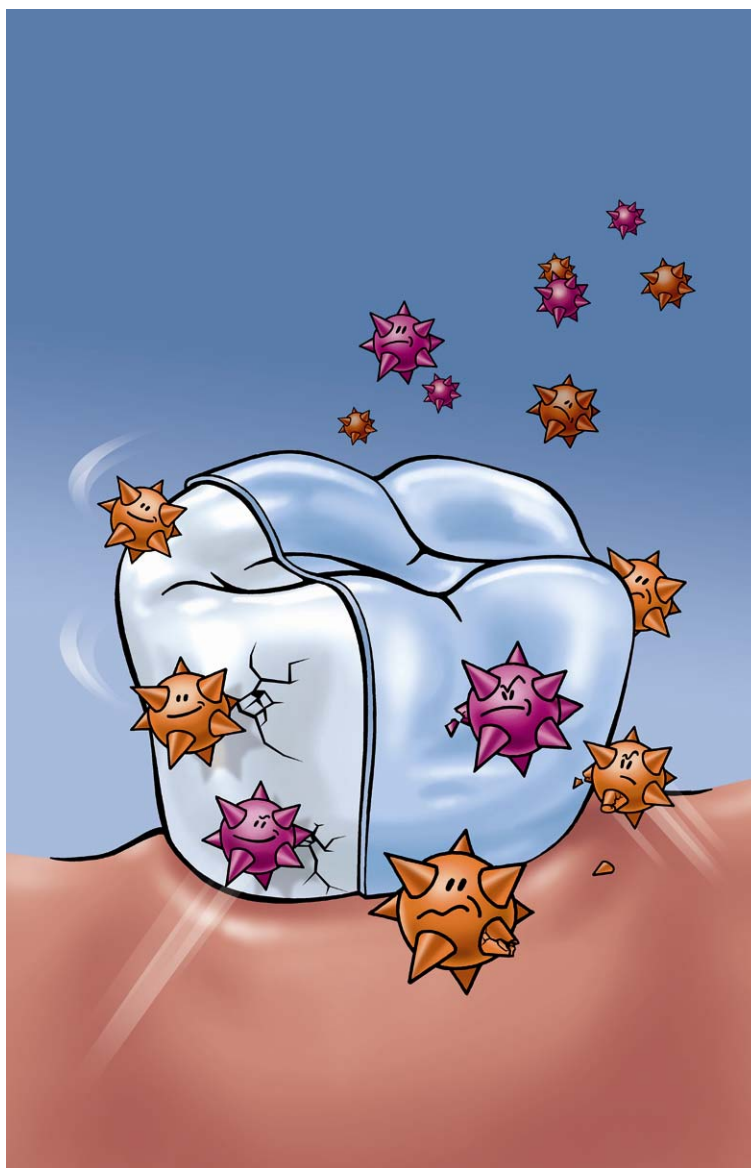


# Cervitec<sup>®</sup> Plus



## Dossier Scientifique

# Sommaire

<b>1. Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Composition</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Traitement des hypersensibilités au collet</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1 Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2 Réduction de la perméabilité de la dentine in-vitro - Pr Grégoire (Toulouse, France ...</b>	<b>6</b>
<b>3.3 Etudes cliniques</b> .....	<b>7</b>
3.3.1 Dr Ziebolz (Göttingen, Allemagne) .....	7
<b>4. Réduction de l'activité bactérienne sur la surface dentaire</b> .....	<b>8</b>
<b>4.1 Introduction</b> .....	<b>8</b>
<b>4.2 Expériences cliniques avec Cervitec</b> .....	<b>9</b>
4.2.1 Prévention des caries .....	9
4.2.2 Femmes enceintes .....	10
4.2.3 Jeunes enfants et dents de lait.....	11
4.2.4 Puits et sillons.....	11
4.2.5 Espaces interdentaires .....	13
4.2.6 Appareils orthodontiques.....	14
4.2.7 Surfaces radiculaires exposées et patients âgés .....	16
4.2.8 Protection des restaurations et des implants .....	17
<b>4.3 Cervitec Plus – Etudes in vitro</b> .....	<b>19</b>
4.3.1 Essai de zone d'inhibition de streptocoques mutans (R&D Ivoclar Vivadent).....	19
4.3.2 Inhibition d'autres micro-organismes oraux (R&D Ivoclar Vivadent) .....	19
<b>4.4 Cervitec Plus – Etudes cliniques en cours</b> .....	<b>20</b>
4.4.1 Pr Svante Twetman (Copenhague, Danemark) .....	20
<b>5. Biocompatibilité</b> .....	<b>21</b>
<b>5.1 Application</b> .....	<b>21</b>
<b>5.2 Données toxicologiques</b> .....	<b>21</b>
5.2.1 Toxicité orale aigüe .....	21
5.2.2 Toxicité locale aigüe (compatibilité des tissus et irritation) .....	21
5.2.3 Cytotoxicité .....	22
5.2.4 Génotoxicité.....	22
5.2.5 Sensibilisation .....	22
<b>6. Bibliographie</b> .....	<b>23</b>

# 1. Introduction

Cervitec Plus est une évolution de Cervitec, le vernis protecteur à la chlorhexidine utilisé avec succès depuis 1993.

Indications :

- protection des surfaces radiculaires exposées
- traitement des collets sensibles
- réduction de l'activité bactérienne sur les surfaces dentaires

Cervitec Plus contient un composant innovant dans la formulation du vernis, pour une meilleure adhésion et une meilleure désensibilisation. Le composant du vernis est dissout dans l'eau/éthanol, ce qui réduit la sensibilité du matériau à l'humidité. Le solvant organique ethyl acetate, généralement perçu comme désagréable, a été remplacé par un mélange eau-éthanol neutre, afin que le produit soit mieux accepté, même par les patients les plus sensibles.

La composition éprouvée, qui inclut 1% de diacetate chlorhexidine et 1% de thymol comme composants actifs antimicrobiens, a été conservée. Le vernis, une fois sec, contient environ 10% de chlorhexidine et 10% de thymol.



## 2. Composition

### Composition du vernis avant application (en % poids):

Fonction	Composant	(en % poids)
Solvant	Ethanol, eau	90
Excipients	Copolymère vinyl acetate et copolymère acrylate	8
Principe actif	Thymol	1
Principe actif	Diacétate de chlorhexidine	1

### Composition du vernis Cervitec Plus sec (en % poids):

Composant	(en % poids)
Copolymère vinyl acetate et copolymère acrylate	~ 80
Thymol	~ 10
Diacétate de chlorhexidine	~ 10
<b>pH</b>	<b>6,5 - 7</b>

## 3. Traitement des hypersensibilités au collet

### 3.1 Introduction

Les chirurgiens dentistes sont souvent amenés, dans leur pratique quotidienne, à rencontrer des cas de patients souffrant d'hypersensibilités au niveau cervical. Même si ce ne sont pas des pathologies au sens strict du terme, elles sont inconfortables pour le patient et peuvent affecter considérablement leur vie quotidienne et conduire à une détérioration de l'hygiène buccale.

Habituellement, les hypersensibilités sont dues à des tubuli dentinaires ouverts. Ces derniers peuvent se retrouver exposés en raison d'une lésion iatrogène (préparation de la dent au cabinet) ou de la perte de la gaine d'émail protectrice ou de la boue dentinaire sur la surface dentaire (à cause d'un brossage excessif par exemple). La théorie hydrodynamique de sensibilité dentinaire est largement admise aujourd'hui pour expliquer le mécanisme impliqué dans la sensibilité dentaire, et donc dans les hypersensibilités dentinaires. Les hypothèses de la théorie hydrodynamique concluent que les nerfs sensoriels de la dent sont activés par le rapide mouvement bidirectionnel de liquide provoqué par certains stimuli à l'intérieur des tubuli dentinaires. En principe, ces stimuli (changements de température, activité osmotique) provoquent des modifications de pression dans la dentine, ce qui conduit à une excitation de certains nerfs de la dent. Des études *in-vivo* ont révélé que la réponse des nerfs pulpaire est liée à la pression exercée et, donc, à la vitesse du mouvement de liquide [1].

Par conséquent, il y a deux manières de traiter l'hypersensibilité : (a) en bloquant les tubuli dentinaires pour éviter le mouvement de liquide, ou (b) en inhibant la transmission neuronale des stimuli. Le premier mécanisme est employé dans une large majorité de produits disponibles actuellement pour le traitement des dents hypersensibles.

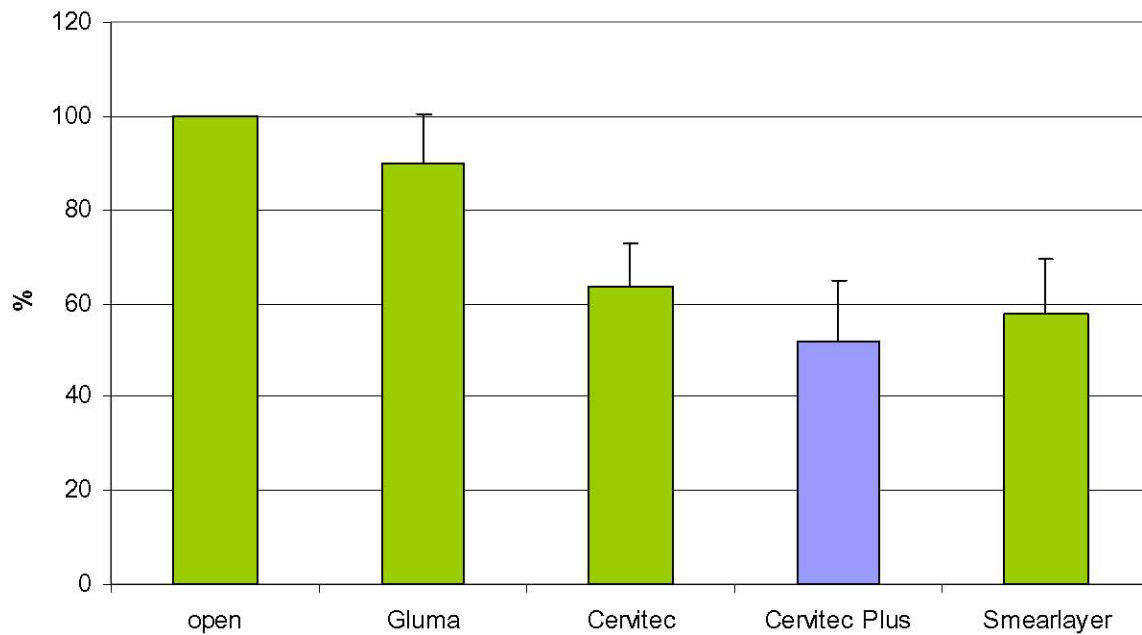
Cervitec / Cervitec Plus se base également sur le scellement hermétique des tubuli dentinaires. L'effet de désensibilisation de Cervitec a été testé dans deux expériences cliniques qui ont confirmé son efficacité [2; 3].

