPP, augmentation significative à J7 (1,71 à J0 =&gt; 2,04 à J7) et ensuite diminution jusque J90 (1,87) mais reste tout de même significative.</p> <p>-En comparaison inter groupe, le ratio est significativement plus élevé à J7 et J30 en faveur de ACP-CPP (<math>p = 0,000</math>) mais devient significativement plus élevé en faveur de P11-4 à J90 (<math>p = 0,027</math>)</p> <p>-L'évaluation visuelle au MEB de l'application de P11-4 montre un dépôt uniforme et régulier d'ions Ca et P à J30 et J90 avec diminution des porosités. L'application d'ACP-CPP est quant à elle visible aux mêmes périodes mais irrégulière non uniforme</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		Evaluation après déminéralisation, et après 1 semaine, 1 mois et 3 mois	
Kucukyilmaz et al. (31) 2017 Turquie <b>Maladie carieuse</b>	Evaluer l'efficacité reminéralisante de 4 agents : fluorure de phosphate acidulé APF (Sultan Topex APF®), P11-4 (Curodont Repair®), hexafluorosilicate d'ammonium SiF (Sigma Aldrich®) et SiF+chlorure de cétylepyridinium SiF+CPC (Sigma Aldrich®) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles	75 échantillons d'émail issus de molaires mandibulaires saines extraites, avec création de lésion carieuse artificielle d'un diamètre de 2,5 mm par immersion dans une solution déminéralisante pendant 7 jours.  Répartition au hasard en 5 groupes (n=15) avec application unique d'un seul agent reminéralisant selon les instructions du fabricant : G1=témoin (eau distillée), G2=APF, G3=P11-4, G4=SiF, G5=SiF+CPC Conservation pendant 28 jours dans de la salive artificielle.  Utilisation de QLF-D Biluminator® pour l'évaluation des paramètres suivants : -la perte moyenne de fluorescence $\Delta F$ (en %) -la surface de la lésion (en pixels carrés)  Mesure des paramètres à J0 après déminéralisation, à J7 et J28.	Les valeurs de fluorescence des échantillons d'émail déminéralisé traités avec les différents agents diffèrent significativement des valeurs de pré-traitement ( $p < 0,05$ )  Le gain de fluorescence des groupes APF et SiF sont significativement plus élevés que le groupe contrôle à J7 ( $p < 0,05$ ) Aucune différence significative observée entre P11-4 et SiF+CPC par rapport au groupe contrôle à J7  La perte de fluorescence la plus élevée est observée avec P11-4 à J28 ( $\Delta F = -15,97\%$ ) mais ne diffère pas significativement de APF et SiF ( $p < 0,05$ ) -Tous les biomatériaux présentent une perte de fluorescence plus élevée à J28 qu'à J7  La surface de lésion diffère significativement par rapport aux valeurs de pré-traitement (pour P11-4 : 1332,4 pixels carrés à J0 => 1245,3 à J7 => 1085,5 à J28)
Savas et al. (32) 2016	Evaluer l'efficacité reminéralisante de 5 agents : fluorure de phosphate acidulé APF	460 molaires humaines extraites avec création de lésion carieuse artificielle par immersion dans une solution déminéralisante pendant 7 jours.	-A J30 les valeurs de microdureté (VHN) ont été classées, et la plus élevée est obtenue avec P11-4 (suivi dans l'ordre : APF, SiF, SiF +CPC, SDF, témoin)

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
Turquie  <b>Maladie carieuse</b>	(Sultan Topex APF®), P11-4 (Curodont Repair®), SDF (FAgamin®), (hexafluorosilicate d'ammonium SiF (Sigma Aldrich®), SiF+chlorure de cétypyridinium SiF+CPC (Sigma Aldrich®) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles	Répartition au hasard en 6 groupes : G1=témoin (eau distillée), G2=APF, G3=P11-4, G4=SDF, G5=SiF, G6=SiF+CPC  Conservation pendant 30 jours dans de la salive artificielle.  Mesure de la microdureté (VHN), de la teneur en calcium (Ca), du ratio Ca/P, de la perte de fluorescence ( $\Delta F$ ) et de la profondeur de lésion (en mm) par spectroscopie à rayons X à dispersion d'énergie et microscopie confocale à balayage laser à J30.	-Augmentation significative de la teneur en calcium et du rapport Ca/P pour tous les groupes après J30 sauf témoin ( $p<0,05$ )  -Les plus grands changements de profondeur de lésion ont été obtenus avec P11-4, APF, SiF, SDF ( $p<0,05$ )  -Les plus grands changements de fluorescence ont été obtenus avec P11-4, APF, SiF ( $p<0,05$ )
Jablonski et al. (33)  2014  Allemagne  <b>Maladie carieuse</b>	Evaluer l'efficacité reminéralisante de P11-4 (Curodont Repair®) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles vestibulaires	-40 échantillons d'émail vestibulaire provenant de dents postérieures humaines avec création de lésion carieuse artificielle par immersion dans une solution déminéralisante pendant 21 jours. Répartition au hasard en 3 groupes et application selon le protocole du fabricant : -G1 = 30 traitées par P11-4 et stockage dans une solution reminéralisante équivalente à la salive = groupe test -G2 = 5 traitées par P11-4 et stockage dans de l'eau distillée = groupe témoin 1 -G3 = 5 sans application de P11-4 et stockage dans une solution reminéralisante équivalente à la salive = groupe témoin 2	-Pas de différence significative à J7 entre les groupes test et témoins (DD $p=0,414$ et VP $p=0,149$ )  -Différence significative à J56 entre le groupe test et les groupes témoins (DD $p<0,001$ et VP $p<0,001$ ) : DD Groupe test 24/30 échantillons sains et groupes témoins 1/10 sains VP Groupe test 27/28 échantillons sains et groupes témoins 5/8 sains  -Différence significative à J84 entre le groupe test et les groupes témoins (DD $p<0,001$ et VP $p<0,001$ ) :

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		<p>-Mesure de fluorescence par Diagnodent® DD (pas de lésion carieuse si valeur entre 0 et 7 et lésion si valeur entre 8 et 24) et image prise par caméra Vistaproof® VP (pas de lésion si valeur entre 0 et 1 et lésion si valeur entre 1 et 1,9) à J7, J56 et J84</p>	<p>DD Groupe test 28/30 échantillons sains et groupes témoins 2/10 sains VP Groupe test 27/27 échantillons sains et groupes témoins 3/9 sains</p>
<p>Silvertown et al. (34) 2017 Canada <b>Maladie carieuse</b></p>	<p>Evaluer l'efficacité reminéralisante de P11-4 (Curodont Repair®) sur des lésions carieuses initiales actives naturelles</p>	<p>-Molaires et prémolaires humaines extraites présentant des surfaces lisses d'émail sain et des lésions carieuses initiales actives -Répartition au hasard dans 3 groupes : -groupe traitement avec application de P11-4 selon les recommandations du fabricant (TG) -application d'un placebo avec le même protocole que groupe traitement (PG) -pas d'application de traitement (CG)</p> <p>-Mesures par radiométrie photothermique et la luminescence à l'aide d'un système nommé Canary System®=CS qui est une aide clinique pour la détection précoce et la surveillance des lésions carieuses</p> <p>-Prise des valeurs de CS avant et après application du traitement à J0, J7, J14, J30 et J50. -Avec le CS un total de 34 sites sains (TG n=14, PG n=10, CG n=10) et 28 sites cariés (TG n=10, PG n=9, CG n=9) ont été scannés</p>	<p>CN moyen de tous les sites sains est resté sain (CN≤20)</p> <p>CN moyen des sites cariés des groupes PG et CG est resté carieux (CN&gt;20)</p> <p>A J30, le CN moyen a diminué significativement (p=0,03) pour les échantillons cariés traités avec P11-4, ainsi qu'à J50 (p=0,008)</p> <p>Les sites cariés traités avec P11-4 ont diminué de CN (CN moyen à J0 =44 =&gt; à J50 CN moyen=24)</p> <p>Il n'y a plus de différence significative entre le CN moyen à J50 des sites cariés traités par P11-4 et les sites sains</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		et obtention du nombre moyen de canaris (=CN unité de mesure du CS)	
Suda et al. (35) 2018 Japon Erosion	Evaluer l'efficacité reminéralisante de P11-4 (Curodont Repair®) en prévention et en traitement de l'érosion dentaire sur des lésions érosives artificielles	<p>-24 prismes rectangulaires d'émail bovin sain (4 mm<sup>3</sup>)</p> <p>-Répartition au hasard en 4 groupes (n=6) avec immersion dans du jus d'orange pendant 5 min 6 fois par jour pendant 28 jours et traitement consécutif différent pendant une période de 28 jours supplémentaires :</p> <p>-G1 : conservation uniquement dans de la salive artificielle sans attaque acide consécutive (contrôle)</p> <p>-G2 : application unique de P11-4 (selon les recommandations fabricant) sans attaque acide consécutive (CR)</p> <p>-G3 : pas d'application de P11-4 + 2<sup>nd</sup> attaque acide avec le même procédé (NCRA)</p> <p>-G4 : application unique de P11-4 (selon les recommandations fabricant) avant 2<sup>nd</sup> attaque acide avec le même procédé (CRA)</p> <p>-Mesure de la vitesse de propagation de l'onde ultrasonore longitudinale avec échographe avant érosion primaire, à J1, J7, J14, J21 et J28 + observation de la structure au MEB à J28</p>	<p>UV (=vitesse des ultrasons) de l'émail sain = 4539-4555m/s et n'a pas varié au cours de l'étude</p> <p>Érosion primaire : diminution UV dans tous les groupes (4047-4092m/s)</p> <p>UV de G3 continue de diminuer significativement (passant de 4539 avant érosion à 3968 m/s à la fin de l'étude)</p> <p>Augmentation de UV dans les groupes G2 (passant de 4047 m/s à la fin de l'attaque acide à 4336 m/s à la fin de l'étude) et G4 (passant de 4092 m/s à la fin de l'attaque acide à 4415 m/s à la fin de l'étude)</p> <p>Pas de différence significative entre UV de l'émail sain et G2 et G4 à la fin de l'étude (p&lt;0,05)</p> <p>Observation MEB : morphologie similaire entre les G2 et G4 par rapport à l'émail sain (pas de motif érosif visible) à la fin de l'étude</p>
Ceci et al. (36) 2016	Evaluer l'efficacité reminéralisante de P11-4 (Curodont	30 incisives humaines saines extraites Répartition au hasard en 6 groupes (n=5) G1 = émail intact / G2 = attaque acide** / G3 = application de P11-4* / G4 = application de	Après le processus de déminéralisation, l'émail a démontré un degré élevé de porosité de surface et se traduit par une augmentation de Rrms

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
Italie  Erosion	Protect® en prévention et en traitement de l'érosion dentaire sur des lésions érosives artificielles	P11-4 + attaque acide / G5 = attaque acide + application de P11-4 / G6 = attaque acide + application de P11-4 + attaque acide  *4 applications de P11-4 (à T0, à 8h, à 24h et 36h pendant 3 min), conservation de tous les échantillons dans de la salive artificielle **L'attaque acide consiste en l'immersion dans du coca cola 4 fois pendant 2 min  Evaluation de la rugosité quadratique moyenne (Rrms) à l'aide de la microscopie à force atomique (AFM) et du MEB à la fin de l'étude	Différence significative entre G1 (134,91 Rrms) et G2 (223,84 Rrms) / et entre G1 et G4 (199,98 Rrms) (p<0,05)  Pas de différence significative entre les groupes G1 et G3 (155,77 Rrms) / et entre G2 et G4 (p>0,05)  Différence significative entre G2 et G5 (141,23 Rrms) / et entre G2 et G6 (169,25 Rrms) (p<0,05)  P11-4 offre une certaine protection contre l'érosion de l'émail MAIS l'effet reminéralisant est réduit si appliqué AVANT un cycle de déminéralisation
Attin et al. (37)  2017  Suisse  Erosion	Evaluer l'efficacité reminéralisante de 6 agents : dentifrice Duraphat® (DT), dentifrice Elmex® Protection Erosion (EET), gelée Elmex® (EG), bain de bouche Elmex® Protection Erosion (EEM), P11-4 (Curodont Protect® CP) et ACP-CPP (MI paste plus® MIP) en traitement	112 échantillons d'émail bovin sains ayant subi 3 cycles de déminéralisation-reminéralisation consécutifs (5 min dans acide chlorhydrique HCl puis salive artificielle) Puis traitement par un seul des 6 agents reminéralisants pendant 2 min (+ 1 groupe contrôle sans agent reminéralisant). 2 expériences ensuite : -Expérience 1 : la moitié des échantillons de chaque groupe (7 groupes n=8) a été continuellement soumis à une attaque acide (HCl pendant 8 min) -Expérience 2 : l'autre moitié des échantillons de chaque groupe (7 groupes n=8) a subi 8 cycles de déminéralisation (1 min HCl) /	Expérience 1 : Différence significative en faveur de EEM et EET par rapport aux autres agents (pas de perte de substance pour EEM et perte de 0,25 µm pour EET) (p<0,001).  Pas de différence significative pour les autres groupes (dont CP) par rapport au groupe contrôle (p>0,05).  Expérience 2 : Différence significative en faveur de EEM et EET par rapport aux autres agents (pas de perte de substance pour EEM et pour EET) (p<0,001).

