

Université de Montréal

**Étude rétrospective sur l'efficacité du peroxyde d'hydrogène dans les
pulpotomies de molaires primaires**

Par

Sarah-Eve Dumais-Pelletier

Département de santé buccale

Faculté de médecine dentaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en médecine dentaire
option dentisterie pédiatrique

12 juillet, 2016

© Sarah-Eve Dumais Pelletier, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :
Étude rétrospective sur l'efficacité du peroxyde d'hydrogène dans les
pulpotomies de molaires primaires

Présenté par :
Sarah-Eve Dumais-Pelletier

Évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Benoît Lalonde, président-rapporteur
Dre Caroline Quach, directrice de recherche
Dre Hélène Buithieu, codirectrice
Dre Élane Larochelle, membre du jury

Objectif : L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité clinique et radiologique du peroxyde d'hydrogène 3% dans les pulpotomies de molaires primaires et de les comparer aux pulpotomies faites avec une dilution 1:5 de la formule de formocrésol de Buckley.

Méthode : Les données cliniques et radiologiques de 401 molaires primaires traitées par pulpotomies avec un suivi minimum de 24 mois, sauf en cas d'échec, ont été obtenues des dossiers de 216 enfants.

Résultats : Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les résultats des pulpotomies au formocrésol et au peroxyde d'hydrogène à l'analyse clinique ($p=0,435$) et radiologique ($p=0,2447$). La probabilité cumulative de survie clinique était supérieure ou égale à 98% pour les molaires traitées au formocrésol et 99% pour celles traitées au peroxyde d'hydrogène, à tous les temps de suivi, variant de 19 mois à 106 mois. Radiologiquement, la probabilité cumulative de survie au 24^e mois était de 81% pour le formocrésol et de 91% pour le peroxyde d'hydrogène.

Conclusions : Le peroxyde d'hydrogène a démontré des taux de succès clinique et radiologique comparables à ceux du formocrésol pour les pulpotomies de molaires primaires.

Mots-clés : peroxyde d'hydrogène, formocrésol, pulpotomies, dents, molaires, primaires, efficacité clinique, efficacité radiologique

Purpose: The objective of this retrospective study was to evaluate the clinical and radiological success of 3% hydrogen peroxide in primary molar pulpotomies and compare them to pulpotomies made with a 1:5 dilution of Buckley's formocresol formula.

Methods: Clinical and radiographic data of 401 pulpotomized primary molars with a minimum follow-up of 24 months, except in cases of failure, were obtained from the records of 216 children.

Results: No statistically significant difference was observed between the results of formocresol and hydrogen peroxide pulpotomies clinically ($p = 0.435$) and radiologically ($p = 0.2447$). The cumulative probability of clinical survival was greater than or equal to 98% for molars treated with formocresol and 99% for those treated with hydrogen peroxide at all follow-up periods, ranging from 19 to 106 months. Radiologically, the cumulative probability of survival at 24 months was 81% for formocresol and 91% hydrogen peroxide.

Conclusion: Hydrogen peroxide has demonstrated clinical and radiological success rates comparable to those of formocresol in primary molar pulpotomies

Keywords: hydrogen peroxide, formocresol, pulpotomy, teeth, molars, primary, clinical success, radiological success

Résumé.....	i
Summary	ii
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des sigles et abréviations.....	ix
Remerciements.....	x
1 Introduction-Problématique.....	11
2 Recension des Écrits	13
2.1 Les pulpotomies.....	13
2.2 Critères de succès d'une pulpotomie.....	13
2.3 Le formocrésol (FC)	15
2.3.1 Effets histologiques pulpaire.....	16
2.3.2 Succès clinique et radiologique du formocrésol : études cliniques	18
2.3.3 Succès du formocrésol : revues systématiques et méta-analyses	18
2.3.4 Effet antimicrobien du formocrésol	19
2.3.5 Distribution systémique du formaldéhyde	20
2.3.6 Cytotoxicité du formocrésol.....	21
2.3.7 Mutagénicité et génotoxicité du formocrésol.....	21
2.3.8 Cancérogénicité du formocrésol	23
2.3.9 Sensibilisation immunitaire.....	24
2.3.10 Effets sur les dents permanentes.....	24