Cervitec Plus a été étudié dans une étude randomisée et contrôlée par le Dr Ziebolz (Pr Mausberg, Göttingen, Allemagne).

### 3.2 Réduction de la perméabilité de la dentine in-vitro - Pr Grégoire (Toulouse, France)

L'efficacité de scellement de la dentine peut être évaluée par le test de perméabilité de la dentine selon Pashley. Dans ce test, on mesure le mouvement de liquide à travers des disques de dentine scellée hermétiquement ou non. On mesure la réduction de la perméabilité de la dentine humaine après l'application de Cervitec Plus par rapport à Cervitec et Gluma. Des dents avec une couche de boue dentinaire ont été utilisées comme moyen de contrôle. La présence de boue dentinaire est une condition naturelle des dents non sujettes aux problèmes de sensibilité. Dans cette étude, Cervitec Plus a montré, en moyenne, la plus grande capacité à réduire la perméabilité et a obtenu une efficacité de scellement hermétique comparable à celle de la boue dentinaire.

Effet de différents désensibilisants sur la perméabilité de la dentine



### 3.3 Etudes cliniques

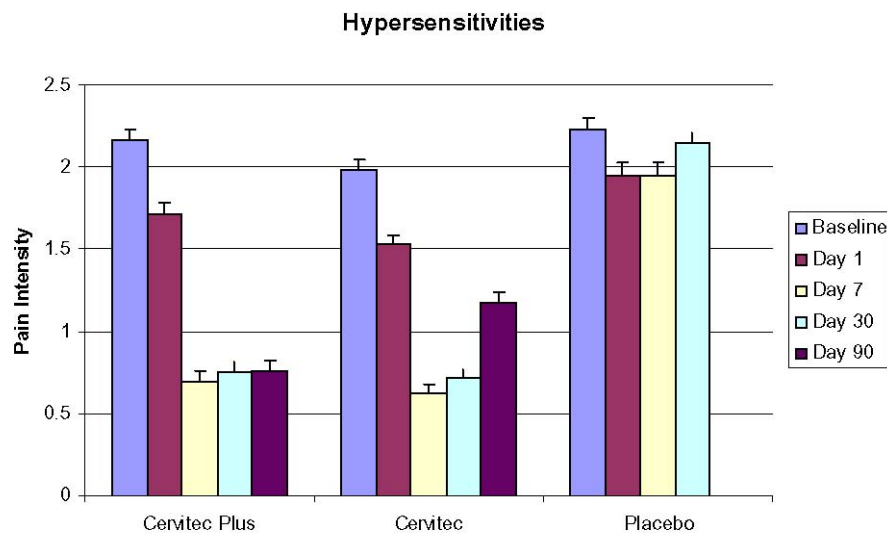
#### 3.3.1 Dr Ziebolz (Göttingen, Allemagne)

**Directeur d'étude :** Dr Dirk Ziebolz et Pr Rainer Mausberg, Université de Göttingen (Allemagne)

**Type d'étude :** Etude clinique à trois branches, randomisée, contrôlée par placebo, destinée à évaluer l'efficacité de Cervitec et Cervitec Plus en tant qu'agents désensibilisants sur des patients présentant des surfaces de dentines radiculaires exposées.

**Expérience :** Chacun des trois groupes (Cervitec Plus, Cervitec, placebo) contenant 40 patients (708 dents au total). Chaque produit a été appliqué une fois. La sensibilité dentaire a été déclenchée en utilisant de l'eau froide ou un souffle d'air comme stimulus, et la douleur ressentie a été évaluée sur une échelle de 0 à 4. L'effet soulageant a été évalué après 1 jour, 1 semaine et 3 mois.

**Résultats:** Les résultats ont montré que Cervitec Plus et Cervitec sont capables de réduire significativement l'intensité de la réaction d'hypersensibilité, tandis qu'aucune amélioration notable n'a été relevée dans le groupe de contrôle. L'effet de ces deux vernis était déjà perceptible un jour après leur application, et une amélioration significative a été observée après 7 jours. Ces bons résultats se sont confirmés après 4 semaines. L'effet protecteur de Cervitec Plus est resté constant jusqu'à la fin de la période d'observation de 3 mois, tandis que l'effet de Cervitec a commencé à diminuer.



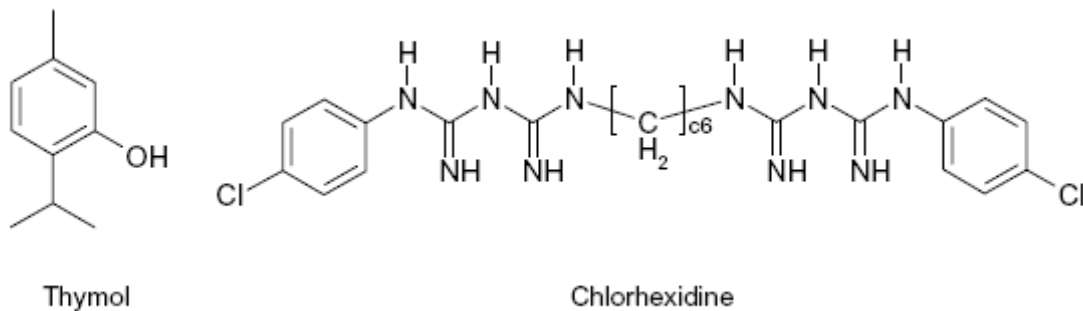
*Réduction des hypersensibilités après une application de Cervitec Plus, Cervitec ou placebo (moyenne ± marge d'erreur)*

## 4. Réduction de l'activité bactérienne sur la surface dentaire

### 4.1 Introduction

Ces dernières décennies, la chlorhexidine est devenue une référence parmi les substances antimicrobiennes utilisées en dentisterie. Son efficacité sur un large spectre d'organismes pathogènes a été démontrée. En concentrations élevées, par exemple 100 ppm, la chlorhexidine est capable de détruire les membranes cellulaires des bactéries et a donc un effet bactéricide. Un effet bactériostatique est obtenu à seulement 0,11 ppm de chlorhexidine. Les streptocoques mutans cariogènes sont particulièrement sensibles à la chlorhexidine. L'application de préparation contenant de la chlorhexidine réduit la formation de plaque. L'efficacité particulière de la chlorhexidine par rapport à d'autres substances est sans aucun doute liée à sa substantivité élevée. Elle se dépose sur les surfaces buccales, créant des réservoirs à diffusion lente. L'utilisation d'un système de vernis avantage de manière décisive la formation d'un dépôt. Des liaisons électrostatiques et des interactions existent entre la chlorhexidine en tant que cation et les protéines, glycoprotéines de la salive, la plaque et l'hydroxyapatite d'émail. En raison des changements dans l'environnement buccal, la substance active est relarguée pendant longtemps. L'utilisation prolongée de bains de bouche ou de gels à la chlorhexidine peut provoquer des colorations des dents, des muqueuses, de la langue et des restaurations en composite. Ces effets secondaires indésirables peuvent être évités en utilisant un vernis à base de chlorhexidine.

Le thymol est un composant de l'huile essentielle extraite du thym (*Thymus vulgaris*). Il fait partie de la famille des phénols et possède un effet antimicrobien et des propriétés fongistatiques prononcées similaires à celles de la chlorhexidine. Le thymol a le pouvoir de dénaturer les protéines et de détruire les membranes cellulaires, inhibant ainsi la croissance d'un grand nombre de micro-organismes.