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
	de l'érosion dentaire sur des lésions érosives artificielles	<p>reminéralisation (application de l'agent pendant 2 min et 45 min dans salive artificielle)</p> <p>Pour les 2 expériences, mesure de la perte de substance amélaire (en <math>\mu\text{m}</math>) avant et après expérience à l'aide d'un stylo profilométrique (Perthometer<sup>®</sup>)</p>	<p>Pas de différence significative pour les autres groupes (dont CP) par rapport au groupe contrôle (<math>p &gt; 0,05</math>).</p> <p>⇒ Curodont Protect<sup>®</sup> n'a pas montré d'effet protecteur anti-érosif</p>
<p>Kamal et al. (38)</p> <p>2020</p> <p>Egypte</p> <p>Maladie carieuse</p>	<p>Evaluer l'efficacité reminéralisante de 3 agents seuls ou en association : P11-4 (Curodont Repair<sup>®</sup>), ACP-CPP (vernis MITM<sup>®</sup>) et fluorure de sodium (vernis Bifluorid 10<sup>®</sup>) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles</p>	<p>60 échantillons amélaire issus de molaires saines avec création de lésions carieuses initiales actives artificielles sur les faces vestibulaires (immersion dans une solution déminéralisante pendant 96h)</p> <p>Répartition au hasard en 6 groupes (n=10) et application selon les instructions du fabricant d'un ou deux agents = G1 : témoin (salive artificielle) / G2 : vernis fluoré / G3 : ACP-CPP / G4 : P11-4 / G5 : P11-4 + vernis fluoré / G6 : P11-4 + ACP-CPP</p> <p>Tous les échantillons sont conservés dans la salive artificielle le temps de l'étude</p> <p>-Mesure de la microdureté de surface (SMH) à l'aide d'un testeur de microdureté Vickers avant et après déminéralisation, à J7, et à J28 et observation au MEB d'un seul échantillon par groupe aux mêmes périodes.</p>	<p>-SMH :</p> <p>L'émail sain présente les valeurs les plus élevées (<math>p &lt; 0,05</math>) et l'émail déminéralisé montre une réduction significative du SMH (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>-Les valeurs de SMH les plus élevées ont été trouvées pour G6 suivi de G5, G4, G2 et G3</p> <p>-Mais pas de différence significative entre G5 et G6 (<math>p = 0,99</math>)</p> <p>-Différence significative entre G5 et G6 vs G4 (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>Différence significative entre G4 et G2 (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>Pas de différence significative entre G2 et G3 (<math>p = 0,96</math>)</p> <p>Différence significative entre G2 et G3 par rapport à G1 (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>Différence significative à J7 et J28 dans tous les groupes sauf pour G5 et G6 (<math>p = 0,94</math> et <math>p = 0,946</math>) : possibilité d'atteindre le potentiel de reminéralisation maximale en peu de temps</p> <p>-MEB :</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
			Même structure que l'émail sain avec G4, G5 et G6 (diminution des porosités et des défauts de surface).
<p>Hojabri et al. (23)</p> <p>2021</p> <p>Allemagne</p> <p>Autres applications</p>	<p>Évaluer l'adhésion et les effets éclaircissants d'une combinaison P11-4 + HAP (hydroxyapatite) d'émail bovin = P+HAP</p>	<p>40 incisives bovines saines</p> <p>Immersion dans une solution colorante pendant 72h et répartition au hasard dans 5 groupes (n=8) :</p> <p>G1 : application d'une faible concentration en P+HAP (=0,5% en poids de HAP)</p> <p>G2 : application de Viva Style® (produit à base de 6% de peroxyde d'hydrogène)</p> <p>G3 : application d'une faible concentration en P+HAP (=0,5% en poids de HAP)</p> <p>G4 : application d'une forte concentration en P+HAP (=6,25% en poids de HAP)</p> <p>G5 : groupe témoin (eau distillée)</p> <p>3 questions de recherche :</p> <p>-Vérifier les effets de la fréquence d'application, temps d'exposition, stockage salivaire sur les effets éclaircissants de G1 vs G2</p> <p>Mesure à l'aide d'un spectrophotomètre du changement de teinte <math>\Delta E</math> à T0, à T1min/1x (veut dire : après 1 exposition pendant 1 minute), à T5min/1x, T5min/5x, T24h/5x</p> <p>-Les effets d'une faible concentration de P+HAP vs une forte concentration de P+HAP</p>	<p>-1<sup>ère</sup> question :</p> <p>Les changements de teinte <math>\Delta E</math> avec G1 ne diffèrent pas de celui de G2. Tous les deux sont efficaces et comparables.</p> <p>-La fréquence d'application (p=0,199), le temps d'exposition (p=0,102) et le stockage salivaire pendant 24H (p=0,414) n'ont aucun impact significatif sur l'efficacité éclaircissante de la suspension P+HAP</p> <p>-2<sup>ème</sup> question :</p> <p>L'augmentation de la concentration en P+HAP favorise l'effet éclaircissant, le <math>\Delta E</math> global après traitement est de 0,51 pour G3 vs 1,81 pour G4. Le stockage pendant 72h dans une solution colorante n'a entraîné aucune différence significative dans la recoloration post traitement pour les groupes G3 et G4.</p> <p>-L'observation au MEB = confirmation de l'adhésion de P+HAP à la surface de l'émail, cette adhésion dépend de la concentration en P+HAP (plus de molécules adhèrent si la concentration augmente)</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		<p>et l'interaction salivaire et la recoloration post application c'est-à-dire mesure de <math>\Delta E</math> de G3 vs G4 vs G5 aux temps : T0, T5min, T24h et T72h</p> <p>-6 surfaces amélaire avec une faible et forte concentrations P+HAP analysées au MEB après T24h</p>	<p>⇒ P11-4 présente un effet éclaircissant non agressif</p>
<p>Ardu et al. (39)</p> <p>2018</p> <p>Suisse</p> <p>Autres applications</p>	<p>Evaluer les effets contre la recoloration de 3 produits contre l'hypersensibilité dentaire : P11-4 (Curodont Protect®), dentifrice au fluorure d'amine (Elmex Red®), dentifrice au chlorure d'étain et au fluorure d'amine (Elmex protection érosion®)</p>	<p>96 échantillons amélo-dentaires bovins sains 48 échantillons dentinaires bovins sains</p> <p>Immersion de tous les échantillons dans du vin rouge, thé, café ou eau après traitement par l'un des 3 agents ou de l'eau distillée selon les recommandations du fabricant</p> <p>Mesure à l'aide d'un spectrophotomètre de la teinte initiale à J0 et finale à J28 de chaque groupe (<math>\Delta E = E_{J0} - E_{J28}</math>)</p>	<p>L'application du dentifrice Elmex protection érosion® a réduit de manière significative les recolorations induites uniquement sur le complexe dentinaire (<math>p &lt; 0,05</math>)</p> <p>L'application de Curodont Protect® a réduit de manière significative les recolorations induites mais uniquement sur le complexe email-dentine (<math>p &lt; 0,05</math>)</p>
<p>Bilge et al. (40)</p> <p>2021</p> <p>Turquie</p> <p>Autres applications</p>	<p>Evaluer les effets de 5 agents reminéralisants : 1,23% APF (Gelato APF Gel®), hydroxyapatite + fluorures (Remin</p>	<p>96 incisives humaines extraites pour raison parodontale et soumises à éclaircissement</p> <p>Immersion dans des blocs de résine afin d'exposer uniquement la face vestibulaire des dents</p> <p>2 groupes :</p>	<p><math>\Delta E_{\text{cabinet}}</math> est &gt; à <math>\Delta E_{\text{domicile}}</math> après éclaircissement (13,164 vs 12,875)</p> <p><math>\Delta E</math> la plus faible est obtenue avec Curodont Protect® au cabinet (3,551) et au domicile (3,984)</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
	<p>Pro<sup>®</sup>), ACP-CPP (Tooth Mousse<sup>®</sup>), ACP-CPP + fluorures (MI Paste Plus<sup>®</sup>), et Curodont Protect<sup>®</sup> à différentes teneurs sur la stabilité de la teinte et des caractéristiques de surfaces dentaires après éclaircissement</p>	<p>-Cabinet (=1) : application de 40% de peroxyde d'hydrogène pendant 20 min à J1, J7, J14  -Domicile (=2) : application de 16% de peroxyde de carbamide pendant 6h par jour pendant 14 jours  6 sous-groupes par groupe :  -1a 2a : témoins = pas d'agent reminéralisant ni éclaircissant  1b 2b : application d'APF  1c 2c : application de ReminPro<sup>®</sup>  1d 2d : application de Tooth Mousse<sup>®</sup>  1e 2e : application de MI Paste Plus<sup>®</sup>  1f 2f : application de Curodont Protect<sup>®</sup></p> <p>Les échantillons ont été plongés dans une solution colorante 30 min par jour pendant 14 jours</p> <p>Mesure de la rugosité de surface (<math>\Delta Ra</math>) après éclaircissement et reminéralisation avec un profilomètre</p> <p>Mesure de la teinte (<math>\Delta E</math>) de départ, après éclaircissement et après immersion dans les solutions colorantes à l'aide d'un spectrophotomètre tous les jours de l'étude</p>	<p>La rugosité de surface augmente après éclaircissement au cabinet (0,356 Ra) ou au domicile (0,420 Ra) de manière significative</p> <p><math>\Delta Ra</math> est significativement plus élevée dans l'éclaircissement au cabinet (0,079 vs 0,052)</p> <p>Dans tous les groupes avec application d'agent reminéralisant, après éclaircissement la <math>\Delta Ra</math> diminue de manière significative</p> <p>Différences significatives entre les groupes pour la rugosité</p> <p>-Plus grand changement de rugosité avec Curodont Protect<sup>®</sup> (-0,124 / <math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p>-<math>\Delta Ra</math> au cabinet = APF similaire au Curodont Protect<sup>®</sup> (<math>p = 0,098</math>) mais différence significative des autres groupes  -<math>\Delta Ra</math> au domicile = Curodont Protect<sup>®</sup> diffère de manière significative aux autres groupes</p> <p>⇒ Curodont Protect<sup>®</sup> réduit au mieux la rugosité et la recoloration de surface post-éclaircissement</p>
Knaup et al. (41)	Evaluer l'effet de P11-4 (Curodont	45 dents de sagesse humaines saines Répartition au hasard en 3 groupes (n=15) :	Pas de différence significative dans la résistance au cisaillement entre les groupes ( $p = 0,121$ ) :