2.3.11 Exfoliation prématurée des dents primaires	25
2.4 Le sulfate ferrique (SF)	25
2.4.1 Succès du sulfate ferrique : études humaines	26
2.4.2 Succès du sulfate ferrique et comparaison à d'autres méthodes et médicaments : revues systématiques et méta-analyses	26
2.4.3 Problèmes associés avec l'utilisation du sulfate ferrique	27
2.5 Hydroxyde de calcium.....	28
2.6 Glutaraldéhyde.....	29
2.7 « <i>Mineral Trioxide Aggregate</i> » (MTA).....	31
2.7.1 Types de MTA et leurs effets sur la pulpe.....	32
2.7.2 Efficacité du MTA et comparaison aux autres médicaments et méthodes pour les pulpotomies de molaires primaires	32
2.7.3 Biocompatibilité, cytotoxicité, mutagénicité et cancérogénicité du MTA.....	33
2.7.4 Obstacles à l'utilisation du MTA.....	34
2.8 Biodentine™.....	35
2.9 L'hypochlorite de sodium (HS)	36
2.9.1 Effets pulpaire et systémiques de l'hypochlorite de sodium.....	36
2.9.2 Efficacité de l'hypochlorite de sodium	37
2.9.3 Problèmes associés à l'hypochlorite de sodium.....	37
2.10 Oxyde de Zinc Eugénol (OZE)	38
2.11 Le peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	40
2.11.1 Effets du peroxyde d'hydrogène sur la pulpe.....	40
2.11.2 Effet antimicrobien du peroxyde d'hydrogène	41
2.11.3 Effets systémiques du peroxyde d'hydrogène.....	41

2.11.4	Effets du peroxyde d'hydrogène sur les tissus adjacents	42
2.11.5	Synthèse	42
3	But et Hypothèse	44
4	Pertinence de l'étude	45
5	Matériel et Méthode	46
5.1	Stratégie et devis	46
5.2	Population cible	46
5.3	Approbation.....	46
5.4	Échantillon	46
5.5	Critères d'inclusion	47
5.6	Critères d'exclusion.....	48
5.7	Taille de l'échantillon	48
5.8	Procédures expérimentales.....	49
5.9	Mesures et variables dépendantes	50
5.10	Analyses statistiques des données obtenues	50
5.11	Résultats attendus	50
5.12	Biais.....	50
5.13	Confidentialité	51
5.14	Risques associés	51
5.15	Financement.....	52
5.16	Collaboration et rôle des chercheurs.....	52
5.17	Échéancier	52
6	Article	53

6.1	Résumé	53
6.2	Introduction.....	54
6.3	Matériels et Méthode.....	55
6.4	Résultats.....	58
6.5	Discussion.....	64
6.6	Conclusions.....	67
7	Discussion.....	68
7.1	Intérêt clinique.....	68
7.2	Succès clinique	69
7.3	Succès radiologique.....	69
7.4	Limites de l'étude	70
7.5	Ouverture	71
8	Conclusion.....	73
9	Références.....	74
10	Annexes	xc
1.	Liste de van Tulder modifiée :	xc
2.	Consentements des dentistes pédiatriques participantes et de l'équipe de recherche:.....	xcii
3.	Score ASA.....	xciii
4.	Exemple de table de randomisation	xciv
5.	Exemple de tableau de collecte de données	xcv
6.	Approbation éthique du Comité d'Éthique de la Recherche en Santé de l'Université de Montréal.....	xcvii

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Suivi clinique	59
Tableau 2 : Comparaison des résultats radiologiques selon modèle de Cox.....	61
Tableau 3 : Table de survie	63