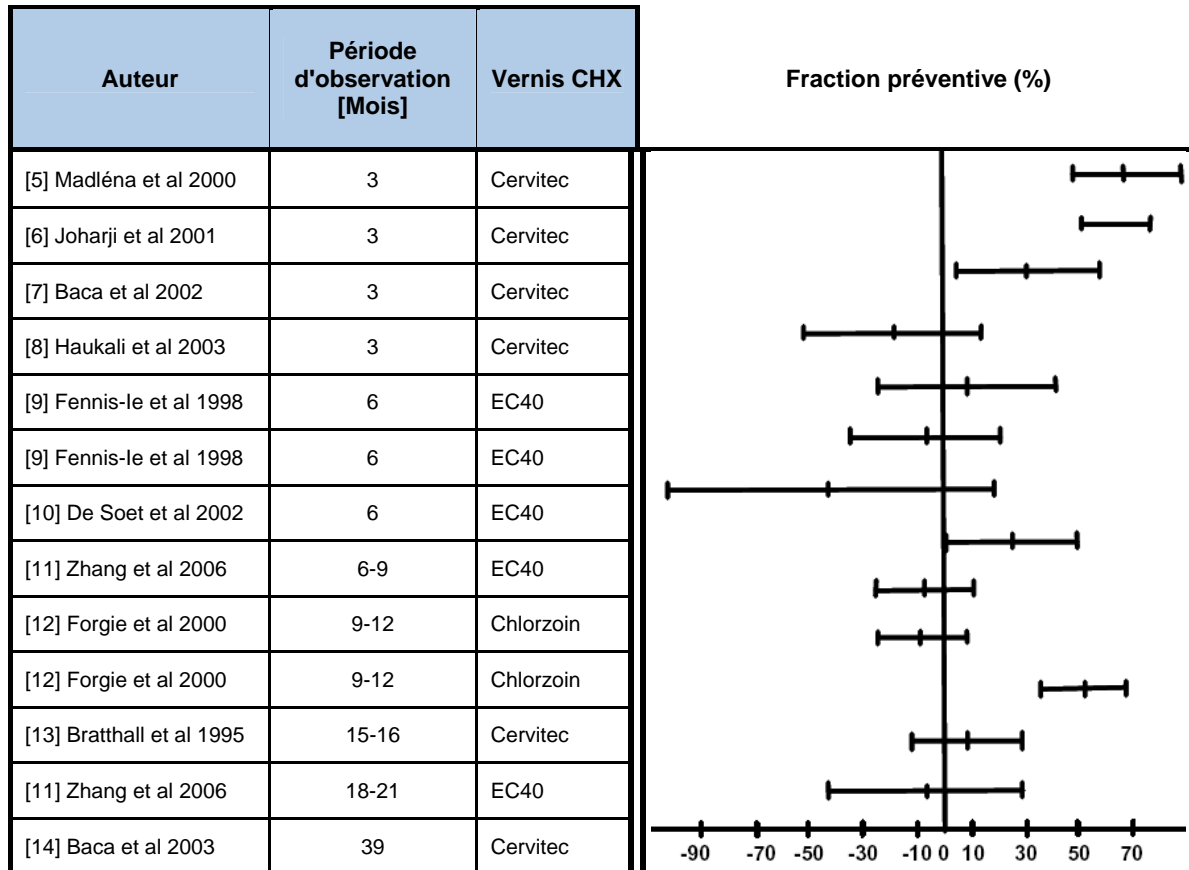




## 4.2 Expériences cliniques avec Cervitec

### 4.2.1 Prévention des caries

L'effet antimicrobien de Cervitec a été étudié et confirmé dans de nombreuses études *in vivo* (voir les chapitres suivants). Les résultats obtenus dans les tests d'efficacité antimicrobienne sur des surfaces dentaires critiques sont d'excellents indicateurs des propriétés anti-cariogènes d'un produit. L'effet anti-cariogène des vernis à base de chlorhexidine chez les enfants, adolescents et jeunes adultes a été observé dans une étude systématique publiée en 2006 et dans laquelle Cervitec a montré une efficacité supérieure à celle des deux autres vernis à la chlorhexidine disponibles à ce moment [4].



#### 4.2.2 Femmes enceintes

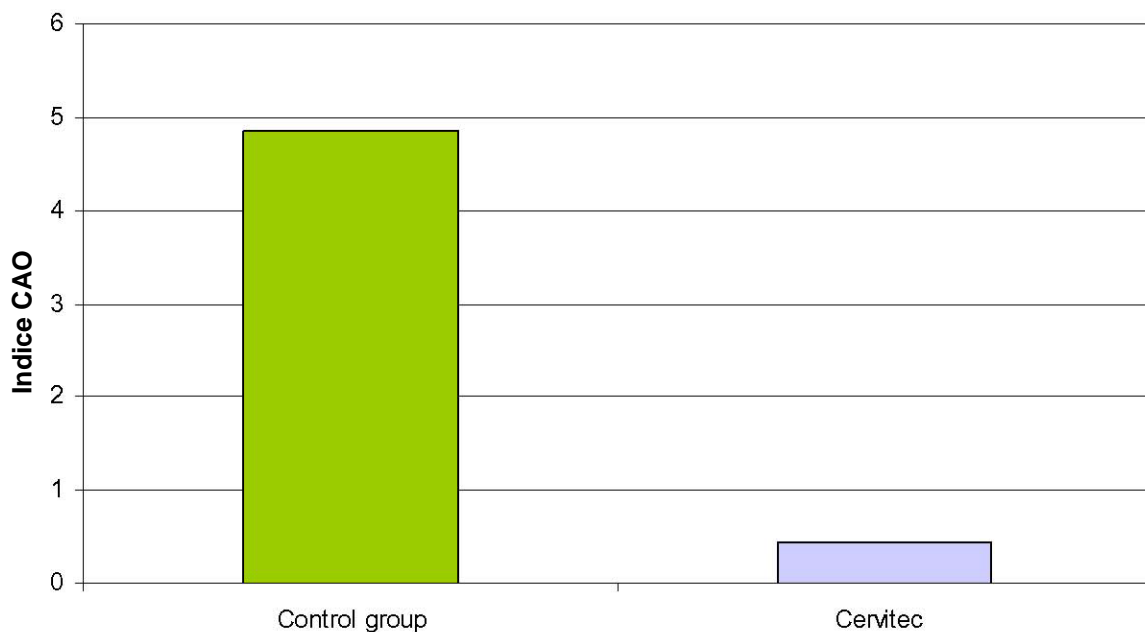
Par essence, les caries de la petite enfance (Early Childhood Caries - ECC) peuvent être évitées. La principale cause des EEC est la consommation de liquides sucrés (principalement les thés, les jus de fruits et tous types de boissons non alcoolisées) proposés aux enfants jour et nuit en biberon et tasse anti-fuite. Les parents d'enfants à risque carieux élevé doivent faire l'objet d'un conseil plus poussé sur les habitudes alimentaires. Ils doivent de plus être motivés sur l'utilisation des procédures précoces d'hygiène bucco-dentaire, et correctement informés des mesures de prévention.

L'utilisation de Cervitec Plus peut être une mesure d'aide. Diverses études ont démontré que l'utilisation de Cervitec avait un effet préventif sur le développement et la progression des caries de la petite enfance. Deux études ont révélé que le traitement préventif des femmes enceintes réduisait la transmission des streptocoques mutans et la fréquence des caries chez l'enfant.

*Dubielecka M, Slotwinska SM (2005): Suppression of caries in mothers and caries risk in offspring [15]*

L'objectif de cette étude était d'observer l'effet anti-cariogène de Cervitec sur les femmes enceintes et leurs bébés. Cervitec a été appliqué sur 97 femmes enceintes tous les 6 mois jusqu'aux 3 ans de l'enfant (groupe de contrôle : 60 femmes enceintes non traitées) La fréquence des caries chez les enfants dont les mères ont été traitées avec Cervitec est significativement plus faible que chez les enfants du groupe de contrôle.

**Indice CAO chez les enfants de 3 ans**



*Duskova J, Broukal Z, Kratky M (2000): Inhibition of the oral Streptococcus mutans transfer in the mother and child care: results in mothers and infants in the 3rd year of study [16]*

La prophylaxie antimicrobienne prénatale et les traitements de suivi avec Cervitec préviennent la transmission de quantités mesurables de streptocoques mutans de la mère à l'enfant jusqu'à l'âge de deux ans. De plus, la formation de caries et de plaque chez les mères traitées avec Cervitec pendant cette étude, a diminué. La santé de leurs tissus gingivaux était meilleure que celle du groupe de contrôle.

#### 4.2.3 Jeunes enfants et dents de lait

*Plotzitza B, Kneist S, Berger J, Hetzer G (2005): Efficacy of chlorhexidine varnish applications in prevention of early childhood caries [17]*

Dans cette étude, on a évalué l'effet anti-cariogène de Cervitec sur des enfants âgés d'un an ayant un risque carieux élevé (niveau de streptocoques mutans à  $10^5$  cfu/ml dans la salive) et on l'a comparé à un groupe de contrôle non traité. Cervitec a été appliqué tous les trois mois pendant un an, et la présence de caries a été évaluée chez les enfants alors âgés de deux ans. L'étude a montré que, comparé au groupe de contrôle, le nombre de caries était bien inférieur grâce à l'application de Cervitec. ( $p = 0,02$  pour l'indice CAO). Cependant, l'étude a aussi révélé que les mauvaises habitudes alimentaires ne peuvent pas être compensées par l'utilisation de Cervitec.

*Baca B, Munoz M, M Bravo, P Junco, AP Baca (2004): Effectiveness of chlorhexidin-thymol varnish in preventing caries lesions in primary molars [18]*

L'étude, impliquant 181 enfants scolarisés âgés de six à sept ans, a évalué l'effet anti-cariogène de Cervitec en comparaison avec un placebo, sur les dents de lait (molaires). Cervitec a été appliqué tous les trois mois pendant deux ans. L'étude a montré qu'après deux ans, la fréquence des caries pouvait être réduite de 46% ( $p = 0,04$  l'indice CAO) chez les patients n'ayant aucune carie au départ. Chez les patients présentant déjà des caries, aucune amélioration n'a pu être obtenue.

#### 4.2.4 Puits et sillons

Aujourd'hui, presque 90% des lésions carieuses chez enfants des pays ayant des programmes de prévention avancés sont localisées dans les puits et sillons. [19]. Comme la couche d'émail est plus fine et moins bien minéralisée au fond du sillon, les caries peuvent progresser assez rapidement dans la dentine. Le scellement des puits et sillons est utilisé comme mesure de prévention. Si le scellement est impossible, parce qu'un contrôle de l'humidité de peut être obtenu, l'application de Cervitec Plus représente une alternative efficace.