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
2021  Allemagne  <i>Autres applications</i>	Repair <sup>®</sup> ) sur la résistance au cisaillement après collage de brackets métalliques orthodontiques	-G1 : application P11-4 selon les recommandations du fabricant et conservation dans de la salive artificielle pendant 24h -G2 : application de P11-4 selon les recommandations du fabricant -G3 : pas de prétraitement (témoin) Puis protocole de collage d'un bracket métallique sur chaque face vestibulaire  Mesure de la résistance au cisaillement (en MPa) à l'aide d'une machine d'essai hydraulique et après le cisaillement mesure de l'indice de reliquat d'adhésif (ARI) au microscope (grossissement x10)	G1=17 MPa ; G2=14 MPa ; G3=15,54 MPa  La répartition des scores ARI ne varie pas de manière significative entre les groupes : G1 vs G2 p=0,143 ; G1 vs G3 p=0,052 ; G2 et G3 p=0,819  ⇒ L'application de P11-4 avant collage n'affecte pas la résistance au cisaillement, un prétraitement de la surface amélaire peut être envisagé pour la protection contre le risque carieux
Moreira et al. (42)  2021  Brésil  <i>Autres applications</i>	Evaluer l'effet d'un prétraitement au fluorure de sodium 0,2%, ACP-CPP (MI Paste <sup>®</sup> ) ou P11-4 (Curodont Repair <sup>®</sup> ) appliqué sur la dentine affectée par la carie (CAD) dans la longévité de l'interface résine / CAD	255 dents de sagesse saines avec création de lésion carieuse initiale active artificielle Répartition au hasard en 5 groupes : G1= dentine saine (SD) G2 = CAD G3 = CAD + application de fluorure de sodium G4 = CAD + application d'ACP-CPP G5 =CAD + application de P11-4  Collage de blocs de résine composite à la dentine à l'aide d'Adper Single 2 (adhésif)  Mesures de la résistance de la liaison à la microtension ( $\mu$ TBS) (n=8), de l'étanchéité par nano-infiltration(n=3), de l'activité protéolytique par zymographie in situ (n=3), de la	Le changement de densité minérale le plus élevé par $\mu$ CT, la plus petite nano-infiltration de nitrate d'argent et la plus petite activité protéolytique dans la couche adhésive ont été obtenus de manière significative pour G1, G4 et G5 avec la plupart des fractures mixtes à 18 mois (p<0,001)  La résistance de liaison à la $\mu$ TBS est la plus élevée et similaire pour G4 et G5 à G1 à 18 mois  G3 a des valeurs similaires à G2 et présente un pourcentage élevé de fractures adhésives à toutes les périodes (p<0,001)  Au MEB on observe une majorité de fractures mixtes pour G1, G4 et G5

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		minéralisation par microtomographie ( $\mu$ CT) (n=3) et le mode de défaillance par MEB (n=8)  Mesures à J1, 6 mois et 18 mois	⇒ Le traitement par P11-4 a le potentiel d'être un protocole de traitement cliniquement pertinent pour augmenter la longévité des restaurations adhésives
Barbosa-Martins et al. (43)  2018  Brésil  Autres applications	Evaluer l'effet de 3 agents reminéralisants : fluorure de sodium NaF 0,2%, ACP-CPP (MI Paste®), P11-4 (Curodont Repair®) sur l'adhésion à de la dentine déminéralisée	-135 dents de sagesse humaines saines coupées pour former des blocs de surface dentinaire Répartition au hasard en 5 groupes (n=27) : dentine déminéralisée (DD) / DD+fluorures / DD+P11-4 / DD+ACP-CPP / dentine saine (SD)  108 dents déminéralisées par immersion pendant 48h dans une solution déminéralisante et application de l'agent selon les recommandations du fabricant  Collage d'un bloc de résine composite de 4mm à l'aide d'un des 2 systèmes adhésifs : Adper Single Bond 2 (MR) et Clearfil SE Bond (SAM)  -Mesures de la résistance de liaison à la micro tension ( $\mu$ TBS) (n=6), de la mouillabilité (mesure de l'angle de contact formé entre la dentine et l'eau) (n=6), analyse des interfaces collées (n=3) et morphologie de la surface dentinaire (n=3) par MEB	Avec Clearfil SE Bond : résistance de la liaison à la micro tension plus élevée avec l'ACP-CPP (48,11 MPa vs 25,7 MPa pour P11-4) qui diffère des autres groupes Avec Adper Single Bond : résistance de la liaison à la micro tension équivalente avec ACP-CPP (45,25 MPa) et P11-4 (46,42 MPa) qui diffèrent des autres groupes Valeur d'adhésion plus élevée avec P11-4 qu'avec la dentine saine (26,38 MPa)  P11-4 et ACP-CPP ont augmenté significativement la mouillabilité de la dentine déminéralisée  Analyse au MEB : dentine déminéralisée + P11-4 présentent une surface homogène ressemblant à de la dentine saine avec les tubulis oblitérés Observation de fractures mixtes quand utilisation de P11-4 avec système MR et de ruptures adhésives avec le système SAM  ⇒ P11-4 + système MR a augmenté significativement la force de liaison à la DD
Hojabri et al. (44)	Évaluer l'adhésion et les effets	50 incisives bovines saines immergées pendant 72h dans une solution colorante	G1 présente des différences significatives avant et après traitement (passage d'un pourcentage de

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
2022  Allemagne  <i>Autres applications</i>	éclaircissants d'une combinaison P11-4 + HAP (hydroxyapatite) d'émail bovin = P+HAP après pré-traitement avec de l'hypochlorite de sodium à faible concentration (NaOCl)	Répartition au hasard en 5 groupes (n=10) : -G1 = application forte concentration de P+HAP (6,25% en poids de HAP) après pré-traitement au NaOCl 3% -G2 = application forte concentration en HAP (6,25% en poids de HAP) -G3 = application de P11-4 -G4 = application de NaOCl 3% -G5 = application d'eau (témoin) Chaque agent a été appliqué pendant 30s  Mesure de la teinte avec un spectrophotomètre et mesure des changements de teinte $\Delta E$ avant et après traitement	réflexion de lumière de 32,4% à 36,3% après traitement) G2, G3 et G4 ne présentent pas de différences significatives avant et après traitement Valeur de $\Delta E_{G1} = 4,64$ et différence entre les groupes (p=0,007) G1 montre un $\Delta E$ plus élevé que G3 et G4 mais ne varie pas significativement G1 montre un $\Delta E$ significativement plus élevé que G2 (p=0,04) et G5 (p=0,02) L'utilisation de NaOCl comme pré-traitement peut améliorer l'adhérence de la couche de P+HAP sur la surface de l'émail et améliorer le pourcentage de surface recouverte ce qui donne un effet éclaircissant plus fort
Jablonski et al. (45)  2019  Allemagne  <i>Maladie carieuse</i>	Evaluer l'effet de 2 agents reminéralisants : P11-4 (Curodont Protect®) et le vernis fluoré (Duraphat®) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles	162 échantillons d'émail bovin dont la moitié présente un collage de bracket orthodontique avec création de lésions carieuses initiales actives par immersion dans une solution acide pendant 20 jours  Répartition au hasard en 3 groupes composés à moitié de dents avec et sans attaches orthodontiques (n=54) : A = pas de traitement (=contrôle négatif) B = application de vernis fluoré selon les recommandations du fabricant (=contrôle positif) C = application de P11-4 selon les recommandations du fabricant	Sans attaches orthodontiques, $\Delta LF$ après application de l'agent dans chaque groupe est respectivement de : A +5,28 / B +0,85 / C -2,89  Avec attaches orthodontiques, $\Delta LF$ après application de l'agent dans chaque groupe est respectivement de : A +5,77 / B +1,30 / C -3,15  $\Delta LF$ a diminué de manière significative dans le groupe C par rapport aux groupes A et B (p<0,0001)  Sans attaches orthodontiques, $\Delta Q$ après application de l'agent dans chaque groupe est respectivement de : A -4,31 / B -14,67 / C +6,67

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		<p>Mesure du changement de fluorescence laser (<math>\Delta LF</math>) à l'aide de Diagnodent® avant et après déminéralisation et à J28</p> <p>Mesure des changements minéraux (<math>\Delta Q</math>) par microtomographie (<math>\mu CT</math>)</p>	<p>-&gt;pas de différence significative entre les groupes</p> <p>Avec attaches orthodontiques, <math>\Delta Q</math> après application de l'agent dans chaque groupe est respectivement de : A -12,27 / B +4,36 / C +35,23 -&gt;différence significative du groupe C par rapport au groupe A (<math>p=0,01</math>) et au groupe B (<math>p=0,003</math>)</p>
<p>Soares R. et al. (46) 2017 Inde <b>Maladie carieuse</b></p>	<p>Evaluer l'efficacité reminéralisante de 4 agents : ACP-CPP (Tooth Mousse Plus®), verre bioactif BAG (SHY-NM®), fluorures + hydroxyapatite (ReminPro®) et P11-4 (Curodont Protect®) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles</p>	<p>60 échantillons amélaire issus de prémolaires humaines avulsées pour raisons orthodontiques Création de lésions artificielles à l'aide d'une solution acide déminéralisante. Répartition au hasard en 5 groupes (n = 12) : -Groupe A : émail intact (contrôle) -Groupe B : application ACP-CCP -Groupe C : application BAG -Groupe D : application ReminPro® -Groupe E : application P11-4</p> <p>Tous les groupes exceptés le A ont été soumis à des cycles de déminéralisation avant application de l'agent dans une solution acide ainsi qu'une reminéralisation dans la salive artificielle post traitement afin de simuler les conditions de la cavité orale pendant 30 jours. La déminéralisation initiale a duré 96 heures et la valeur de SMH (microdureté de surface à l'aide de la machine test Vickers) a été relevée avant (B-SMH) et après (D-SMH)</p>	<p>La plus haute valeur de SMH post reminéralisation est obtenue dans le groupe E qui diffère de manière significative à tous les autres groupes excepté le groupe B (<math>p=0,753</math>) (passage d'une valeur de D-SMH de 211,33 après déminéralisation à 283,67 après application de P11-4 sur une valeur originelle de B-SMH à 317,80).</p> <p>Le pourcentage le plus élevé de SMHR (SMH retrouvée par rapport à l'émail d'origine) est celui du groupe E (%SMHR = 62,06%)</p> <p>Augmentation de la valeur de SMH dans tous les groupes. Cependant le groupe E a montré les meilleurs résultats.</p> <p>L'observation au MEB permet de mettre en évidence le retour à une structure cristalline comparable à celle de l'émail sain.</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		Application des agents 2 fois par jour pendant 2 min avant immersion pendant 3h dans la solution déminéralisante puis immersion pendant 17h dans la solution reminéralisante. Relevé de SMH à la fin de chaque cycle et analyse au MEB en fin d'étude.	
Sureka et al. (47)  2021  Inde  Autres applications	Evaluer l'efficacité du pré-conditionnement de fragments fracturés avec 3 agents reminéralisants : 2% de NaF, ACP-CPP, P11-4 sur la résistance à la fracture lors du collage post-traumatisme	60 incisives centrales et latérales maxillaires humaines extraites pour raison parodontale. Section des dents au disque diamanté perpendiculairement à l'axe de la dent au tiers incisal (simulation traumatisme).  Répartition au hasard en 3 groupes (n=20) G1 = application de 2% de NaF G2 = application ACP-CPP G3 = application P11-4 2 sous-groupes au sein de chaque groupe : 30 min ou 2h de temps de contact avec l'agent  Contact avec l'agent et collage au composite fluide Mesure de la résistance à la fracture (en Newton) évaluée avec une machine de test universelle (Instron®, UK) avec augmentation croissante de la force appliquée	La plus grande résistance est obtenue avec 2% de NaF à 30 min (215,6 N) comparée à ACP-CPP pendant 30 min (141,3 N) et P11-4 pendant 2h (149,5 N)  P11-4 est plus efficace avec un temps de contact de 2h (149,5 N) plutôt qu'à 30 min (134,7 N)  Différence significative à 30 min entre NaF et ACP-CPP (p=0,021) et NaF et P11-4 (p=0,012)  Pas de différence significative à 2h entre NaF et P11-4 (p=0,283)  ⇒ NaF à 30 min est le produit le plus efficace pour augmenter la résistance à la fracture lors du collage
Schmidlin et al. (48)  2016  Suisse	Evaluer l'efficacité de 3 agents reminéralisants : les protéines de matrices d'émail	48 échantillons d'émail sains provenant d'incisives centrales inférieures bovines -1/3 de la surface est recouverte de composite fluide (témoin non déminéralisé)	Les valeurs de microdureté du témoin non déminéralisé (référence) varient de 282 à 344 KHN à 25 µm de profondeur