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Résorption radiculaire externe.....	14
Figure 2 : Résorption radiculaire interne	14
Figure 3: Radiolucidité interradiculaire	14
Figure 4 : Effets histologiques du formocrésol.....	17
Figure 5 : Courbe de survie clinique	60
Figure 6 : Courbe de survie radiologique.....	62

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAPD	« <i>American Academy of Pediatric Dentistry</i> »
CAI	Couronne en acier inoxydable
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
ECETOC	Centre Européen d'Écotoxicologie et de Toxicologie des Produits Chimiques
FC	Formocrésol
FDA	« <i>Food and Drug Administration</i> »
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
HS	Hypochlorite de sodium
IC	Intervalle de confiance
MTA	« <i>Mineral Trioxide Aggregate</i> »
OZE	Oxyde de zinc eugénol
RR	Rapport de risque
SCCNFP	« <i>Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products</i> »
SF	Sulfate ferrique

REMERCIEMENTS

J'aimerais d'abord remercier Dre Caroline Quach, ma directrice de recherche, et Dre Hélène Buithieu, ma codirectrice de recherche, pour leur patience, leur soutien moral et pour m'avoir guidée tout au long du développement et de l'élaboration de mon projet.

Merci à M. Pierre Rompré, statisticien à la faculté de médecine dentaire de l'Université de Montréal, de m'avoir aidée à établir mon plan de recherche et pour le temps qu'il a pris à effectuer les analyses statistiques de mon étude.

Je tiens aussi à remercier Dre Alice Harfouche, Dre Paule Salvail et Dre Mysa Vovan qui m'ont permis de consulter leurs dossiers.

Merci au Dr Duy-Dat Vu pour avoir pris le temps de réviser mon projet et de partager son expérience avec moi.

Finalement, merci à Mme Nicole Leduc et Mme Amal Idrissi Janati de m'avoir permis d'améliorer la qualité de mon protocole de recherche et de ma présentation grâce à leurs connaissances et leur dévouement.

1 INTRODUCTION-PROBLÉMATIQUE

La carie dentaire peut entraîner de l'inflammation conduisant à une pulpite et à de la douleur dentaire. Les pulpotomies de molaires primaires, qui consistent en l'ablation de la pulpe dentaire coronaire enflammée, l'application d'un médicament et la restauration de la dent, sont pratique courante dans le domaine de la dentisterie et permettent de maintenir la dent primaire dans un état asymptomatique.¹ La technique au formocrésol (FC) initialement proposée en 5 visites par Sweet en 1923, s'est vue réduite graduellement pour des raisons économiques et de coopération.^{2,3} Elle a été diminuée à deux rendez-vous en 1962, puis à seulement 5 minutes vers la fin des années 60.⁴⁻⁶

Suite à des inquiétudes sur le formocrésol, en particulier sur son potentiel mutagène et cancérigène, plusieurs alternatives furent suggérées, de la dilution à l'utilisation d'autres médicaments ou d'autres techniques.

Une dilution 1 : 5 de la formulation de FC de Buckley (19% formaldéhyde, 35% crésol dans un véhicule de 15% de glycérine et eau)⁷ a été proposée dans plusieurs études.⁸⁻¹¹ Cette dilution de 1 : 5 est encore aujourd'hui recommandée pour les pulpotomies de dents primaires.¹²⁻¹⁴

L'utilisation de différents médicaments tels le sulfate ferrique (SF)¹⁵⁻¹⁷, l'hydroxyde de calcium^{4,5,18,19}, le glutaraldéhyde²⁰⁻²⁴, le « *Mineral Trioxide Aggregate* » (MTA)²⁵⁻²⁸, la Biodentine^{™29-31}, l'hypochlorite de sodium (HS)^{1,32-34} et l'oxyde de zinc eugénol (OZE)^{35,36} appliqués directement sur la pulpe ont suscité beaucoup d'intérêt.