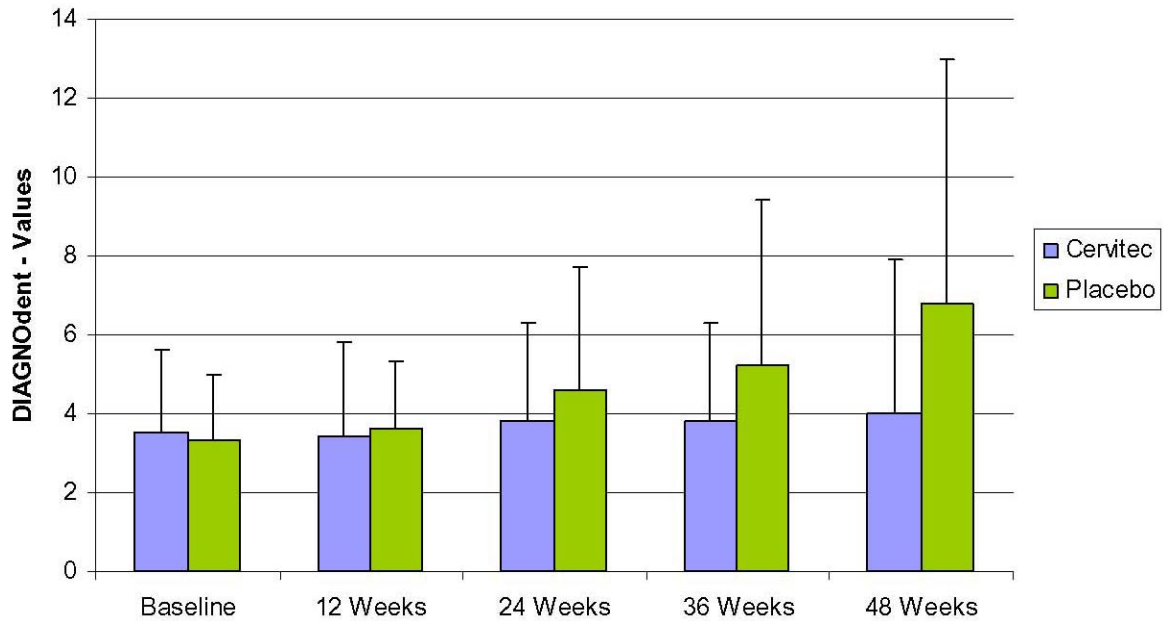
L'effet anti-cariogène de Cervitec sur les puits et sillons a été démontré dans plusieurs études cliniques [6; 7; 13; 20-22].

#### Sélection d'études :

*Sköld-Larsson K, Fornell AC, Lussi A, Twetman S (2004): Effect of topical applications of a chlorhexidine / thymol-containing varnish on fissure caries assessed by laser fluorescence [21]*

Dans cette étude, le développement des caries de sillons a été examiné à l'aide de la méthode DIAGNOdent. Trente-deux enfants âgés de quatorze ans ont été traités avec Cervitec et un placebo selon une méthode "split-mouth design" (les deux produits ont été appliqués dans chaque bouche, mais sur des quadrants différents), puis réexaminés à intervalles de douze semaines. Les valeurs DIAGNOdent du placebo ont montré une évolution bien supérieure à celle du groupe Cervitec.

### Valeurs DIAGNOdent moyennes sur les puits et sillons de molaires



*Bratthall D, Serinirach R, Rapisuwon S, Kuratana M, Luangjarmekorn V, Luksila K (1995): A study into the prevention of fissure caries using an antimicrobial varnish [13]*

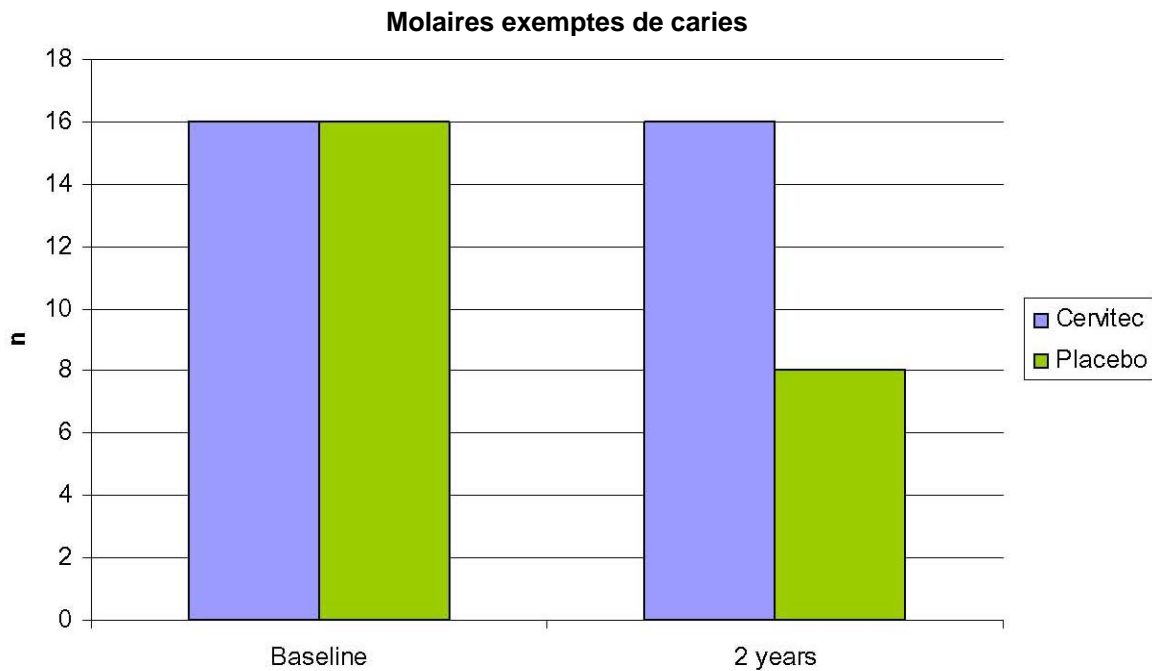
Cervitec réduit le développement des caries de sillon. Ceci est le résultat d'une étude sur deux ans impliquant 211 enfants âgés de sept à huit ans, et 212 enfants âgés de douze à treize ans. La méthode "split-mouth design" a été utilisée dans cette étude. La partie incisale d'une molaire a été traitée avec Cervitec trois fois la première année, tandis que la molaire opposée sur la même arcade a servi de contrôle.

*Baca P, Muñoz MJ, Junco P, Baca AP (2002): Effectiveness of chlorhexidine-thymol varnish for caries reduction in permanent first molars of 6-7-year-old children: 24-month clinical trial [7]*

Cervitec réduit le développement des caries sur les molaires définitives. Ceci a été démontré dans une étude *in vivo* sur deux ans, impliquant 86 enfants dans un groupe de test et 95 enfants dans un groupe de contrôle. Les enfants étaient âgés de six à sept ans. Si les dents n'ont pu être scellées ou si une mesure de protection globale est souhaitée pour les molaires émergentes, Cervitec représente une alternative viable pour la prévention des caries.

*Araujo A, Naspitz G, Chelotti A, Cai S (2002): Effect of Cervitec on mutans streptococci in plaque and on caries formation on occlusal fissures of erupting permanent molars [22]*

Cervitec a diminué les streptocoques mutans sur la plaque des molaires définitives émergentes et a considérablement réduit la sensibilité aux caries de ces dents. Tandis que les molaires traitées avec Cervitec à trois mois d'intervalle n'ont pas été touchées par les caries, 8 des 16 dents de contrôle ont développé des premières caries après deux ans.



*Joharji RM, Adenubi JO (2001): Prevention of pit and fissure caries using antimicrobial varnish: 9 month clinical evaluation [6]*

Dans cette étude, l'augmentation des lésions carieuses dans les sillons est fonction de la quantité de streptocoques mutans sur la plaque des sillons. Cervitec a considérablement réduit la formation des caries de sillon. Ceci est le résultat d'une étude sur 9 mois utilisant une méthode d'étude par héli-arcade, et impliquant 94 enfants âgés de sept à huit ans, et 86 enfants âgés de douze à quatorze ans.

#### 4.2.5 Espaces interdentaires

Outre les caries de sillon, les caries proximales sont les plus courantes chez les enfants et les jeunes adultes. La fréquence et l'étendue de ce type de caries sont statistiquement liées à une consommation régulière de sucres et un taux élevé de streptocoques mutans. L'application de Cervitec et son effet sur la charge bactérienne et/ou la progression des caries ont été examinés dans plusieurs études [8; 23-31]

#### Sélection d'études :

*Heintze SD, Twetman S: Interdental mutans streptococci suppression in vivo (2002): a comparison of different chlorhexidine regimens in relation to restorative material [31]*

Diverses administrations de chlorhexidine ont été testées sur 128 patients ayant un taux élevé de streptocoques mutans sur une période de trois mois. Cervitec, appliqué sur de l'émail intact et des amalgames s'est montré tout aussi efficace à réduire la quantité de bactéries que l'application d'un vernis à 40% de chlorhexidine ou d'un brossage quotidien avec un gel à 1% de chlorhexidine pendant deux semaines. Les résultats de cette étude ont conduit à la conclusion que la dentine radiculaire fonctionne comme un "dépôt" de CHX, qui libère la CHX graduellement sur une période d'environ six mois.

*Twetman S, Petersson L (1999): Interdental caries incidence and progression in relation to mutans streptococci suppression after chlorhexidine / thymol varnish treatments in schoolchildren [25]*

Dans cette étude sur deux ans, 110 enfants ont été traités avec Cervitec selon une "méthode intensive" (3 applications en deux semaines). Soixante-trois enfants non traités ont été utilisés comme contrôle. La quantité de streptocoques mutans a été déterminée, et le taux de caries enregistré sur une période de deux ans. Il a été démontré que la diminution du taux de caries était liée à la diminution du nombre de SM ( $p < 0.01$ ).

*Twetman S, Petersson L (1997): Effect of different chlorhexidine varnish regimes on mutans streptococci levels in interdental plaque and saliva [29]*

Cette étude sur six mois impliquant 88 enfants scolarisés a montré que les traitements intensifs dans lesquels Cervitec était appliqué 3 fois en deux semaines étaient plus efficaces que trois applications sur trois mois. L'efficacité de ces mesures est mieux contrôlée à l'aide d'échantillons de plaque de zones spécifiques, car la réduction des bactéries dans la région interdentaire sensible n'est pas toujours correctement visible sur les échantillons de salive.