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
<p><b>Maladie carieuse</b></p>	<p>(Emdogain®), P11-4 (Curodont Repair®) et solution de fluorure d'amine (Elmex Fluid®) sur des lésions carieuses initiales actives artificielles</p>	<p>-La zone restante est déminéralisée dans une solution acide pendant 18 jours (simulation de lésions carieuses)          -La moitié de la zone déminéralisée est recouverte de composite fluide (témoin déminéralisé)          -La dernière moitié de zone déminéralisée reçoit l'un des 3 traitements test ou le témoin</p> <p>Répartition au hasard en 4 groupes (n=12) :          A : application EMD          B : application P11-4          C : application fluorure d'amine          D : témoin non traité          Temps d'application de 5 min chacun</p> <p>Après traitement immersion dans de la salive artificielle pendant 28 jours (phase de reminéralisation)          Mesure du profil de profondeur de micro dureté Knoop (en KHN) sur des coupes de 25 à 300 µm</p>	<p>Les valeurs de dureté sont plus faibles pour le témoin déminéralisé variant de 43 à 62 KHN à 25 µm de profondeur</p> <p>Des différences statistiquement significatives de KHN entre le site témoin déminéralisé et le site test traité ont été observées dans les 25 premiers µm dans tous les groupes</p> <p>La valeur de microdureté augmente de manière significative pour les groupes A et B jusque 200 µm (p&lt;0,05) en comparaison à leur témoin déminéralisé</p> <p>⇒ P11-4 est capable d'augmenter le profil de microdureté quand il est appliqué sur des lésions carieuses profondes</p>
<p>Magalhaes et al. (18) 2022 Brésil <b>Autres applications</b></p>	<p>Evaluer l'efficacité de 3 agents reminéralisants : P11-4 (Curodont Repair®), P11-4 (Curodont Protect®) et du fluorure de sodium</p>	<p>28 échantillons d'émail bovins sains ayant subi un éclaircissement pendant 15 min à l'aide de peroxyde de carbamide à 35%</p> <p>Répartition au hasard en 4 groupes (n=7) :</p>	<p>Résultats de micro-dureté Knoop :          Interaction significative entre le temps écoulé et le traitement effectué (p=0,001)          A J1, pas de différence significative entre les groupes          A J7, les valeurs les plus élevées sont obtenues avec le groupe Protect (+16,7%) et Repair</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
	NaF à 2% sur l'émail post-éclaircissement	<p>C- = Contrôle négatif = uniquement de l'émail après éclaircissement</p> <p>NaF = application de NaF pendant 1 min</p> <p>Repair = application de Curodont Repair® pendant 5 min</p> <p>Protect = application de Curodont Protect® pendant 5 min</p> <p>Mesures de la micro-dureté Knoop (en KNH) à l'aide d'un micro indenteur HVM2000® et de la rugosité de surface (Ra) à l'aide d'un appareil de test de rugosité Surfscorder SE 1700® avant éclaircissement, à J1 et J7 après conservation dans la salive artificielle</p>	<p>(+21,10%) de manière significative par rapport aux groupes C- et NaF</p> <p>Résultats de rugosité de surface Ra : Avec Protect les résultats étaient significativement plus élevés à J1 (0,25 Ra et p=0,037) mais pas à J7 (0,15 Ra) que la valeur avant éclaircissement (0,1 Ra) Avec Repair les résultats n'étaient pas significativement plus élevés à J1 (0,14 Ra) et à J7 (0,15 Ra) que la valeur avant éclaircissement (0,1 Ra) Les valeurs de base étaient significativement inférieures à celles de J1 (p=0,000), qui étaient significativement supérieures à celle de J7 (p=0,031) A J7 tous les groupes ont récupéré une rugosité semblable à de la dent saine</p>
Ozdemir et al. (49) 2022 Turquie Maladie carieuse	Evaluer l'efficacité de 2 agents reminéralisants : P11-4 (Curodont Repair®) et du vernis fluoré (Duraphat®) sur des lésions carieuses actives artificielles de type carie secondaire sur dent lactéale	<p>20 échantillons émail-dentine issus de molaires lactéales humaines extraites</p> <p>Des cavités de 2 mm<sup>3</sup> sont préparées sur la surface et remplies de résine composite</p> <p>La moitié de la surface est recouverte de vernis (contrôle négatif)</p> <p>Immersion pendant 96h dans une solution déminéralisante pour création de caries secondaires</p> <p>La moitié de la surface déminéralisée est recouverte de vernis à ongle (contrôle positif)</p> <p>Répartition au hasard en 2 groupes :</p>	<p>Comparaison intra-groupe :</p> <p>Dans les 2 groupes, différence significative entre les valeurs de DMO entre les parties reminéralisées, contrôle positif et négatif (p&lt;0,05)</p> <p>Les scores de DMO des zones déminéralisées sont significativement inférieurs à ceux des zones reminéralisées (1,5 vs 2,2 g/mm<sup>3</sup> et p&lt;0,03 pour P11-4)</p> <p>Les scores de DMO des zones déminéralisées et reminéralisées sont significativement inférieurs à</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		<p>Vernis fluoré ou P11-4 appliqué pendant 3 à 5 min sur l'autre moitié de surface déminéralisée Les échantillons sont placés dans un système de cycles de pH pendant 5 jours (3 expositions de 20 min de déminéralisation puis reminéralisation)</p> <p>Mesure de la DMO (densité minérale osseuse en <math>g/mm^3</math>) à l'aide de la microtomographie <math>\mu</math>CT et obtention de photos de coupes aux rayons X</p>	<p>ceux de la zone contrôle (respectivement 1,5 et 2,2 vs 2,4 <math>g/mm^3</math> avec <math>p&lt;0,02</math>)</p> <p>Comparaison inter-groupe : Les scores de DMO des zones contrôle et de déminéralisation ne montrent pas de différence significative (<math>p&gt;0,05</math>) Cependant les scores de DMO des zones reminéralisées montrent une différence significative entre les deux groupes en faveur de P11-4 (1,9 <math>g/mm^3</math> vs 2,2 <math>g/mm^3</math> avec <math>p&lt;0,01</math>)</p>
<p>Barbosa-Martins et al. (50)</p> <p>2018</p> <p>Brésil</p> <p>Autres applications</p>	<p>Evaluer l'efficacité de 3 agents reminéralisants : fluorure de sodium (NaF), ACP-CPP (Mi Paste<sup>®</sup>) et P11-4 (Curodont Repair<sup>®</sup>) sur la force de liaison en micro-tension des systèmes adhésifs MR et l'influence du modèle de production de lésion de type carie dentinaire (DCLL)</p>	<p>63 dents de sagesse humaines saines</p> <p>6 échantillons seront toujours de la dentine saine (groupe témoin CG) + 2 groupes présenteront des DCLL (n=24) + 1 groupe pour le microscope à lumière polarisée (n=9)</p> <p>Production de lésions carieuses artificielles, 24 lésions carieuses biologiques (DDB) et 24 lésions carieuses chimiques (DDC)</p> <p>-Obtention de caries biologiques avec 250mL de bouillon d'incubation + des S.Mutans avec pH=4 pendant 7 jours</p> <p>-Obtention de caries chimiques avec 5mL de gel d'acide de carbomethylcellulose à 6% et pH=5 pendant 14 jours</p>	<p>Les valeurs <math>\mu</math>TBS de NaF +DDB et NaF+DDC sont significativement inférieures aux autres agents (<math>p&lt;0,001</math>)</p> <p>Le modèle biologique DCLL a considérablement réduit la valeur <math>\mu</math>TBS des groupes NaF (26,94 MPa) et P11-4 (42,07 MPa) (sachant que SD = 43,32 MPa et <math>p&lt;0,001</math>)</p> <p>Le modèle chimique DCLL fournit une valeur de <math>\mu</math>TBS plus élevée que le modèle biologique avec les groupes NaF (33,43 MPa) ou P11-4 (46,42 MPa) (<math>p&gt;0,05</math>)</p> <p>DDC + P11-4 (46,42 Mpa) fournit la valeur la plus élevée, pas de différence significative avec DDC+ACP-CPP mais significativement plus élevée que la dentine saine (<math>p&lt;0,05</math>)</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectifs de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		<p>Répartition en 4 sous-groupes au hasard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dentine saine = SD / DDC + NaF à 0,2% (application 1 min) / DDC + ACP-CPP (application 1min) / DDC + P11-4 (5min)</li> <li>-Idem pour DDB</li> </ul> <p>Application d'adhésif MR + 4 couches de composite nano-hybride de 1mm</p> <p>Mesure de la force de liaison en microtension (<math>\mu</math>TDS) avec machine d'essai universelle en MPa jusqu'à la rupture</p> <p>Analyse au MEB du mode de rupture</p>	<p>Pour les 2 modèles, DD + NaF ou ACP-CPP ou P11-4 ont un <math>\mu</math>TBS significativement plus élevée que DD (<math>p &lt; 0,01</math>)</p> <p>-Le mode de rupture est adhésif pour la dentine déminéralisée et mixte quand application de P11-4 (respectivement 71% des échantillons pour DDC et 70% pour DDB)</p>
<p>Hill et al. (51) 2020 Royaume-Uni <a href="#">Hypersensibilité</a></p>	<p>Evaluer l'efficacité de P11-4 (Curodont D'Senz<sup>®</sup>) à oblitérer les tubulis dentinaires en comparaison à 3 dentifrices spécialisés : Colgate Sensitive ProRelief<sup>®</sup> (CSP), Sensodyne Repair and Protect<sup>®</sup> (SRP), Sensodyne Rapid Relief<sup>®</sup> (SRR)</p>	<p>20 échantillons de dentine provenant de la jonction couronne/racine des molaires humaines saines.</p> <p>Les échantillons ont été mordancés avec de l'acide citrique à 6% pendant 2 minutes, coupés en 2 et brossés pendant 2 mins au hasard avec P11-4 ou l'un des 3 dentifrices (CSP, SRP, SRR) (n=5). L'autre moitié sert de contrôle.</p> <p>Mesure de la capacité à oblitérer les tubulis à l'aide du MEB avant et après brossage.</p> <p>Mesure de la conductivité hydraulique en utilisant le porte-modèle de Pashley avant et après brossage. Une bulle d'air de 0,1 mL est introduit dans l'instrument et permet le calcul du pourcentage de réduction du flux de fluide (en %)</p>	<p>Réduction du nombre et du diamètre des tubulis ouverts pour tous les disques de dentine traités. Mais différentes morphologies et distribution des particules oblitérantes (pour P11-4 recouvrement complet et formation de gros clusters de cristaux). P11-4 a démontré la plus grande réduction du nombre de tubulis ouverts en comparaison aux autres dentifrices désensibilisants (qui n'oblitérent pas l'ensemble des tubulis et observation de grandes plages ouvertes).</p> <p>La réduction des mesures de conductivité hydraulique a été observée dans tous les groupes (P11-4 -55,1 %, SRP -64,9%, SRR -39,1% et CSP -27,6%). Aucune différence significative n'a été observée entre P11-4 et SRP ou SRR. Une différence significative a été notée entre P11-4 et CSP</p>

**Tableau 3 : Synthèse des articles originaux in vivo**

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectif de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
Gozetic et al. (52)  2019  Turquie  <b>Maladie carieuse</b>	Evaluer l'efficacité thérapeutique de l'infiltration de résine (ICON®), de l'application de P11-4 (Curodont Repair®), de l'application de vernis fluoré (Duraphat®) par rapport à un brossage biquotidien sur des lésions carieuses initiales actives vestibulaires (WSL)	Étude clinique contrôlée randomisée en bouche fractionnée  21 jeunes adultes à risque carieux élevé (10 hommes/11 femmes ; âge moyen = 15 ans) avec au moins 1 WSL (score LF≥8* et LAA-ICDAS > 7**) active sur les faces vestibulaires dans chaque quadrant.  <i>*Avec Diagnodent, le score de LF=8 est retenu pour parler de lésion carieuse (la méthode est basée sur la capacité de fluorescence des porphyrines bactériennes libérées par le métabolisme des bactéries cariogènes).</i> <i>**LAA-ICDAS est un système de classification par points des lésions actives ou inactives comprenant le score ICDAS, la texture de surface et l'inflammation gingivale. Si score&gt;7 alors lésion active.</i>  Randomisation des lésions en 4 groupes :  Groupe IG : Brossage dentaire*** biquotidien + ICON® Groupe CRG : Brossage dentaire*** biquotidien + application de P11-4	Score LF : Comparaison intra-groupe : - diminution significative entre J0 et S1 (p<0,001), 3 mois (p<0,05) et 6 mois (p<0,05) - pas de différence entre 3 et 6 mois dans les groupes (p<0,05)  Comparaison inter-groupe : ΔLF(M6-J0). IG (ΔLF(M6-J0) = -23,25) versus CRG (ΔLF(M6-J0) = -8,15) ; p=0,007  Différence significative du groupe IG (perte de LF de -23,25) par rapport à CRG (valeur = -8,15 et p=0,007), DG (valeur = -10,1 et p=0,005) et CG (valeur -4,15 et p=0,001).  DG diffère significativement de CG (p=0,005) Pas de différence significative entre CRG et DG/CG  Proportion de lésions pour lesquelles un LF<7 a été observé à 6 mois : IG (85,7%), CRG (61,5%), DG (57,1%), CG (50%).  Score LAA-ICDAS :