L'utilisation de différentes techniques telles l'électrochirurgie³⁷⁻⁴⁰, les produits biologiques de régénération⁴¹⁻⁴⁶ et le laser ont également été proposées, mais elles sont beaucoup moins rapportées dans la littérature. De plus, des recommandations pour remplacer les pulpotomies conventionnelles par ces dernières méthodes n'ont pas encore pu être établies.^{39,47,48}

Bien que plusieurs méthodes aient été proposées pour les pulpotomies, la méta-analyse de Smaïl-Faugeron *et al.* (2014) indique qu'aucune évidence scientifique ne favorise clairement une médication ou une technique en particulier pour les pulpotomies de dents primaires.⁴⁹

Aucune étude publiée jusqu'à maintenant ne s'est penchée sur l'efficacité du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) dans les pulpotomies en dentition primaire. Étant donné les inquiétudes soulevées quant à la toxicité du FC chez l'homme et qu'aucune évidence ne favorise un traitement optimal pour les pulpotomies, l'objectif de la présente étude est d'évaluer l'efficacité du H₂O₂ dans les pulpotomies en dentition primaire afin de trouver une alternative équivalente et sécuritaire pour la santé des enfants et des praticiens.

2 RECENSION DES ÉCRITS

2.1 Les pulpotomies

Dans ce type de traitement, le tissu pulpaire coronaire enflammé est retiré et la pulpe radiculaire non affectée est laissée en place. Ensuite, il y a application d'un médicament et d'une base, puis restauration de la dent. Les pulpotomies ont pour objectifs de traiter une atteinte pulpaire réversible, de maintenir la vitalité pulpaire, d'éliminer le potentiel d'infection, de préserver la santé des tissus parodontaux et de prévenir l'extraction d'une dent primaire en la maintenant dans un état asymptomatique jusqu'à ce qu'elle n'ait plus de rôle stratégique dans la conservation de l'espace pour l'éruption de la dent permanente. Lorsque cette procédure est un succès, elle exclut aussi le besoin de traitements plus invasifs, tels que les pulpectomies qui consistent à retirer complètement la pulpe dentaire.^{1,50}

Selon « *The American Academy of Pediatric Dentistry* » (AAPD), les pulpotomies sont indiquées sur des dents restaurables qui présentent une exposition pulpaire carieuse ou iatrogénique ou encore lorsque la pulpe coronaire est affectée ou infectée, mais que le tissu radiculaire ne montre aucun signe clinique ou radiologique de dégénérescence.⁵⁰

Le médicament idéal pour les pulpotomies doit être bactéricide, biocompatible, il doit favoriser la guérison de la pulpe sans interférer avec le processus physiologique de résorption radiculaire et être disponible à un prix raisonnable.⁵¹

2.2 Critères de succès d'une pulpotomie

Le succès clinique, d'une pulpotomie résulte en l'absence de fistule, abcès, enflure des tissus mous, mobilité pathologique, douleur à la percussion ou douleur spontanée de la dent traitée. Le succès radiologique est déterminé par l'absence de résorption radiculaire

externe (Figure 1) et interne (Figure 2) et l'absence de radiolucidité interradiculaire ou périapicale (Figure 3).^{52,53}