#### 4.2.6 Appareils orthodontiques

Une bonne hygiène bucco-dentaire encore plus importante pendant un traitement orthodontique que le reste du temps. Lorsque l'on porte des appareils orthodontiques, amovibles ou fixes, la plaque peut adhérer plus facilement à la surface dentaire. Si l'hygiène bucco-dentaire est insuffisante, des lésions de l'émail, des caries ou une inflammation des gencives peuvent apparaître.

L'effet anti-cariogène de Cervitec dans le cadre d'un traitement orthodontique a fait l'objet de diverses études [5; 32-38].

#### Sélection d'études :

*Øgaard B, Larsson E, Henriksson T, Birkhed D, Bishara S (2001): Effects of combined application of antimicrobial and fluoride varnishes in orthodontic patients [32]*

220 adolescents ont été traités soit avec Cervitec et Fluor Protector, soit uniquement avec Fluor Protector (dans le groupe de contrôle positif) toutes les 12 semaines pendant la durée de port d'appareils orthodontiques fixes (72 semaines). 100 autres adolescents n'ayant reçu aucun traitement par vernis ont servi de groupe de contrôle supplémentaire. Cervitec a considérablement réduit le nombre de SM de la plaque dans les premières 48 semaines et au moment du décollement. L'association de fluor et de chlorhexidine en vernis fut plus efficace dans la prévention du développement de nouvelles lésions carieuses sur les incisives supérieures que le traitement avec un vernis ne contenant que du fluor. Cela semble montrer une tendance claire, mais pas encore significative. Dans le groupe n'ayant reçu que le traitement au fluor, le nombre de lésions était presque deux fois plus élevé pendant la période de traitement.

*Eronat C, Alpöz AR (1997): Effect of Cervitec varnish on the salivary Streptococcus mutans levels on the patients with fixed orthodontic applications [34]*

Une seule application de Cervitec a considérablement réduit le nombre de streptocoques mutans dans la salive des patients portant des appareils orthodontiques fixes. Afin d'obtenir le meilleur effet antibactérien possible, le vernis doit être appliqué à trois mois d'intervalle. Cette information provient d'une étude impliquant 80 participants. Aucune réduction n'a été notée avec l'application d'un vernis placebo.

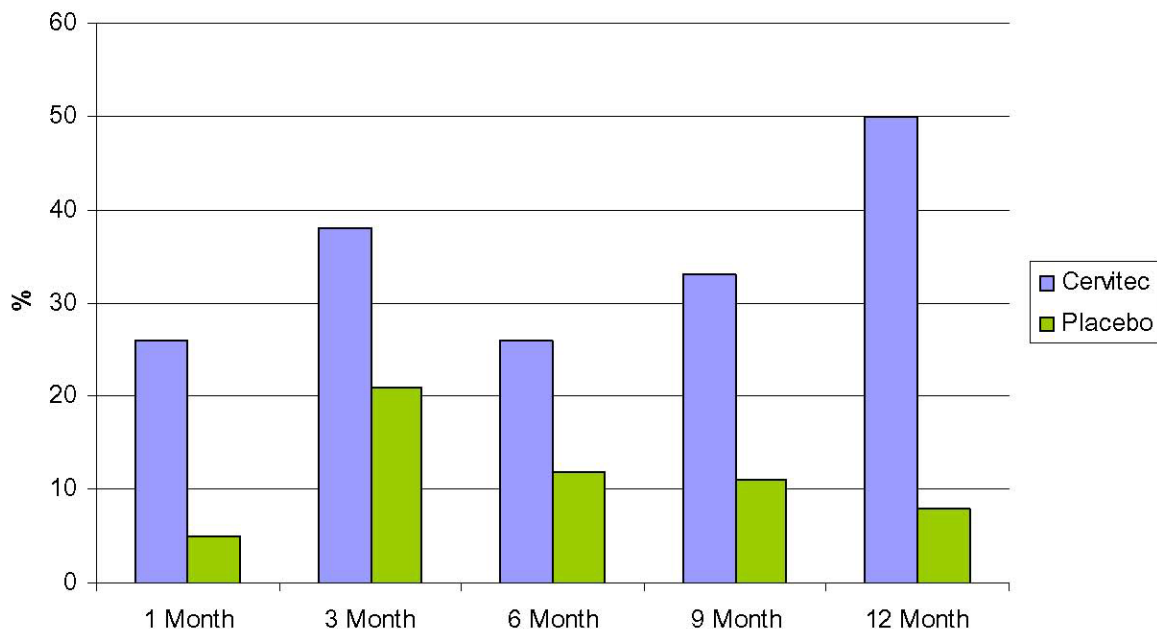
*Øgaard B, Larsson E, Glans R, Henriksson T, Birkhed D (1997): Antimicrobial effect of a chlorhexidine-thymol varnish (Cervitec) in orthodontic patients [36]*

Lorsque Cervitec est appliqué avant le collage des brackets, le nombre de streptocoques mutans dans la plaque est considérablement réduit. Dans l'étude sur six mois impliquant 198 adolescents, la prolifération des bactéries était bien inférieure dans le groupe test 5 mois après le collage des brackets, que chez les individus du groupe de contrôle traités uniquement avec le vernis fluoré Fluor Protector toutes les 12 semaines.

*M. Madléna, S. Marton, G. Nagy (2000): Effect of chlorhexidine varnish on bacterial levels in plaque and saliva during orthodontic treatment [5]*

Après l'application de Cervitec, le nombre d'échantillons de plaque sans streptocoques mutans augmente plus que ceux traités avec un vernis placebo. De plus, le nombre de nouvelles lésions carieuses trouvées après décolllement des brackets dans le groupe placebo est plus élevé que dans le groupe Cervitec.

**Quantité relative d'échantillons de plaque sans streptocoques mutans**



*Sköld K, Twetman S, Hallgren A, Yucel-Lindberg T, Modeer T (1998): Effect of a chlorhexidine/thymol-containing varnish on prostaglandine E2 levels in gingival cervical fluid [35]*

Dans cette étude sur des patients avec appareils orthodontiques et gingivites, les résultats 30 jours après l'application de Cervitec ont montré une baisse générale des saignements et des inflammations des gencives. Ainsi, la quantité de fluide gingival baisse, de même que la concentration de médiateur inflammatoire PGE2.

#### 4.2.7 Surfaces radiculaires exposées et patients âgés

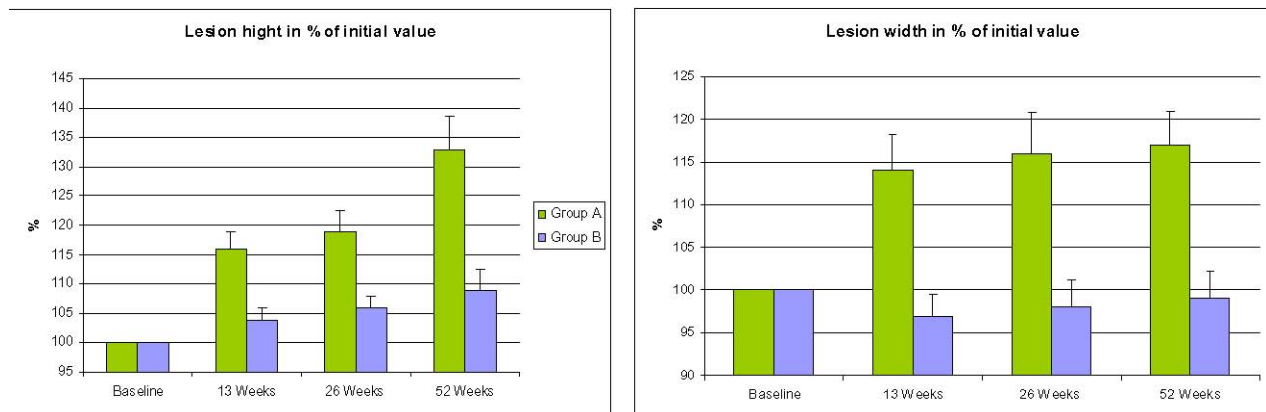
Les caries radiculaires peuvent apparaître sur les dents présentant une élévation coronaire, par exemple lorsque qu'une récession gingivale a conduit à l'exposition de la racine, qui est alors colonisée par les micro-organismes. L'apparition de caries radiculaires augmente avec l'âge. La prévalence des caries radiculaires dans la dentition restante des patients de plus de 60 ans et résidant en maison de retraite se situe en 60 et 90% [19]. De plus, ces patients prennent généralement des médicaments réduisant le flux salivaire (tranquillisants, hypotenseurs, antihistaminiques) et augmentant le risque carieux.

L'effet antimicrobien et anti-cariogène de Cervitec sur les surfaces canalaire exposées a été étudié dans divers test cliniques. Il a été montré que l'application de Cervitec conduit à une réduction du nombre de streptocoques mutans [39-47]. Tandis que l'étude de Brailsford et al. [42] a révélé que Cervitec représentait un véritable avantage chez les 102 patients âgés impliqués, l'étude menée par Johnson et Almqvist (11 sujets testés en 3 groupes) n'a donné aucun résultat concluant [41].

#### Sélection d'études :

*Brailsford SR, Fiske J, Gilbert S, Clark D, Beighton D (2002): The effects of the combination of chlorhexidine/thymol- and fluoride-containing varnishes on the severity of root caries lesions in frail institutionalised elderly people [42]*

Dans cette étude, impliquant 102 patients entre 78 et 87 ans, l'effet clinique de l'application de Cervitec associé à Fluor Protector (groupe B) sur la progression des lésions carieuses radiculaires, a été examiné et comparé à un groupe de contrôle (groupe A, Fluor Protector seul). L'étude a montré que cette association améliore l'état clinique des lésions carieuses radiculaires actives. L'augmentation de la profondeur et de la largeur des lésions est bien plus élevée si Fluor Protector est appliqué seul que s'il est appliqué avec Cervitec.