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectif de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		<p>Groupe DG : Brossage dentaire*** biquotidien + application vernis fluoré  Groupe contrôle (CG) : Brossage dentaire*** biquotidien  ***dentifrice Colgate Total® 1450 ppm</p> <p>Evaluation de la fluorescence laser (LF) au moyen de Diagnodent® à J0, après 1 semaine (S1), 3 et 6 mois (3M et 6M) (1 perdu de vue à M6)  Evaluation du score ICDAS à J0, 3M, 6M</p>	<p>Comparaison entre J0 et 6M et catégorisation en lésion active ou inactive. Diminution significative de l'activité des lésions dans tous les groupes sauf pour le groupe contrôle : IG (p&lt;0,001), CRG (p=0,002), DG (p=0,007), CG (p=0,07)</p> <p>⇒ Toutes les méthodes y compris un brossage biquotidien permettent une reminéralisation des lésions. Cependant la technique d'ICON présente un intérêt pour les patients présentant un risque carieux élevé</p>
<p>Welk et al. (53) 2020 Allemagne Maladie carieuse</p>	<p>Evaluer l'efficacité thérapeutique de l'application de P11- 4 (Curodont Repair®) en complément d'un brossage dentaire biquotidien (dentifrice contenant au moins 1450ppm de fluorures) sur des lésions carieuses amélares vestibulaires induites par</p>	<p>Essai clinique randomisé, contrôlé en bouche fractionnée, avec lecture à l'aveugle du critère de jugement principal</p> <p>23 patients (âgés entre 12 et 18 ans) présentant après dépose du dispositif orthodontique multi-attaches au moins 2 lésions amélares initiales actives entièrement accessibles</p> <p>Randomisation des lésions en 2 groupes :  Groupe test : application de P11-4 + brossage  Groupe contrôle : brossage</p> <p>Pour les deux groupes : conseils d'hygiène orale à chaque séance et nettoyage prophylactique avec une pâte fluorée à J2</p>	<p>-Impédance :</p> <p>Diminution dans les 2 groupes entre J0 et J45, J60 et J180  Différence (J180-J0) en faveur du groupe test : différence absolue = -13,7 ; différence relative = 43%</p> <p>-Morphométrie : Diminution de la taille des lésions dans les 2 groupes</p> <p>Différence relative à J180 = -2,3 mm<sup>2</sup> (p=0,03) en faveur du groupe test (passage de 8,8mm<sup>2</sup> à 6,5mm<sup>2</sup>)</p> <p>⇒ Efficacité supérieure de P11-4 en comparaison au brossage sur la</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectif de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
	traitement orthodontique	Mesure de l'impédance électrique et mesure morphométrique (en mm <sup>2</sup> ) des lésions à J0, J45, J90 et J180	reminéralisation des lésions amélaire initiales post-orthodontiques
Alkilzy et al. (54)  2018  Allemagne  <b>Maladie carieuse</b>	Evaluer l'efficacité thérapeutique de l'association P11-4 (Curodont Repair <sup>®</sup> ) et vernis fluoré (Duraphat <sup>®</sup> ) dans le traitement des lésions carieuses occlusales initiales actives	<p>Étude clinique randomisée contrôlée en simple aveugle</p> <p>70 enfants (28 filles, 42 garçons) de plus de 5 ans (âge médian = 10 ans) présentant au moins 1 lésion carieuse active concernant les faces occlusales des premières molaires permanentes en éruption (une seule lésion par enfant incluse dans l'étude)</p> <p>Répartition aléatoire des enfants en 2 groupes :</p> <p>Groupe test : application de P11-4 et vernis fluoré* ; Groupe témoin : application de vernis fluoré *Vernis fluoré appliqué à J0 et M3</p> <p>Evaluation à J0, M3 et M6 par 3 cliniciens calibrés à l'aveugle l'un de l'autre :</p> <p>-Fluorescence laser (Diagnodent pen ; 3 mesures/lésion)</p>	<p>Fluorescence laser</p> <p>Groupe test : Diminution de LF entre J0 (45,2 et M3, M6 dans le groupe test (45,2 vs 29,5 vs 27,2) Groupe contrôle : valeurs stables (33 vs 31,6 vs 32,6)</p> <p>Les scores EVA dans le groupe test ont diminué rapidement par rapport au départ (73,9) à près de 0 au suivi de 3 mois, indiquant un arrêt global, et à des valeurs négatives au suivi de 6 mois (- 13,3), indiquant une régression de la lésion. En comparaison, les scores EVA dans le groupe témoin ont diminué progressivement et dans une moindre mesure, restant positifs (c'est-à-dire indiquant une progression) tout au long de l'étude (base, 61,8 ; 3 mois, 24,3 ; 6 mois, 12,85). Les scores EVA du groupe test étaient significativement supérieurs à ceux du groupe témoin à 3 mois (différence entre les groupes : 34,8, p = 0,0006) et 6 mois (différence entre les groupes : 38,9, p= 0,0006), ajusté pour les valeurs de base.</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectif de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		<p>-Échelle Visuelle Analogique (valeurs allant de +100 forte progression, 0 arrêt et -100 régression) à l'aide de photographies standardisées</p> <p>-score ICDAS et critères d'activité carieuse de Nyvad (critères visuels et tactiles après séchage des dents notamment caractéristiques de surface des lésions, accumulation de plaque, intégrité et texture de surface)</p>	<p>Score ICDAS :</p> <p>proportion de lésions dont le score ICDAS a régressé à M3 supérieure dans le groupe test (17% vs 3% ; p = 0,053)</p> <p>proportion de lésions dont le score ICDAS a régressé à M6 supérieure dans le groupe test (30% vs 6% ; p = 0,066)</p> <p>Les critères de Nyvad ont montré qu'au cours du suivi, un nombre significativement plus élevé de lésions tests sont passées de l'état actif à l'état inactif par rapport au témoin. Au total, 52 % des lésions test et 20 % des lésions témoins étaient devenues inactives au bout de 3 mois, tandis que 80 % des lésions test et 34 % des lésions témoins étaient devenues inactives au bout de 6 mois.</p> <p>⇒ Supériorité de P11-4 par rapport à vernis fluoré</p>
<p>Brunton et al. (22) 2013 Royaume-Uni <b>Maladie carieuse</b></p>	<p>Evaluer l'efficacité thérapeutique de l'application de P11-4 (fabrication magistrale) sur les lésions initiales amélaire</p>	<p>Étude clinique de cohorte</p> <p>15 adultes (7 femmes et 8 hommes avec un âge moyen de 34 ans) présentant au moins une lésion carieuse cervicale précoce active et accessible</p>	<p>-Diminution de la taille de la lésion entre J0 et J30 (p=0,02) par photographie et EVA</p> <p>- Diminution de l'activité des lésions entre J0 et J30 (p&lt;0,01) par EVA</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectif de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		<p>Suivi longitudinal sur 180 jours (visites de rappel à J4, J8, J30 et J180)</p> <p>Evaluation de la taille, de l'apparence et de la progression de la lésion au moyen de photographies standardisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse par 2 cliniciens calibrés, à l'aveugle l'un de l'autre, et utilisant une EVA</li> <li>- Morphométrie de la lésion (en pixels) (4 données manquantes)</li> </ul> <p>Questionnaire d'impression globale de changement par rapport au départ rempli par les cliniciens et les patients à J30 et J180</p>	<p>-Amélioration significative de l'impression globale de changement des cliniciens à J30 (<math>p &lt; 0,001</math>) ; les résultats par rapport à la ligne de base ont montré une amélioration très significative des scores d'impression globale de changement (<math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Pas de différence significative du score entre J30 et J180</p> <p>Score EVA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- couleur de la lésion : différence significative observée à J8</li> <li>- Taille et activité de la lésion : diminution significative observée à J30</li> </ul> <p>Morphométrie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution significative de la taille des lésions entre J0 et J30 (-31%; <math>p = 0,002</math>) et entre J0 et J180 (-40%; <math>p = 0,001</math>).</li> </ul>
<p>Kobeissi et al. (55) 2020 Liban <b>Maladie carieuse</b></p>	<p>Comparer l'efficacité thérapeutique de P11-4 (Curodont Repair®) par rapport aux fluorures de phosphate</p>	<p>Essai clinique contrôlé randomisé en simple aveugle</p> <p>9 patients (5 filles et 4 garçons) âgés de 7 à 17 ans, et présentant au moins une lésion carieuse amélaire (LF avec Diagnodent® &gt;8 et stade ICDAS compris entre 1 et 3) accessible sur les faces vestibulaires ou buccales</p>	<p>Dans le groupe 1 : diminution significative du stade ICDAS (valeur de <math>p &lt; 0,001</math>) Respectivement à J0, M1, M3, M6 : 40% ICDAS 1 + 60% ICDAS 2 // 80% ICDAS 1 + 20% ICDAS 2 // 10% ICDAS 0+60% ICDAS1+30% ICDAS 2// 35% ICDAS 0+65% ICDAS 1</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectif de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
	<p>tricalciques TCPF (Clinpro®) dans la reminéralisation des lésions carieuses initiales actives sur dents permanentes</p>	<p>40 dents permanentes à un stade initial de déminéralisation (une seule lésion par enfant incluse dans l'étude)</p> <p>Randomisation des lésions (n=40) en 2 groupes : Groupe 1 : TCPF Groupe 2 : P11-4</p> <p>Délivrance des mêmes conseils d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire à chaque individu.</p> <p>Evaluation à J0, et M1, M3 et M6, de la fluorescence laser (Diagnodent®) et du score ICDAS</p>	<p>Dans le groupe 2, diminution significative du stade ICDAS (valeur de <math>p &lt; 0,001</math>), valeurs identiques au groupe. 1</p> <p>Diminution significative dans les deux groupes de la lecture Diagnodent® (<math>p &lt; 0,001</math>) -Diminution significative de la lecture de fluorescence laser entre J0 et M1 (<math>p &lt; 0,001</math>), M1 et M3 (<math>p &lt; 0,001</math>) et M3 et M6 (<math>p = 0,011</math>)</p> <p>A M3, différence significative de variation moyenne des lectures Diagnodent® groupe 2 sur groupe 1 (<math>p = 0,014</math>) avec un % de variation moyenne de 26,51% pour le G1 contre 36,11% dans le G2 et à 6 mois (<math>p = 0,0124</math>) 32,72% contre 41,39%</p> <p>⇒ TCPF et P11-4 sont efficaces dans le traitement des WSL. P11-4 montre une supériorité en raison de son potentiel de régénération guidée de l'émail</p>
<p>Schlee et al. (56) 2017 Allemagne Maladie carieuse</p>	<p>Evaluer l'efficacité thérapeutique de P11-4 (Curodont Repair®) sur des lésions carieuses proximales initiales pendant 12 mois après le traitement</p>	<p>Étude longitudinale</p> <p>21 patients âgés de 18 à 65 ans, présentant 28 lésions initiales proximales actives</p> <p>Application de P11-4 à J0</p>	<p>-Examen clinique :</p> <p>17 lésions/28 présentent un score de +1 ou +2 points (en voie de reminéralisation) 4/28 présentent un score de 0 point (stagnation par rapport au départ) 7/28 présentent un score de -1 ou -2 points (en voie de déminéralisation)</p>

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectif de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
		Score de reminéralisation attribué à J360 par 2 évaluateurs externes à l'aveugle l'un de l'autre et calibrés, à partir d'un examen visuel complété par un examen radiographique	<p>-Examen radiographique :</p> <p>16 lésions/28 présentent un score de +1 ou +2 points (en voie de reminéralisation)  8/28 présentent un score de 0 point (stagnation par rapport au départ)  4/28 présentent un score de -1 ou -2 points (en voie de déminéralisation)</p>
Kondelova et al. (57)  2020  Suisse  <b>Maladie carieuse</b>	Evaluer l'efficacité thérapeutique de P11-4 (Curodont Repair <sup>®</sup> ) en comparaison à un placebo ou au vernis fluoré (Duraphat <sup>®</sup> )	Essai clinique contrôlé randomisé en bouche fractionnée (design séquentiel) mené en double aveugle.  44 sujets (26 femmes/18 hommes, âge moyen 27 ans) présentant une paire de lésions carieuses amélaire initiales actives cervicales et accessibles  Répartition aléatoire des lésions en 2 groupes : Groupe placebo à J0 Groupe test : P11-4 à J0 Dans les 2 groupes, application de vernis fluoré à J90 et à J180.  Evaluation de la taille de la lésion (pixels) par analyse de photographies standardisées	Taille de la lésion significativement inférieure dans le groupe test à J90 (P11-4 vs placebo) : (-0,14 et p=0,008).  Taille de la lésion significativement inférieure dans le groupe test à J180 (P11-4 + vernis vs vernis) (-0,18 et p=0,001).  Une différence significative a été observée pour le changement de taille de WSL traité avec P11-4 suivi d'un traitement de vernis fluoré retardé de 3 mois par rapport au vernis fluoré seul à J180 (-0,17 et p=0,003).  ⇒ Le traitement par P11-4 présente de meilleurs résultats dans la régression de la taille des lésions carieuses et son action paraît compatible avec le vernis fluoré faisant du produit un traitement sûr et efficace.