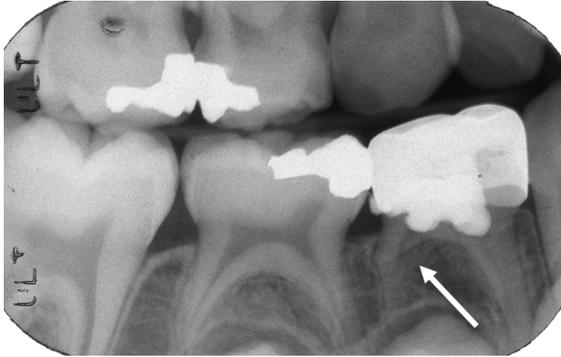


Figure 1 : Résorption radiculaire externe

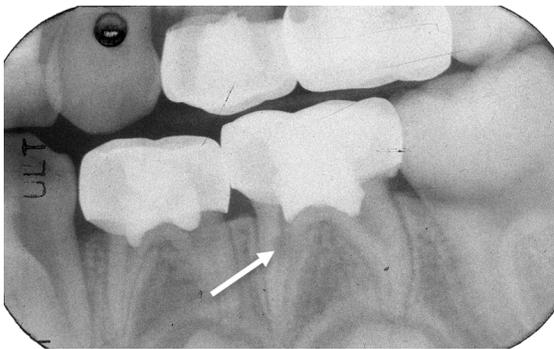


Figure 2 : Résorption radiculaire interne

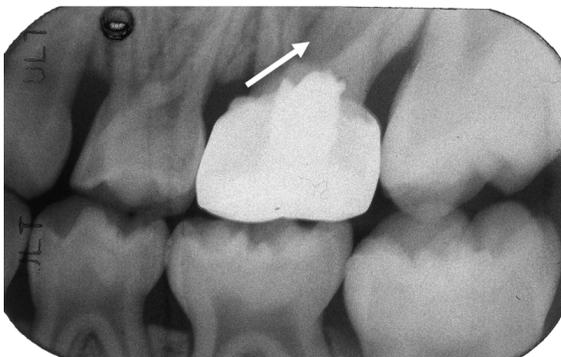


Figure 3: Radiolucidité interradiculaire

2.3 Le formocrésol (FC)

Le formocrésol a été introduit par Buckley en 1904⁵⁴ et bien que plusieurs techniques aient été proposées, la méthode au FC avec une boulette de coton appliquée pour 5 minutes est devenue l' « étalon d'or » ainsi que la méthode la plus utilisée pour les pulpotomies de dents primaires.^{14,55-59} Considérée comme une technique de fixation tissulaire, l'application de formocrésol sur la pulpe vitale amputée vise à dévitaliser le tissu endommagé et les microorganismes envahissants, permettant une guérison dans une zone non affectée par l'inflammation. La difficulté de contrôler la profondeur de pénétration du médicament et l'irritation chronique possible dans la zone désirée de la guérison sont quelques-uns des inconvénients d'une telle technique.⁶⁰

Malgré le succès élevé du formocrésol, des inquiétudes ont été soulevées quant à son utilisation chez l'homme, principalement en raison du formaldéhyde qu'il contient, de son potentiel de toxicité^{9,56,57,61-63}, cancérogénicité^{13,56,57,64,65}, mutagénicité (et génotoxicité)^{13,57,58,62,65-68}, sensibilisation immunitaire^{13,57,69} et distribution systémique^{62,63,67,70}. Le sujet reste controversé dû au manque de données et d'études chez les humains.⁷¹ De nos jours, selon une étude par Walker *et al.* en 2013, il continue à être enseigné dans environ 82% des programmes gradués de dentisterie pédiatrique aux États-Unis.⁷²

Une dilution 1 : 5 de la formule de Buckley a été recommandée, puisque les effets fixateurs de cette dilution sont similaires à ceux de la pleine concentration et que cela permettrait de recouvrir plus rapidement des effets cytotoxiques du FC.^{8,9} Cependant, plusieurs praticiens continuent d'utiliser du formocrésol à pleine concentration. Selon une étude menée par King *et al.* en 2002 ayant interrogé des membres actifs pratiquants de l'« *American Academy of Pediatric Dentistry* » (AAPD), seulement 2% des personnes sondées utilisaient une dilution adéquate de FC et malgré les recommandations pour l'utilisation d'une dilution de FC 1:5, celle-ci ne semble pas être disponible

commerciallement.¹⁴ La solution de FC de Buckley à pleine concentration aurait une durée de vie d'environ 2 mois, lorsque stockée dans des bouteilles en verre brun. Par contre, sous sa forme diluée, elle serait instable et on recommande même de la diluer juste avant son utilisation.⁷³ Cela pourrait donc expliquer pourquoi cette dilution n'est pas disponible commerciallement.