*Ekenbäck BS, Linder LE, Lönnies H (2000): Effect of four dental varnishes on the colonization of cariogenic bacteria on exposed sound root surfaces [43]*

Dans cette étude clinique sur six mois, Cervitec a diminué le nombre de streptocoques mutans sur la plaque marginale de dents saines. Cependant, il n'a pas modifié la composition de la plaque. La quantité de lactobacilles et des streptocoques en général est restée identique. Le thymol seul, ou une variété de préparations au fluor, n'influencent pas la quantité de streptocoques mutans, lactobacilles ou tous les streptocoques.



Schmeiser R, Schiffner U, Gülzow HJ (1994): *Auswirkungen eines chlorhexidinhaltigen Lackes auf die Dentindemineralisation unter experimenteller Plaque [44]*

Des échantillons de dentine de la zone radiculaire ont été exposés aux streptocoques mutans et à des conditions de déminéralisation et de reminéralisation dans une bouche artificielle tous les jours pendant 6 semaines. Tandis que les pièces de contrôle non traités ont montré des zones de déminéralisation de 13 µm de profondeur, les échantillons traités avec Cervitec n'ont subi aucune lésion.

#### 4.2.8 Protection des restaurations et des implants

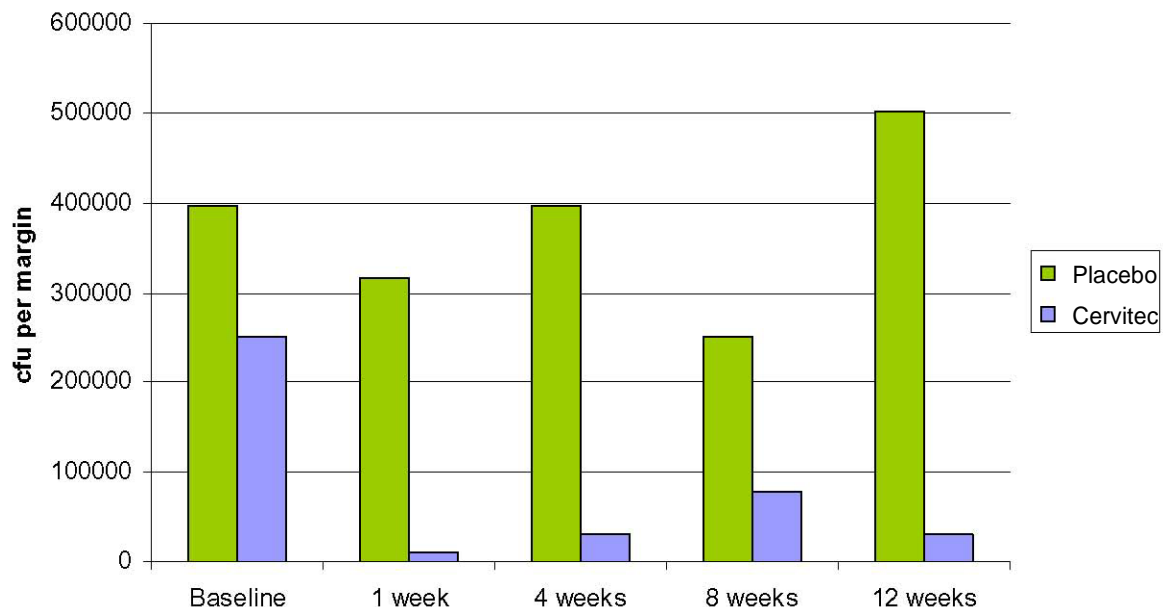
##### 4.2.8.1 Limites des restaurations

Les reprises de carie peuvent conduire à la perte des restaurations. Les limites des restaurations, notamment des couronnes et bridges, représentent des zones potentielles de rétention de plaque. L'application ciblée de préparations antimicrobiennes telles que Cervitec peut être une mesure de prévention précieuse.

Wallman C, Birkhed D (2002): *Effect of chlorhexidine varnish and gel on mutans streptococci in margins of restorations in adults [48]*

Dans cette étude, 18 patients avec des reconstitutions étendues et un taux élevé de bactéries (> 250,000 cfu/ml de salive) ont été traités avec Cervitec, un placebo ou un gel à la chlorhexidine. Les échantillons de plaque prélevés sur les limites des restaurations ont été examinés pour déterminer leur taux de streptocoques mutans. Il a été montré que, contrairement au vernis placebo, l'application de Cervitec réduit considérablement la colonisation des joints par les streptocoques mutans.

#### Streptocoques mutans sur les limites des restaurations



#### 4.2.8.2 Interaction avec les adhésifs dentaires

Plusieurs travaux ont étudié l'influence de Cervitec sur les valeurs d'adhésion à l'émail des adhésifs [49; 50]. Comme prévu, il a été montré qu'appliquer Cervitec sur un émail mordancé à l'acide avant d'appliquer un adhésif, ou mélanger Cervitec à l'adhésif, avait pour conséquence de diminuer de manière significative les valeurs d'adhésion.

Ivoclar Vivadent déconseille catégoriquement de mélanger Cervitec ou Cervitec Plus avec des adhésifs ou des composites de collage, ou de les appliquer sur un émail mordancé au cours de la procédure de collage.

#### 4.2.8.3 Implants

*Johansson LA, Ekfeldt E, Petersson LG, Edwardsson S (1994): Antimicrobial effect of a chlorhexidine varnish, Cervitec in healing caps in osseointegrated prosthetic treatment [51]*

Cervitec a été placé dans des vis de cicatrisation pour implants. Les patients ont reçu aussi bien des vis contenant du Cervitec que des vis non placebo. Tous les placebos ont été considérablement colonisés par différents types de bactéries. Les vis avec Cervitec n'ont montré qu'une très faible colonisation. Dans deux cas, les lactobacilles ont été isolés. Les patients ont pu vérifier ce constat par olfaction : les vis traités avec Cervitec ne dégageaient pas d'odeur désagréable.

Autres études concernant les implants :

*Besimo CE, Guindy JS, Lewetag D, Meyer J (1999): Prevention of bacterial leakage into and from prefabricated screw-retained crowns on implants in vitro [52; 53]*

*Duarte AR, Rossetti PH, Rossetti LM, Torres SA, Bonachela WC (2006): In vitro sealing ability of two materials at five different implant-abutment surfaces [54]*

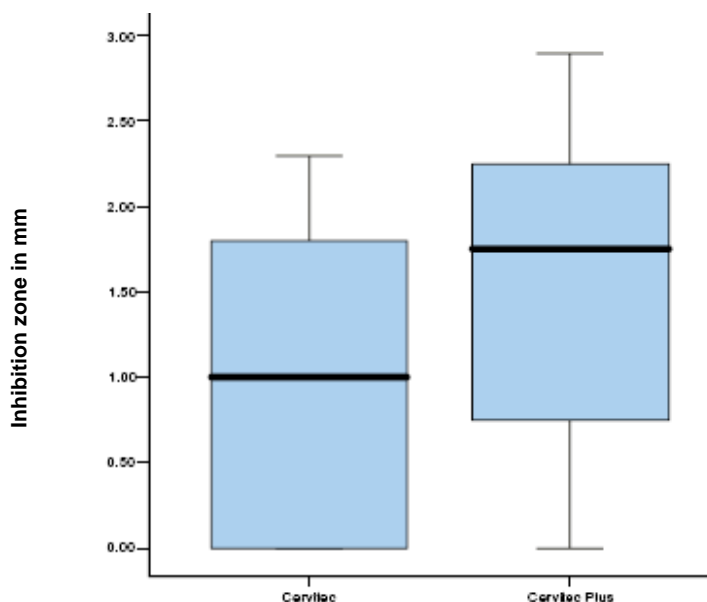
### 4.3 Cervitec Plus – Etudes in vitro

L'effet antimicrobien de Cervitec Plus par rapport à Cervitec Plus a été étudié *in vitro*. L'action de Cervitec est principalement basée sur l'inhibition au contact. C'est également la base de son efficacité clinique, puisque l'objectif est d'offrir aux surfaces dentaires une protection durable et assurer une diffusion prolongée et ciblée des substances actives.

#### 4.3.1 Essai de zone d'inhibition de streptocoques mutans (R&D Ivoclar Vivadent)

Afin d'évaluer l'effet antimicrobien de Cervitec Plus et ainsi déterminer la diffusion des substances actives, Cervitec Plus et Cervitec ont été appliqués sur des échantillons en Tetric Ceram et placés dans un milieu de culture spécifique auquel on a préalablement inoculé des streptocoques mutans.

Les échantillons Cervitec et Cervitec Plus ont, dans tous les cas, démontré une inhibition au contact dans tous les cas, ainsi que dans la zone d'inhibition. En moyenne, Cervitec Plus montre des zones d'inhibition plus larges. Cependant, aucune différence significative entre Cervitec (n=14) et Cervitec Plus (n=11) n'a été relevée (Student's t-test  $p=0.18$ ).



#### 4.3.2 Inhibition d'autres micro-organismes oraux (R&D Ivoclar Vivadent)

Afin d'étudier l'inhibition au contact avec d'autres micro-organismes oraux, les deux versions de vernis ont été appliquées sur des échantillons de Tetric Ceram placés ensuite sur un milieu de culture spécifique inoculé. L'effet inhibant a été analysé visuellement.