Auteur Année de publication Pays Domaine d'intérêt	Objectif de l'étude	Synthèse de la méthodologie	Résultats principaux
Schlee et al. (58)  2018  Allemagne  Hypersensibilité	Evaluer l'efficacité thérapeutique de P11-4 (Curodont D'Senz <sup>®</sup> ) en comparaison à un dentifrice comportant 8% d'arginine et du carbonate de calcium (Elmex Sensitive Professional <sup>®</sup> ) dans le traitement de l'hypersensibilité dentaire (DHS)	Etude clinique contrôlée randomisée  45 patients majeurs de moins de 65 ans présentant au moins une dent avec exposition de dentine cervicale et hypersensibilité ressentie sans lésion carieuse, suivis en thérapeutique parodontale de soutien, randomisés en 2 groupes  Groupe Test (n=22) : P11-4 au domicile pendant 1 semaine, 1 à 2 fois par jour sur les surfaces exposées au doigt Groupe Contrôle (n=23) : dentifrice ACC au domicile pendant 90 jours, 1 à 2 applications par jour sur les surfaces exposées au doigt  Evaluation DHS à J3, J7, J30, J90 : par VAS (le patient doit se positionner sur une ligne de 10cm avec à gauche aucune douleur et à droite pire douleur possible) et échelle de réponse verbale VRS (0=pas de douleurs, 3=pire douleur possible) lors de stimuli tactile, thermique et de spray air, et questionnaire de la perception de la douleur par le patient	Diminution de la DHS (score VAS et VRS) dans les 2 groupes sans différence significative  En se basant sur les critères de succès en pourcentage de réduction (VAS<20mm, VAS <80% de réduction et VRS < 50% valeur initiale), les groupes diffèrent.  A J7, proportions de patients avec VAS<20mm supérieure dans le groupe test (54%vs25%, p=0,04) et VRS<50% (36,4%vs8,3%, p=0,02)  A J90, le groupe test présente plus de patients avec VAS<20mm (66%vs33%, p=0,03) et VRS<50% (66%vs16%, p<0,01)  Proportion de patients satisfaits significativement plus élevée dans le groupe test à J3 et J7 ; pas de différence significative à J30 et J90  ⇒ SAPM et ACC ont réussi à apporter un soulagement de DHS et montrent des réponses similaires sur VAS et VRS pendant la période de 90 j. La nouvelle thérapeutique SAPM montre une plus grande satisfaction à J7. Le questionnaire montre que SAPM présente le plus haut taux de patients sans douleur à J7 et J90.

### **3.3 Discussion**

#### **3.3.1 Des limites méthodologiques du travail**

Ce travail de recherche ne doit pas être considéré comme une revue exhaustive de la littérature, étant donné que seul le moteur de recherche PubMed® a été utilisé. Il constitue néanmoins le principal moteur de données bibliographiques dans le domaine de la santé bucco-dentaire. D'autre part, la recherche a été restreinte à la période janvier 2011 - décembre 2022 dans le but de ne considérer que les publications en lien avec P11-4 depuis son brevet. Enfin, l'accès au texte intégral via les abonnements de l'Université de Lille et le prêt entre bibliothèques a aussi restreint le panel de documents inclus.

Un biais de sélection est également possible car les critères d'inclusion (ou non) des documents dans l'étude ont été laissés à mon appréciation.

#### **3.3.2 De l'analyse de la littérature disponible**

La grande majorité des études sont in vitro (27 études sur un total de 35). Ce résultat peut être expliqué par le fait que P11-4 est un traitement novateur arrivé il y a peu dans la famille des agents reminéralisants.

La plupart des études portent sur la prise en charge de la maladie carieuse initiale, qui est la principale indication thérapeutique de P11-4 (20 études sur un total de 35).

Le niveau de preuve de chaque étude n'a ni été évalué ni inclus dans mes critères de sélection.

#### **3.3.3 Des résultats**

### **3.3.3.1 L'oligopeptide P11-4 présente-il une efficacité clinique dans la prise en charge de la maladie carieuse initiale et notamment par rapport aux méthodes de références actuelles de dentisterie minimalement invasives (fluorures, ACP-CPP et leur association) ?**

Toutes les études incluses démontrent l'efficacité de la régénération amélaire par P11-4 dans le traitement des lésions carieuses initiales actives, ainsi que sa supériorité sur les autres techniques. Les critères de jugement utilisés pour étudier l'efficacité de P11-4 dans le traitement des lésions carieuses sont nombreux et variés, ce qui rend difficile la comparaison des études. Les critères les plus souvent utilisés sont : la densité minérale, les caractéristiques de la lésion (profondeur/surface/volume), la microdureté de surface, l'impédance, le score ICDAS, les critères d'activité de Nyvad, la perte de fluorescence.

Cinq études, deux in vitro (33, 34) et trois in vivo (22, 53, 56) ont évalué l'efficacité de P11-4 dans la régénération des lésions carieuses initiales actives en comparaison :

- à de la salive artificielle (33, 34) ou à un placebo (34) pour les études in vitro
- au brossage dentaire bi-quotidien seul et au milieu salivaire (22, 53, 56) pour les études in vivo

Ces études ont toutes mis en évidence l'efficacité de P11-4 en comparaison aux groupes témoins, ce qui permet de considérer P11-4 comme une alternative thérapeutique intéressante dans la prise en charge des lésions carieuses débutantes. Il est néanmoins important de comparer l'intérêt de cette thérapeutique par rapport aux thérapeutiques actuelles de référence (fluorures, ACP-CPP).

Sept études, cinq in vitro (28, 29, 38, 45, 49) et deux in vivo (54, 57), ont mis en évidence une efficacité de l'application de P11-4 supérieure à l'application de vernis à base de fluorure de sodium. Une étude in vivo (52) n'a en revanche pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux produits. Mais aucune explication n'est fournie pour expliquer ce résultat contradictoire. Aucune étude n'a montré d'efficacité supérieure des fluorures sur P11-4. La supériorité de

P11-4 peut s'expliquer par la diffusion des monomères au cœur de la lésion. Les ions fluorures sont quant à eux principalement intégrés à la surface amélaire et ne peuvent diffuser en moyenne qu'à 40 µm sous la surface amélaire (contre 300 µm pour les monomères de P11-4).

Concernant l'efficacité comparative de l'application de P11-4 et d'ACP-CPP, les résultats sont plus contradictoires. Trois études in vitro ont montré une efficacité supérieure de P11-4 (27, 30, 38) alors que deux études in vitro n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux produits. (28, 46) Aucune étude n'a montré d'efficacité supérieure de l'ACP-CPP sur P11-4.

Bien que Ustun et al. (28) et Soares et al. (46) n'ont pas réussi à mettre en évidence de différence significative, ils soulignent l'obtention de valeurs de reminéralisation plus élevées avec P11-4.

Seule une étude in vivo s'est intéressée à l'efficacité de l'application de P11-4 en comparaison avec la technique ICON<sup>®</sup>, et a montré la supériorité de celle-ci. (52) Ce résultat est à nuancer au regard des différences existantes entre les techniques. En effet, si l'application de P11-4 est une technique non-invasive, la technique ICON<sup>®</sup> est une technique mini-invasive et peut être considérée comme chirurgicale. La réduction significative des mesures de fluorescence laser et du score ICDAS par la technique ICON<sup>®</sup> s'explique par l'oblitération immédiate et irréversible des lésions par la résine composite.

P11-4 a également été plus efficace que d'autres agents reminéralisants tels que NovaMin<sup>®</sup>, SDF, Emdogain<sup>®</sup>, ClinPro XT<sup>®</sup>, Enamel Pro Varnish<sup>®</sup>, APF, SiF, SiF+ CPC). (27, 29, 31, 32, 48, 55)

Enfin, deux études (une in vitro et une in vivo) se sont intéressées à l'association de P11-4 avec d'autres agents :

- L'essai clinique de Kondelova et al. montre la supériorité de l'association P11-4 et vernis fluoré en comparaison au vernis fluoré seul. Aucune interaction néfaste entre les deux agents n'a été mise en évidence. (57)
- Kamal et al. ont montré une efficacité in vitro supérieure de l'association P11-4 et vernis fluoré, et P11-4 et ACP-CPP en comparaison avec P11-4

seul. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'une ou l'autre des associations. (38)

Les résultats des études in vitro et cliniques incluses dans ce travail suggèrent la supériorité de P11-4 dans la prise en charge des lésions carieuses initiales quelle que soit la localisation des lésions (occlusales, cervicales, proximales, vestibulaires...). Selon Kondelova et al., la diminution de la taille lésionnelle est d'environ 20% grâce à la formation d'hydroxyapatite de novo dans toute la lésion. (57) Welk et al. soulignent néanmoins que l'émail traité ne revient pas à une translucidité totale due au fait que les fibres peptidiques favorisent un agencement de cristaux d'apatite non prismatique (différence dans l'indice de réfraction). (53)

Les études cliniques s'accordent toutes sur une cinétique de reminéralisation précoce avec obtention avant 30 jours de la majorité des bénéfices, grâce à l'assemblage rapide du peptide en réseau fibrillaire. (22)

De plus, trois études in vivo ont montré un maintien des résultats sur le long terme après une application unique de P11-4 :

- Deux études à 180 jours en complément d'un contrôle de plaque optimal (22, 53)
- Une étude à 360 jours (56)

### **3.3.3.2 L'oligopeptide P11-4 présente-il une efficacité clinique dans la prise en charge de l'hypersensibilité dentinaire ?**

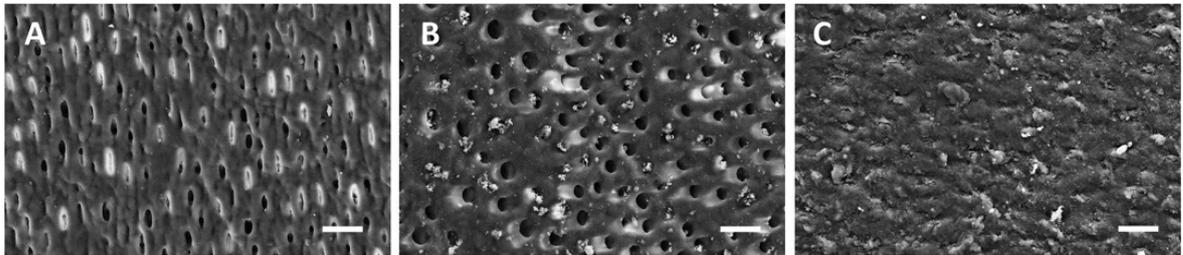
Deux études (une in vitro et une in vivo) ont évalué l'efficacité de Curodont D'Senz® dans la prise en charge de l'hypersensibilité dentinaire. (51, 58)

Ces études suggèrent une supériorité de l'application de P11-4 par rapport aux traitements conventionnels tels que les dentifrices désensibilisants, sans toutefois mettre en évidence une différence significative.

Hill et al. ont mis en évidence, à l'aide de la MEB, une diminution significative du nombre de tubulis ouverts après application de P11-4 ainsi qu'un recouvrement complet de la surface exposée. (51)

Selon Schlee et al. l'intérêt clinique de P11-4 en comparaison avec un dentifrice désensibilisant résiderait en une action plus rapide avec des résultats en 7 jours, en comparaison avec 90 jours pour le dentifrice témoin (Elmex®). (58)

Ce résultat est concordant avec les images obtenues en MEB (Figure 19).



*Figure 19 : Observations au MEB de l'étude clinique menée par Schlee et al (58)*

La figure 19A montre les tubulis dentinaires ouverts avant application de produit. La figure 19B présente une oblitération partielle des tubulis obtenue par l'application du dentifrice témoin. Sur la figure 19C obtenue après application de P11-4, aucun tubuli ouvert n'est visible en raison de la formation d'une couche minérale complète.

L'efficacité est maintenue au moins 90 jours avec une application bi-quotidienne de P11-4 pendant 7 jours, ce qui prouve la stabilité de la couche formée. Le dentifrice témoin doit quant à lui être appliqué bi-quotidiennement sur le long terme avec un délai de 90 jours avant obtention de résultats cliniques similaires.