2.3.1 Effets histologiques pulpaire

Suite à un traitement pulpaire au formocrésol, incluant la technique en 5 minutes, on retrouve 3 différentes zones sous le site d'amputation. D'abord, il y a la couche de tissu coronaire fixée acidophile, contenant des débris superficiels du caillot sanguin et de petits fragments de dentine. L'étendue de cette fixation est dépendante de la dose de formaldéhyde. Ensuite, on trouve la zone œdémateuse à coloration pâle avec perte de définition cellulaire et suppression profonde de l'activité mitotique, incluant les odontoblastes. Finalement, il y a une couche étendue de cellules inflammatoires qui est, dans la plupart des cas, plus prononcée au niveau du tissu pulpaire situé près du site d'amputation, épargnant donc la région apicale (Figure 4).^{4,74,75} Il a été observé qu'une dilution de formocrésol 1 : 5 produit moins d'inflammation que la formule à pleine concentration chez les molaires primaires de singes rhésus.¹¹



Figure 4 : Effets histologiques du formocrésol

Spécimen de 3 jours (grossissement 60x), montrant : médicament (M), tissu fixe (1), zone de tissu œdémateux à coloration pâle (2), pulpe viable infiltrée par des cellules inflammatoires (3)⁷⁴ (tiré et adapté de Ranly et Fulton, 1983)

Alors que le crésol, contenu dans le formocrésol, provoque une nécrose et des modifications vasculaires qui sont principalement limitées à la partie supérieure de la pulpe radiculaire, le formaldéhyde, quant à lui, fixe les tissus et provoque des changements vasculaires à des distances variables du tissu fixé. Cela indique le transport du formaldéhyde par les vaisseaux sanguins, pouvant donner lieu à des réponses tissulaires imprévisibles y compris une congestion des vaisseaux et une coagulation des érythrocytes.⁷⁶

Un pont dentinaire peut également se produire au niveau de la zone pâle après 4 semaines, suite à l'infiltration d'odontoblastes dérivés de cellules précurseuses.⁷⁴ Par contre, selon Rølling *et al.* (1978), même après plus de 3 à 24 mois, la fixation demeure incomplète.⁷⁵ Le succès histologique du formocrésol est inférieur aux succès

radiologique et clinique et la majorité des échecs histologiques sont dus à de la résorption interne.^{4,35} Jusqu'à 81% des dents traitées par formocrésol démontreraient ce type d'échec à un moment ou à un autre, comparativement à seulement 14% de nécrose pulpaire.⁶⁰

2.3.2 Succès clinique et radiologique du formocrésol : études cliniques

Plusieurs études ont évalué le succès du formocrésol chez les humains. Le succès clinique du FC, avec un suivi de 3 mois à plus de 5 ans, se situe entre 70 à 100% pour le formocrésol à pleine concentration^{75,77-80} et entre 92 à 100% pour une dilution 1 : 5,^{10,81-83} Pour ce qui est du succès radiologique, également pour un suivi de 3 mois à plus de 5 ans, il varie dans la littérature entre 53 à 90% pour le FC à pleine concentration ^{77,78,80,84} et 65,7 à 100% pour la dilution 1 : 5.^{10,81-83}

Conforme avec les échecs histologiques, la résorption interne est l'échec le plus fréquemment rapporté suite à l'évaluation radiologique de pulpotomies de molaires primaires avec du formocrésol. Elle est observée chez environ 1,4 à 37% de ces dents ^{60,81,85-87} et elle est suivie par la radiolucidité interradiculaire/de furcation variant de 2,9 à 22% ^{81,85,86}, puis par la résorption externe variant de 4,3 à 12%.^{85,86} Finalement, l'oblitération pulpaire est un changement observé chez 10 à 80% des pulpotomies au FC ^{81,85-87}, toutefois plusieurs auteurs ne la considèrent pas comme un échec radiologique.^{85,87}