	Cervitec Plus	Cervitec
<i>Streptococcus mutans</i> DSM20523	oui	oui
<i>Streptococcus sobrinus</i> DSM20742	oui	oui
<i>Actinomyces naeslundii</i> DSM43013	oui	oui
<i>Candida albicans</i> DSM1386	oui	oui

#### **4.4 Cervitec Plus – Etudes cliniques en cours**

##### **4.4.1 Prof Svante Twetman (Copenhague, Danemark)**

<b>Directeur d'étude</b>	<b>Prof Svante Twetman, Copenhagen and Prof Lars Petersson, Halmstad</b>
<b>Type d'étude</b>	Etude clinique à trois branches, randomisée, contrôlée, employant une technique d'étude par héli-arcade pour évaluer l'effet anti-cariogène et antimicrobien de Cervitec et Cervitec Plus dans les sillons.
<b>Expérience</b>	<b>Les sillons d'environ 100 sujets de test portant des appareils orthodontiques fixes, sont traités selon une méthode "split-mouth design" avec Cervitec Plus ou Cervitec, respectivement. L'effet anti-cariogène est examiné au moyen de la méthode DIAGNOdent, tandis que l'effet antimicrobien est analysé à l'aide des tests salivaires CRT Caries Risk Test.</b>

## 5. Biocompatibilité

### 5.1 Application

Cervitec Plus est appliqué environ tous les trois mois. Une fois appliqué sur la surface dentaire, le solvant (éthanol) s'évapore et il reste un film invisible sur la surface traitée. Des tests internes ont montré qu'environ 200 mg de Cervitec Plus sont nécessaires pour recouvrir toute la denture. Une unidose contient 250 mg de liquide. Si l'on applique la quantité maximale de 250 mg, le patient est exposé aux quantités suivantes :

Ethanol/eau	~220 mg
Acrylate copolymère (poly) vinyle acétate copolymère	~20 mg
Thymol	2.50 mg
Chlorhexidine acétate	2,50 mg

Outre l'éthanol, qui s'évapore pendant le traitement, toute la quantité appliquée finit par être absorbée en bouche. Ainsi les considérations toxicologiques concernent principalement la toxicité orale et la compatibilité des tissus environnants.

### 5.2 Données toxicologiques

#### 5.2.1 Toxicité orale aiguë

Toxicité orale aiguë chez le rat :

Composant	LD <sub>50</sub> ORL-RAT	Ref
Acrylate copolymère	>10,000 mg/kg	[55]
Vinyle acétate copolymère	>10,000 mg/kg	[56]
Thymol	980 mg/kg	[57]
Chlorhexidine diacétate	2,000 mg/kg	[58]

La toxicité orale aiguë LD<sub>50</sub> chez le rat calculée à partir de ces données est >5,000 mg/kg.

Sur la base des données disponibles, Cervitec Plus absorbé par voie orale ne présente pas de risque toxicologie aiguë accru.

#### 5.2.2 Toxicité local aiguë (compatibilité avec les tissus et irritation)

Cervitec Plus est appliqué sur les tissus dentaires durs, et ne peut donc avoir d'effet irritant au sens classique du terme. Cependant, on peut supposer que le vernis sera en contact avec la gencive.

#### *Acrylate copolymère et vinyle acétate copolymère*

Le potentiel irritant de l'acrylate copolymère et du vinyle acétate copolymère a été évalué par le Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Aucun potentiel irritant n'a été identifié pour aucun des deux produits [55; 56].

### *Thymol et chlorhexidine*

Chlorhexidine est classée comme substance non irritante. Le thymol est classé comme irritant [59]. Les tests d'irritation cutanée sur le lapin ont été effectués avec la formule originale du Cervitec, qui contient les mêmes concentrations de chlorhexidine diacétate et de thymol. Aucun potentiel irritant n'a été détecté [60]. Ces résultats sont confirmés par les expériences cliniques à long terme.

### *5.2.3 Cytotoxicité*

Par rapport à Cervitec, seule la base vernis a été modifiée pour Cervitec Plus, alors que les concentrations de chlorhexidine et de thymol sont restées les mêmes. Ainsi, seule la cytotoxicité des composants du vernis a été examinée. Pour cela, le vernis sec a été étudié par le test XTT selon la norme ISO 10993-5. Aucune cytotoxicité n'a été observée [61].

### *5.2.4 Génotoxicité*

L'acrylate copolymère et le vinyle acétate copolymère sont fréquemment utilisés dans l'industrie cosmétique et pharmaceutique. La génotoxicité de ces deux copolymères a été analysée [55; 56]. Aucun des deux polymères n'a montré d'effet génotoxique dans le test d'Ames ou dans des tests eucariotiques.

Les composants du vernis (éthanol, eau et les deux copolymères) une fois secs, sont examinés avec le test d'Ames. Aucun potentiel génotoxique n'a été observé dans ce système de test [62].

Thymol est négatif dans le test d'Ames et négatif dans le test du micronucleus *in vivo* sur les souris [63].

La mutagénicité de la chlorhexidine diacétate a été évaluée par l'Agence américaine pour la Protection Environnementale (EPA) [64]. Dans une série de tests de mutagénicité eucariotique, aucune preuve n'a été apportée pouvant suggérer un effet mutagène. Selon le rapport de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), les études de cancérogénicité menées sur des souris et des rats n'ont apporté aucune preuve pouvant suggérer un effet cancérogène de la chlorhexidine [58].

Sur la base des données disponibles, Cervitec Plus absorbé par voie orale ne présente pas de risque génotoxique accru.

### *5.2.5 Sensibilisation*

Des tests d'hypersensibilité de contact (test de maximisation) ont été menés avec la formule originale du Cervitec sur des lapins. Ils n'ont révélé aucun effet sensibilisant n'a été révélé dans les conditions du test [65].

Le potentiel de sensibilisation des substances nouvellement utilisées, acrylate copolymère et vinyle acétate copolymère, a été évalué. Les deux produits n'ont révélé aucun potentiel sensibilisant [55; 56].

## 6. Bibliographie

1. Addy M. Dentine hypersensitivity: new perspectives on an old problem. *Int Dent J* 2002;367- 375.
2. Rudhart A, Rompola E, Hopfenmüller W, Bernimoulin JP. Effectiveness of Cervitec and Fluor Protector in patients with dentin hypersensitivity. *J Dent Res* 1998;77:746.
3. Panduric V, Knezevic A, Tarle Z, Sutalo J. The efficiency of dentine adhesives in treating noncaries cervical lesions. *J Oral Rehabil* 2001;28:1168-1174.
4. Zhang Q, van Palenstein Helderma WH, van't Hof MA, Truin GJ. Chlorhexidine varnish for preventing dental caries in children, adolescents and young adults: a systematic review. *Eur J Oral Sci* 2006;114:449-455.
5. Madléna M, Vitalyos G, Marton S, Nagy G. Effect of chlorhexidine varnish on bacteril levels in plaque and saliva during orthodontic treatment. *J Clin Dent* 2000;11:42-46.
6. Joharji RM, Adenubi JO. Prevention of pit and fissure caries using an antimicrobial varnish: 9 month clinical evaluation. *J Dent* 2001;29:247-254.
7. Baca P, Munoz MJ, Bravo M, Junco P, Baca AP. Effectiveness of chlorhexidine-thymol varnish for caries reduction in permanent first molars of 6-7-year-old children: 24-month clinical trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002;30:363-368.
8. Haukali G, Poulsen S. Effect of a varnish containing chlorhexidine and thymol (cervitec) on approximal caries in 13- to 16-year-old schoolchildren in a low caries area. *Caries Res* 2002;37:185-189.
9. Fennis-le YL, Verdonschot EH, Burgersdijk RC, Konig KG, van 't Hof MA. Effect of 6-monthly applications of chlorhexidine varnish on incidence of occlusal caries in permanent molars: a 3- year study. *J Dent* 1998;26:233-238.
10. de Soet JJ, Gruythuysen RJ, Bosch JA, van Amerongen WE. The effect of 6-monthly application of 40% chlorhexidine varnish on the microflora and dental caries incidence in a population of children in Surinam. *Caries Res* 2002;36:449-455.
11. Zhang Q, van 't Hof MA, Truin GJ, Bronkhorst EM, van Palenstein Helderma WH. Cariesinhibiting effect of chlorhexidine varnish in pits and fissures. *J Dent Res* 2006;85:469-472.
12. Forgie AH, Paterson M, Pine CM, Pitts NB, Nugent ZJ. A randomised controlled trial of the caries-preventive efficacy of a chlorhexidine-containing varnish in high-caries-risk adolescents. *Caries Res* 2000;34:432-439.
13. Bratthall D, Serinirach R, Rapisuwon S, Kuratana M, Luangjarmekorn V, Luksila K, Chaipanich P. A study into the prevention of fissure caries using an antimicrobial varnish. *Int Dent J* 1995;45:245-254.
14. Baca P, Junco P, Bravo M, Baca AP, Munoz MJ. Caries incidence in permanent first molars after discontinuation of a school-based chlorhexidine-thymol varnish program. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:179-183.
15. Dubielecka M, Slotwinska SM. Suppression of caries in mothers and caries risk in offspring. *J Dent Res* 2005;84 (Spec Iss B):Abstract # 0068.
16. Duskova J, Broukal Z, Kratky M. Inhibition of the oral steptococcu mutans - transfer in the mother and child care: results in mothers and infants in the 3rd year of study. *Caries Res* 2000;34:347.
17. Plotzitza B, Kneist S, Berger J, Hetzer G. Efficacy of chlorhexidine varnish applications in the prevention of early childhood caries. *Eur J Paediatr Dent* 2005;6:149-154.
18. Baca P, Munoz MJ, Bravo M, Junco P, Baca AP. Effectiveness of chlorhexidine-thymol varnish in preventing caries lesions in primary molars. *J Dent Child (Chic)* 2004;71:61-65.
19. Sanderink R, Bernhard H, Knoke M, Meyer J, Weber C, Weiger R. Curriculum – Orale Mikrobiologie und Immunologie. Quintessenz; Berlin 2004.