### **3.3.3.3 L'oligopeptide P11-4 présente-il une efficacité clinique dans la prise en charge des déminéralisations d'origine non carieuse (érosion) ?**

Trois études in vitro se sont intéressées à l'efficacité de P11-4 dans la prise en charge des lésions érosives : une étude évaluant le Curodont Repair® (35) et deux études le Curodont Protect®. (36, 37)

L'étude de Suda et al. suggère l'efficacité de l'application de Curodont Repair® dans la prise en charge préventive et thérapeutique des lésions érosives. (35)

Les études de Ceci et al. et Attin et al. portant sur Curodont Protect® sont contradictoires :

- Ceci et al ont mis en évidence l'efficacité de Curodont Protect® dans le traitement des lésions érosives (36), contrairement à Attin et al. (37)
- L'efficacité préventive n'a quant à elle été étudiée que par Ceci et al. (36), et a été mise en évidence.

Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par la différence des variables mesurées (rugosité de surface versus taille de perte de substance amélaire), ainsi que par le protocole (produit testé seul pour Ceci et al. et produit comparé à d'autres agents reminéralisants pour Attin et al.). Ces derniers avancent aussi l'hypothèse de la difficulté d'adhésion des fibres P11-4 à l'émail érodé.

### **3.3.3.4 L'oligopeptide P11-4 est-il sans effet indésirable pour l'organisme ?**

Trois études cliniques avaient pour objectif secondaire de recenser les effets indésirables survenus pendant et après l'application de P11-4. (22, 54, 57)

Plusieurs évènements indésirables ont été rapportés dans l'étude de Brunton et al. dont seuls deux étaient liés au protocole de l'étude et considérés comme non graves : une hypersensibilité dentinaire transitoire et une sensibilité au bain de bouche fourni dans l'étude. (22)

Selon Alkilzy et al. ainsi que Kondelova et al., aucun évènement indésirable, complication médicale ou réaction allergique liés aux traitements n'ont été observés pendant le traitement ou signalés pendant le suivi. (54, 57)

### **3.3.3.5 L'oligopeptide présente-il d'autres intérêts ?**

L'analyse de la littérature a permis de mettre en lumière d'autres intérêts cliniques à P11-4.

3.3.3.5.1. L'oligopeptide P11-4 présente-il une efficacité dans l'éclaircissement dentaire ?

Cinq études in vitro suggèrent l'intérêt de P11-4 lors d'un protocole d'éclaircissement externe. (18, 23, 39, 40, 44)

Hojabri et al. ont souhaité développer un protocole d'éclaircissement externe à base d'hydroxyapatite, présentant l'avantage d'être moins agressif pour l'émail que le peroxyde d'hydrogène. La principale limite de ce protocole étant de trouver un adjuvant permettant l'adhésion de l'hydroxyapatite à l'émail, capacité théorique de P11-4. Les résultats montrent qu'un mélange d'hydroxyapatite bovine et de P11-4 appliqué sur de l'émail bovin coloré offre une différence de teinte similaire à un produit à base de 6% de peroxyde d'hydrogène. La seule condition étant d'avoir une forte concentration en hydroxyapatite afin de recouvrir entièrement la surface amélaire. Autre avantage, une seule application pendant une minute est aussi efficace que cinq applications pendant cinq minutes. (23, 44)

Ardu et al. (39) ainsi que Bilge et al. (40) se sont intéressés à l'utilisation de Curodont Protect® dans la prévention des recolorations post éclaircissement. Leurs résultats concordent quant à son efficacité dans la stabilité de la teinte en comparaison à d'autres agents reminéralisants ou à un placebo.

Bilge et al. (40) ainsi que Magalhaes et al. (18) se sont intéressés à l'utilisation de P11-4 dans le retour à des caractéristiques de surface post éclaircissement (rugosité et dureté) proches de l'émail d'origine. Leurs résultats divergent en raison du protocole d'étude. Si Magalhaes et al. s'accordent quant à l'augmentation de la microdureté de surface, la rugosité de surface serait améliorée à 7 jours mais ne différerait pas du témoin (conservation dans de la salive artificielle). Bilge et al. démontrent un effet positif de P11-4 sur la rugosité mais n'ont pas réalisé de témoin non traité.

#### 3.3.3.5.2. L'oligopeptide P11-4 permet-il de renforcer la force d'adhésion ?

Cinq études in vitro suggèrent l'intérêt d'un prétraitement par P11-4 lors d'un protocole de collage. (41-43, 47, 50)

Knaup et al. (41) ont appliqué P11-4 avant un protocole de collage de brackets orthodontiques métalliques. L'adhésion n'est pas significativement augmentée en comparaison au protocole sans prétraitement mais n'est pas non plus diminuée.

Ainsi P11-4 peut être utile dans la gestion du risque carieux (augmenté lors d'un traitement orthodontique) sans interférer avec l'adhésion.

Moreira et al. (42) et Barbosa-Martins. (43, 50) se sont intéressés au collage sur de la dentine déminéralisée affectée par la carie. Leurs résultats sont concordants et concluent à une augmentation des valeurs d'adhésion de résine composite par prétraitement avec P11-4 ou ACP-CPP (pas de différences significatives entre les deux). L'adhésion est équivalente à celle sur dentine saine. Barbosa-Martins et al. ajoutent que l'efficacité du prétraitement par P11-4 est uniquement significative en utilisant un système adhésif MR (mordançage et rinçage). Pas d'effet significatif en association avec les systèmes SAM (système auto-mordançant), la valeur d'adhésion étant alors similaire à la dentine déminéralisée seule.

Surekha et al. (47) ont appliqué plusieurs agents reminéralisants en prétraitement sur des fragments dentaires afin d'imiter un protocole de collage sur dent traumatisée. P11-4 n'a eu un effet significatif sur la valeur d'adhésion qu'au bout de 2h d'application, rendant son utilisation obsolète. Le meilleur candidat retenu étant le fluorure de sodium à 2% pendant 30 minutes.

## Conclusion

Le traitement par P11-4 est à ce jour celui qui se rapproche le plus d'une régénération ad integrum, but ultime de la guérison non chirurgicale de l'émail carieux.

La reminéralisation et l'inactivation des lésions carieuses précoces avec cette approche combinée aux recommandations actuelles pourraient contourner le besoin ultérieur de traitements chirurgicaux invasifs, empêchant ou retardant considérablement l'entrée dans le cycle coûteux de destruction et de restauration des dents.

L'oligopeptide présente de nombreux avantages : simplicité d'utilisation, traitement indolore, produit synthétique sans réaction allergique déclarée, efficacité dans la prise en charge de la maladie carieuse, régénération ad integrum, possibilité de boire et manger après application, une seule application nécessaire.

Cependant des inconvénients subsistent et limitent son développement à grande échelle : coût plus important que les autres techniques, pas de prise en charge possible actuellement (excluant une partie de la population cible), peu de recul clinique notamment sur la prise en charge de l'hypersensibilité dentinaire et de l'érosion, produit peu ou pas connu en France.

A ce jour, les études cliniques restent peu nombreuses. Le manque de recul clinique et l'insuffisance des données de recherche ne permettent pas de tirer avec certitude des conclusions. Ce travail de synthèse suggère néanmoins que P11-4 montre une supériorité en raison de son potentiel de régénération guidée de l'émail ouvrant les portes à un nouveau concept de cicatrisation de l'émail.

Des travaux de recherche complémentaires sont nécessaires afin d'explorer plus précisément les différents usages possibles et leurs efficacités respectives notamment par la conduite d'études in vivo. Il apparaît également essentiel de présenter ce nouveau traitement aux professionnels de santé en France, pays où il est amplement méconnu.

Enfin de nouvelles perspectives d'utilisation du peptide P11-4 voient le jour par la rédaction en cours de protocole d'étude pour la régénération parodontale et osseuse plus généralement (le cristal d'hydroxyapatite étant le principal constituant minéral de la trame osseuse). (59)

## Bibliographie

- (1) White spot lesion. Medical Dictionary for the Dental Professions. 2012.
- (2) Munjal D., Garg S., Dhindsa A., Sidhu GK., Sethi HS. Assessment of white spot lesions and in-vivo evaluation of the effect of CPP-ACP on white spot lesions in permanent molars of children. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(5): ZC149-54.
- (3) Guillaume Bail. Prise en charge des lésions carieuses initiales : proposition d'un protocole d'évaluation de la résine d'infiltration comme nouvelle approche thérapeutique. 2012.
- (4) Innes NP., Frencken JE., Bjørndal L., Maltz M., Manton DJ., Ricketts D., et al. 2016. Managing carious lesions : consensus recommendations on terminology. *Adv Dent Res.* 28(2):49–57.
- (5) Schwendicke F., Frencken JE., Bjørndal L., Maltz M., Manton DJ., Ricketts D., et al. 2016. Managing carious lesions: consensus recommendations on carious tissue removal. *Adv Dent Res.* 28(2):58–67.
- (6) Puleio F., Fiorillo L., Gorassini F., Iandolo A., Meto A., D'Amico C. et al. Systematic review on white spot lesions treatments. *Eur J Dent.* 2022 ;16(1):41-48.
- (7) Gupta N., Mohan Marya C., Nagpal R., Singh Oberoi S., Dhingra C. A review of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) and enamel remineralization. 2016. *Compend Contin Educ Dent.* 37(1):36–39.
- (8) Alkilzy M., Santamaria RM., Schmoeckel J., Splieth CH. Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. *Adv Dent Res.* 2018; 29(1):42-47.
- (9) Bröseler F., Tietmann C., Bommer C., Drechsel T., Heinzl-Gutenbrunner M., Jepsen S. Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 in the treatment of early caries. *Clin Oral Investig.* 2020; 24(1):123-132.
- (10) Bratthall D., Hänsel-Petersson G., Sundberg H. Reasons for the caries decline : what do the experts believe ? *Eur J Oral Sci.* 1996. 104(4 Pt 2):416–422; disc. 423–425, 430–432.
- (11) Reynolds EC. Additional aids to remineralization of the tooth structure. In: Mount, GJ, Hume, WR (eds.), *Preservation and restoration of tooth structure.* 2nd ed. Brisbane, Australia: Knowledge Books and Software. 2005 pp. 111–118.
- (12) Aggeli A., Bell M., Boden N., Keen JN., Knowles PF., McLeish TC., et al. Responsive gels formed by the spontaneous self-assembly of peptides into polymeric beta-sheet tapes. *Nature.* 1997; 386(6622):259-62.
- (13) Aggeli A., Fytas G., Vlassopoulos D., McLeish TC., Mawer PJ., Boden N. Structure and dynamics of self-assembling beta-sheet peptide tapes by dynamic light scattering. *Biomacromolecules.* 2001 Summer;2(2):378-88.
- (14) Aggeli A., Boden N., et al. *Self-assembling peptide systems in biology, medicine, and engineering.* Dordrecht; Boston, Kluwer Academic Publishers. 2001.

- (15) Aggeli A., Nyrkova IA., et al. Hierarchical self-assembly of chiral rod-like molecules as a model for peptide beta-sheet tapes, ribbons, fibrils, and fibers. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(21): 11857-11862. 2001.
- (16) Aggeli A., Bell M., Carrick LM., Fishwick CW., Harding R., Mawer PJ., et al. pH as a trigger of peptide beta-sheet self-assembly and reversible switching between nematic and isotropic phases. *J Am Chem Soc.* 2003; 125(32):9619-28.
- (17) European Commission. Database with information on cosmetic substances and ingredients Oligopeptide 104. Disponible sur : <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/?fuseaction=search.details>
- (18) Magalhães GAP., Fraga MAA., de Souza Araújo IJ., Pacheco RR., Correr AB., Puppini-Rontani RM. Effect of a self-assembly peptide on surface roughness and hardness of bleached enamel. *J Funct Biomater.* 2022; 13(2):79.
- (19) Kay MI., Young RA., Posner AS. Crystal structure of hydroxyapatite. *Nature* 1964; 204: 1050–1052.
- (20) Lignon G, et al. Enamel : a unique self-assembling in mineral world. *Med Sci (Paris).* 2015 ; Volume 31, Number 5.
- (21) Kirkham J., Firth A., Vernals D., Boden N., Robinson C., Shore RC., et al. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *J Dent Res.* 2007; 86(5):426-30.
- (22) Brunton PA., Davies RPW. Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling-peptides – a clinical safety trial. *Br Dent.* 2013 ; J. 215 (E6) : E6.
- (23) Hojabri N., Kaisarly D., Kunzelmann KH. Adhesion and whitening effects of P11-4 self-assembling peptide and HAP suspension on bovine enamel. *Clin Oral Investig.* 2021; 25(5):3237-3247.
- (24) Kind L., Stevanovic S., Wuttig S., Wimberger S., Hofer J., Muller B., et al. Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide. *J Dent Res.* 2017; 96(7):790–797.
- (25) Ulrich P., Saxer V., Widera C., Bischof. Efficacy of Curodont D'Senz to reduce tooth sensitivity when applied before professional dental cleaning. *Prophylaxe Zentrum Zürich, Schweiz.* 2014.
- (26) Tricco AC., Lillie E., Zarin W., O'Brien K., Colquhoun H., Kastner M., et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2016; 16:15.
- (27) Tripathi P., Mengi R., Gajare SM., Nanda SS., Wani SA., Kochhar AS. Evaluation of remineralizing capacity of P11-4, CPP-ACP, Silver Diamine Fluoride, and NovaMin : an *in vitro* study. *J Contemp Dent Pract.* 2021; 22(4):357-360.
- (28) Üstün N., Aktören O. Analysis of efficacy of the self-assembling peptide-based remineralization agent on artificial enamel lesions. *Microsc Res Tech.* 2019; 82(7): 1065-1072.