20. Gokalp S, Baseren M. Use of laser fluorescence in monitoring the durability and cariostatic effects of fluoride and chlorhexidine varnishes on occlusal caries: a clinical study. *Quintessence Int* 2005;36:183-189.
21. Sköld-Larsson K, Fornell AC, Lussi A, Twetman S. Effect of topical applications of a chlorhexidine/thymol-containing varnish on fissure caries assessed by laser fluorescence. *Acta Odontol Scand* 2004;62:339-342.
22. Araujo AM, Naspitz GM, Chelotti A, Cai S. Effect of Cervitec on mutans streptococci in plaque and on caries formation on occlusal fissures of erupting permanent molars. *Caries Res* 2002;36:373-376.
23. Attin R, Tuna A, Attin T, Brunner E, Noack MJ. Efficacy of differently concentrated chlorhexidine varnishes in decreasing Mutans streptococci and lactobacilli counts. *Arch Oral Biol* 2003;48:503-509.
24. Petersson LG, Magnusson K, Andersson H, Almquist B, Twetman S. Effect of quarterly treatments with a chlorhexidine and a fluoride varnish on approximal caries in caries-susceptible teenagers: A 3-year clinical study. *Caries Res* 2000;34:140-143.
25. Twetman S, Petersson LG. Interdental caries incidence and progression in relation to mutans streptococci suppression after chlorhexidine-thymol varnish treatments in schoolchildren. *Acta Odontol Scand* 1999;57:144-148.
26. Petersson LG, Magnusson K, Andersson H. Effect of semi-annual applications of a chlorhexidine/fluoride varnish mixture on approximal caries incidence in schoolchildren. A three-year radiographic study. *Eur J Oral Sci* 1998;106:623-627.
27. Twetman S, Petersson LG. Comparison of the efficacy of three different chlorhexidine preparations in decreasing the levels of mutans streptococci in saliva and interdental plaque. *Caries Res* 1998;32:113-118.
28. Twetman S, Petersson LG. Efficacy of a chlorhexidine and a chlorhexidine-fluoride varnish mixture to decrease interdental levels of mutans streptococci. *Caries Res* 1997;31:361-365.
29. Twetman S, Petersson LG. Effect of different chlorhexidine varnish regimens on mutans streptococci levels in interdental plaque and saliva. *Caries Res* 1997;31:189-193.
30. Cosyn J, Wyn I, De Rouck T, Collys K, Bottenberg P, Matthijs S, Sabzevar MM. Short-term anti-plaque effect of two chlorhexidine varnishes. *J Clin Periodontol* 2005;32:899-904.
31. Heintze SD. Interdental mutans streptococci suppression in vivo: a comparison of different chlorhexidine regimens in relation to restorative material. *Am J Dent* 2002;15:103-108.
32. Øgaard B, Larsson E, Henriksson T, Birkhed D, Bishara SE. Effects of combined application of antimicrobial and fluoride varnishes in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;120:28-35.
33. Yucel-Lindberg T, Twetman S, Sköld K, Modeer T. Effect on an antibacterial dental varnish on the levels of prostanooids, leukotriene B4, and interleukin-1 in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand* 1999;57:23-27.
34. Eronat C, Alpoz AR. Effect of Cervitec varnish on the salivary *Streptococcus mutans* levels in the patients with fixed orthodontic appliances. *J Marmara Univ Dent Fac* 1997;2:605-608.
35. Sköld K, Twetman S, Hallgren A, Yucel-Lindberg T, Modeer T. Effect of a chlorhexidine/thymol-containing varnish on prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid. *Eur J Oral Sci* 1998;106:571-575.
36. Øgaard B, Larsson E, Glans R, Henriksson T, Birkhed D. Antimicrobial effect of a chlorhexidine-thymol varnish (Cervitec) in orthodontic patients. A prospective, randomized clinical trial. *J Orofac Orthop* 1997;58:206-213.
37. Øgaard B, Larsson E, Henriksson T, Birkhed D, Bishara SE. Effects of combined application of an antimicrobial varnish Cervitec and a fluoride varnish Fluor Protector on white spot lesions, gingivitis, plaque and mutans streptococci in orthodontic patients. A prospective, randomized clinical trial. *Swed Dent J* 2000;24:0.



38. Twetman S, Hallgren A, Petersson LG. Effect of an antibacterial varnish on Mutans Streptococci in plaque from enamel adjacent to orthodontic appliances. *Caries Res* 1995;29:188-191.
39. Lynch E, Beighton D. Short-Term Effects of Cervitec on the Microflora of Primary Root Caries Lesions Requiring Restoration. *Caries Res* 1993;27:236.
40. Wicht MJ, Haak R, Lummert D, Noack MJ. Treatment of root caries lesions with chlorhexidine-containing varnishes and dentin sealants. *Am J Dent* 2003;16:25A-30A.
41. Johnson G, Almqvist H. Non-invasive management of superficial root caries lesions in disabled and infirm patients. *Gerodontology* 2003;20:9-14.
42. Brailsford SR, Fiske J, Gilbert S, Clark D, Beighton D. The effects of the combination of chlorhexidine/thymol- and fluoride-containing varnishes on the severity of root caries lesions in frail institutionalised elderly people. *J Dent* 2002;30:319-324.
43. Ekenbäck SB, Linder LE, Lönnies H. Effect of four dental varnishes on the colonization of cariogenic bacteria on exposed sound root surfaces. *Caries Res* 2000;34:70-74.
44. Schmeiser R, Schiffner U, Gülzow HJ. Auswirkungen eines chlorhexidinhaltigen Lackes auf die Demineralisation unter experimenteller Plaque. *Dental Spiegel* 1994;49:834-836.
45. Marren PV, Lynch E, Heath MR. Cervitec's effect on plaque mutans streptococci covering healthy root surfaces. *J Dent Res* 1997;76:93.
46. Huizinga ED, Ruben J, Arends J. Effect of an antimicrobial-containing varnish on root demineralisation in situ. *Caries Res* 1990;24:130-132.
47. Benz C, Benz B, El-Mahdy KR, Hickel R. The effect of preventive regimens on dentate elderly after 3 years. *J Dent Res* 2002;81(Spec Iss A):Abstract #2734.
48. Wallman C, Birkhed D. Effect of chlorhexidine varnish and gel on mutans streptococci in margins of restorations in adults. *Caries Res* 2002;36:360-365.
49. Karaman AI, Uysal T. Effectiveness of a hydrophilic primer when different antimicrobial agents are mixed. *Angle Orthod* 2004;74:414-419.
50. Polat O, Uysal T, Karaman AI. Effects of a chlorhexidine varnish on shear bond strength in indirect bonding. *Angle Orthod* 2005;75:1036-1040.
51. Johansson LA, Ekfeldt A, Petersson LG, Edwardsson S. Antimicrobial effect of a chlorhexidine varnish, Cervitec in healing caps in osseointegrated prosthetic treatment. *Swed Dent J* 1994;16:255-256.
52. Besimo CHE, Guindy JS, Lewetag D, Meyer J. Prevention of bacterial leakage into and from prefabricated screw-retained crowns on implants in vitro. *Int J of Oral & Maxillofacial Implants* 1999;14:654-660.
53. Besimo CHE, Guindy JS, Lewetag D, Besimo RH, Meyer J. Marginale Passgenauigkeit und Bakteriendichtigkeit von verschraubten implantatgetragenen Suprastrukturen. *Parodontologie* 2000;3:217-229.
54. Duarte AR, Rossetti PH, Rossetti LM, Torres SA, Bonachela WC. In vitro sealing ability of two materials at five different implant-abutment surfaces. *J Periodontol* 2006;77:1828-1832.
55. Busch J. Final Report on the Safety Assessment of Vinyl Acetate/ Crotonic Acid Copolymer. *Journal of the American College of Toxicology* 1983;2:125-140.
56. Zondlo Fiume M. Final report on the safety assessment of Acrylates Copolymer and 33 related cosmetic ingredients. *Int J Toxicol* 2002;21 Suppl 3:1-50.
57. EMEA. Thymol - Summary Report Report No. EMEA/MRL/075/96-Final. 1996.
58. EMEA. Chlorhexidine. EMEA Report No. EMEA/MRL/107/96-FINAL. 1996.
59. Berufsgenossenschaft\_der\_chemischen\_Industrie. Thymol - Toxikologische Bewertung No 259. 2000.
60. Ullmann L. Primary skin irritation study. RCC Report No. 295007. 1991.

61. Meurer K. Cytotoxicity assay in vitro: Evaluation of test items in the XTT-Test. RCC-CCR Report No. 1023501. 2006.
62. Sokolowski A. Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay. RCCCCR Report No. 1023502. 2006.
63. EPA. Thymol - Biopesticide Registration Action Document.
64. EPA. Chlorhexidine diacetate - Reregistration Eligibility Decision (RED). United States Environmental Protection Agency. 1996.
65. Ullmann L. Contact Hypersensitivity. RCC Report No. 294996. 1991.

---

Cette documentation contient un ensemble de données scientifiques internes et externes ("Informations"). La documentation et les informations correspondantes ont été élaborées exclusivement pour un usage interne et pour l'information des partenaires externes d'Ivoclar Vivadent. Elles ne sont destinées à aucun autre usage. Bien que nous soyons convaincus que ces informations sont tout à fait d'actualité, nous n'avons pas pu toutes les vérifier. Par conséquent, nous ne pouvons garantir formellement leur exactitude, leur véracité, et leur fiabilité. Aucune responsabilité ne peut être endossée par Ivoclar Vivadent quant à l'utilisation de ces informations, même en cas de d'information contraire. Ces informations sont donc utilisées aux seuls risques du lecteur. Elles sont mises à disposition "telles que fournies" sans garantie explicite ou implicite quant à leur appropriation à une utilisation pour un dessein particulier.

Les informations sont disponibles gratuitement. Ivoclar Vivadent et ses partenaires ne peuvent être tenus responsables des dommages directs, indirects, immédiats ou spécifiques (y compris, mais pas exclusivement, les dommages résultant de la perte des informations ou des coûts résultant du rassemblement d'informations comparables), ou de dommages pénéaux, qui résulteraient de l'utilisation ou du défaut d'utilisation de ces informations, même dans le cas où nous ou nos agents auraient été informés de la possibilité de tels dommages.

Ivoclar Vivadent AG  
Research and Development  
Scientific Services  
Bendererstrasse 2  
FL - 9494 Schaan  
Liechtenstein

Contenu : Dr. Sandro Sbicego  
Parution : Juillet 2007

---