- (29) Lena Sezici Y., Yetkiner E., Aykut Yetkiner A., Eden E., Attin R. Comparative evaluation of fluoride varnishes, self-assembling peptide-based remineralization agent, and enamel matrix protein derivative on artificial enamel remineralization in vitro. *Prog Orthod.* 2021; 22(1):4.
- (30) Sindhura V., Uloopi KS., Vinay C., Chandrasekhar R. Evaluation of enamel remineralizing potential of self-assembling peptide P11-4 on artificially induced enamel lesions in vitro. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2018; 36(4):352-356.
- (31) Kucukyilmaz E., Savas S. Measuring the remineralization potential of different agents with quantitative light-induced fluorescence digital Biluminator. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2017; 15(1): e101-e106.
- (32) Savas S., Kucukyilmaz E., Celik EU. Effects of remineralization agents on artificial carious lesions. *Pediatr Dent.* 2016 ; 38(7) :511-518.
- (33) Jablonski-Momeni A., Heinzl-Gutenbrunner M. Efficacy of the self-assembling peptide P11-4 in constructing a remineralization scaffold on artificially-induced enamel lesions on smooth surfaces. *J Orofac Orthop.* 2014; 75(3):175-90.
- (34) Silvertown JD., Wong BPY., Sivagurunathan KS., Abrams SH., Kirkham J., Amaechi BT. Remineralization of natural early caries lesions in vitro by P11 -4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. *J Investig Clin Dent.* 2017; 8(4).
- (35) Suda S., Takamizawa T., Takahashi F., Tsujimoto A., Akiba S., Nagura Y., et al. Application of the self-assembling peptide P11-4 for prevention of acidic erosion. *Oper Dent.* 2018; 43(4):E166-E172.
- (36) Ceci M., Mirando M., Beltrami R., Chiesa M., Colombo M., Poggio C. Effect of self-assembling peptide P11 -4 on enamel erosion: AFM and SEM studies. *Scanning.* 2016; 38(4):344-51.
- (37) Attin T., Becker K., Wiedemeier DB., Schmidlin PR., Wegehaupt FJ. Anti-erosive effect of a self-assembling peptide gel. *Swiss Dent J.* 2017;127(10):857-864.
- (38) Kamal D., Hassanein H., Elkassas D., Hamza H. Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride : an *in vitro* study. *J Clin Exp Dent.* 2020; 12(2):e161-e168.
- (39) Ardu S., Varatharaju V., di Bella E., Rossier I., Krejci I. Protection against discolouration by two over-the counter desensitising products. *Oral Health Prev Dent.* 2018; 16(5):439-444.
- (40) Bilge K., Kılıç V. Effects of different remineralizing agents on color stability and surface characteristics of the teeth following vital bleaching. *Microsc Res Tech.* 2021; 84(10):2206-2218.
- (41) Knaup T., Korbmacher-Steiner H., Jablonski-Momeni A. Effect of the caries-protective self-assembling peptide P11-4 on shear bond strength of metal brackets. *J Orofac Orthop.* 2021; 82(5):329-336.

- (42) Moreira KM., Bertassoni LE., Davies RP., Joia F., Höfling JF., Nascimento FD., et al. Impact of biomineralization on resin/biomineralized dentin bond longevity in a minimally invasive approach: an "in vitro" 18-month follow-up. *Dent Mater.* 2021; 37(5):e276-e289.
- (43) Barbosa-Martins LF., de Sousa JP., de Castilho ARF., Puppini-Rontani J., Davies RPW., Puppini-Rontani RM. Enhancing bond strength on demineralized dentin by pre-treatment with selective remineralising agents. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018; 81:214-221.
- (44) Hojabri N., Kunzelmann KH. Adhesion and whitening efficacy of P11-4 self-assembling peptide and HAP suspension after using NaOCl as a pre-treatment agent. *BMC Oral Health.* 2022 ;22(1):59.
- (45) Jablonski-Momeni A., Korbmacher-Steiner H., Heinzl-Gutenbrunner M., Jablonski B., Jaquet W., Bottenberg P. Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix P11-4 in the prevention of artificial caries lesions. *Sci Rep.* 2019; 9(1):269.
- (46) Soares R., De Ataíde IN., Fernandes M., Lambor R. Assessment of enamel remineralisation after treatment with four different remineralising agents : a scanning electron microscopy (SEM) study. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(4):ZC136-ZC141.
- (47) Surekha GL., Vinay C., Baliga S., Uloopi KS., RojaRamya KS., Penmatsa C. Effect of preconditioning the fractured coronal fragments with remineralizing agents on fracture resistance of re-attached teeth. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2021; 39(4):384-387.
- (48) Schmidlin P., Zobrist K., Attin T., Wegehaupt F. In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix proteins or self-assembling peptides. *J Appl Oral Sci.* 2016; 24(1):31–36.
- (49) Özdemir Ş., Taran PK., Mammadlı N., Altınova İS., Gazioğlu I. Remineralization potential of P11-4 and fluoride on secondary carious primary enamel : a quantitative evaluation using microcomputed tomography. *Microsc Res Tech.* 2022; 85(2):807-812.
- (50) Barbosa-Martins LF., Sousa JP., Alves LA., Davies RPW., Puppini-Rontani RM. Biomimetic mineralizing agents recover the micro tensile bond strength of demineralized dentin. *Materials (Basel).* 2018; 11(9):1733.
- (51) Hill R., Chen H., Lysek D., Gillam D. An in vitro comparison of a novel self-assembling peptide matrix gel and selected desensitizing toothpastes in reducing fluid flow by dentine tubular occlusion. *Journal of Dental and Maxillofacial Research.* 2020.
- (52) Gözetici B., Öztürk-Bozkurt F., Toz-Akalın T. Comparative evaluation of resin infiltration and remineralisation of noncavitated smooth surface caries lesions : 6-month results. *Oral Health Prev Dent.* 2019;17(2):99-106.

- (53) Welk A., Ratzmann A., Reich M., Krey KF., Schwahn C. Effect of self-assembling peptide P11-4 on orthodontic treatment-induced carious lesions. *Sci Rep.* 2020; 10(1):6819.
- (54) Alkilzy M., Tarabaih A., Santamaria RM., Splieth CH. Self-assembling peptide P11-4 and fluoride for regenerating enamel. *J Dent Res.* 2018; 97(2):148-154.
- (55) Kobeissi R., Badr SB., Osman E. Effectiveness of self-assembling peptide P<sub>11</sub>-4 compared to tricalcium phosphate fluoride varnish in remineralization of white spot lesions: a clinical randomized trial. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2020 ;13(5):451-456.
- (56) Schlee M., Schad T., Koch JH., Cattin PC., Rathe F. Clinical performance of self-assembling peptide P<sub>11</sub>-4 in the treatment of initial proximal carious lesions : a practice-based case series. *J Investig Clin Dent.* 2018 ;9(1).
- (57) Kondelova P., Mannaa A., Bommer C., Abdelaziz M., Daeniker L., di Bella E., et al. Efficacy of P<sub>11</sub>-4 for the treatment of initial buccal caries: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2020 ;10(1):20211.
- (58) Schlee M., Rathe F., Bommer C., Bröseler F., Kind L. Self-assembling peptide matrix for treatment of dentin hypersensitivity : a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2018 ; 89:653– 660.
- (59) Bommer C., Waller T., Hilbe M., Wiedemeier D., Meyer N., Mathes S., et al. Efficacy and safety of P<sub>11</sub>-4 for the treatment of periodontal defects in dogs. *Clin Oral Investig.* 2022 ;26(3):3151-3166.

## Table des illustrations

Figure 1 : Illustration de la formule semi-développée de P11-4	16
Figure 2 : Illustration de la structure de l'hydroxyapatite	17
Figure 3 : Schéma illustrant la croissance cristalline pendant l'amélogenèse	19
Figure 4 : Représentation topologique de l'assemblage de monomères alpha en un feuillet beta polymérique	21
Figure 5 : Représentation schématique du réseau fibrillaire auto-assemblé P11-4 à différentes échelles	22
Figure 6 : Configuration d'équilibre obtenue par auto-assemblage hiérarchique de peptides en fonction de la concentration	23
Figure 7 : Diagramme de la nucléation et croissance cristalline	24
Figure 8 : Schéma illustrant les étapes de réparation d'une lésion carieuse débutante par P11-4	25
Figure 9 : Représentation schématique de la régénération de l'émail déminéralisé par l'application de P11-4	25
Figure 10 : caractérisation de P11-4 au sein d'une lésion carieuse artificielle	26
Figure 11 : Conditionnement de Curodont Repair® et son applicateur dédié	29
Figure 12 : Conditionnement de Curodont Protect® à visée professionnelle	29
Figure 13 : Coupes d'émail observées au MEB après exposition acide provoquée	30
Figure 14 : Conditionnement de Curodont D'Senz® à visée professionnelle	30
Figure 15 : Coupes d'émail observées au MEB après ouverture des tubulis dentinaires et application de Curodont D'Senz®	31
Figure 16 : Protocole d'application de P11-4 sur une lésion carieuse initiale active sur une molaire inférieure permanente en éruption	32
Figure 17 : méthode d'utilisation de Curodont Repair® avec son applicateur dédié	33
Figure 18 : Diagramme de flux d'une scoping review suivant le modèle PRISMA	36
Figure 19 : Observations au MEB de l'étude clinique menée par Schlee et al	70

## **Table des tableaux**

Tableau 1 : Synthèse des caractéristiques des publications incluses	36
Tableau 2 : Synthèse des articles originaux in vitro	37
Tableau 3 : Synthèse des articles originaux in vivo	58

L'intérêt de l'oligopeptide P11-4 en prévention bucco-dentaire

**Guy-François MARTEAU** - p.81 ; ill.19 ; réf.59

**Domaines** : Prévention - Biochimie et biophysique

**Mots clés Libres** : oligopeptide P11-4, prévention bucco-dentaire, lésion carieuse, érosion, hypersensibilité, régénération, reminéralisation

Résumé de la thèse :

La maladie carieuse initiale représente l'un des principaux défis pour le praticien tant par sa complexité de diagnostic que par le choix de la thérapeutique la plus adaptée.

La recherche de ces dernières années a permis l'élaboration d'une approche alternative concernant la prévention et le traitement de ces lésions carieuses initiales par la mise au point d'une thérapeutique biomimétique centrée sur un peptide auto-assemblé nommé « P11-4 ».

L'objectif de ce travail était de faire une synthèse des connaissances actuellement disponibles sur l'efficacité supposée de P11-4 dans la régénération amélaire et notamment dans la prise en charge de la maladie carieuse initiale, de l'érosion dentaire et de l'hypersensibilité dentinaire.

Ce travail de synthèse suggère que P11-4 montre une supériorité en raison de son potentiel de régénération guidée de l'émail ouvrant les portes à un nouveau concept de cicatrisation de l'émail.

Des travaux de recherche complémentaires sont nécessaires pour pouvoir tirer des conclusions nettes.

**JURY :**

**Président : Monsieur le Professeur Thomas COLARD**

**Assesseurs : Madame le Docteur Céline CATTEAU**

**Monsieur le Docteur Xavier COUTEL**

**Monsieur le Docteur Maxime BEDEZ**