2.3.3 Succès du formocrésol : revues systématiques et méta-analyses

Deux des méta-analyses ayant comparé le succès du formocrésol à celui du sulfate ferrique ont obtenu des résultats statistiquement similaires pour ces médicaments, autant d'un point de vue clinique que radiologique. La première, par Loh *et al.* en 2004, comprenait 13 études jugées pertinentes, dont 3 essais contrôlés randomisés et 10 essais cliniques. Suite à l'analyse et la compilation des données de ces études, les succès

cliniques moyens obtenus étaient de $88,5 \pm 14,1\%$ pour le FC et de $96,5 \pm 4,9\%$ pour le SF et les succès radiologiques moyens étaient de $83,5 \pm 15,5\%$ pour le FC et $85,5 \pm 16,3\%$ pour le SF.⁸⁸ Pour sa part, la deuxième méta-analyse, publiée par Peng *et al.* en 2007, comprenait 6 études, dont 4 essais contrôlés randomisés et 2 essais cliniques contrôlés.⁵⁷

Une revue Cochrane, mise à jour en 2012 par Smail-Faugeron *et al.* a évalué plusieurs traitements pulpaire pour la carie extensive en dentition primaire. Une recherche initiale de toutes les sources a permis d'identifier 103 études pour la révision, mais seulement 47 ont satisfait aux critères d'admissibilité de la recension des écrits. Ces essais ont décrit plus de 50 combinaisons différentes de traitements pulpaire, incluant des pulpotomies, pulpectomies et coiffages pulpaire directs, utilisant des médicaments ou techniques tels que le formocrésol, le sulfate ferrique, le MTA, le laser et l'hydroxyde de calcium. D'après les auteurs, la qualité globale des évidences est basse et aucune conclusion certaine ne peut être tirée en regard du traitement optimal pour les pulpotomies de molaires primaires. Toutefois, 2 médicaments semblent préférables au FC, soit le MTA et le sulfate ferrique. Pour ce qui est des pulpectomies et coiffages indirects, le peu d'études disponibles limite toute interprétation.⁴⁹

2.3.4 Effet antimicrobien du formocrésol

Le formocrésol a un effet antimicrobien contre plusieurs microorganismes, tels que les principales bactéries impliquées dans l'activité carieuse des dents primaires, soit les *Streptococci mutans* et les lactobacilles, ainsi que contre les *Streptococci salivarius*, les *Streptococci mitis*, les *Streptococci pneumoniae*, le *Neisseria mucosa*, les *Staphylococci epidermidis*, le *Corynebacterium werosis* et le *Candida albicans*. Une concentration de FC de 1,5%, appliquée pendant 1 à 2 minutes permet d'éliminer ces microorganismes. Alors d'un point de vue antimicrobien, les concentrations utilisées pour les pulpotomies de molaires primaires, soit la formule de Buckley à pleine concentration ou même la dilution 1 : 5, sont beaucoup plus élevées que nécessaire.⁸⁹

2.3.5 Distribution systémique du formaldéhyde

Plusieurs études sur les animaux ont évalué la distribution systémique du formocrésol suite à des pulpotomies. Une exposition pulpaire de 5 minutes au formocrésol résulte en une absorption systémique de 1 à 30% de la dose appliquée et des pulpotomies multiples entraînent une absorption systémique proportionnellement plus élevée. Par contre, une exposition prolongée ne semble pas augmenter la dose absorbée systémiquement.^{63,90,91} Aussi, environ 50 à 59% du formaldéhyde placé dans la chambre pulpaire est expiré sous forme de CO₂, alors que 2% est excrété.⁹¹ Afin d'évaluer les risques occupationnels du formocrésol, l'exposition au formocrésol par inhalation a également été évaluée chez des singes. La concentration moyenne de FC dans le sang des singes exposés n'était pas significativement différente de celle des témoins non exposés. Cependant, les animaux n'ont été exposés qu'à une concentration de FC de 6 ppm, 6 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 4 semaines⁹², ce qui est largement inférieur à la concentration se retrouvant dans la formule de Buckley qui est de 190 000 ppm.³⁴

Chez les humains, Mejàre *et al.* ont observé en 1979 que le formaldéhyde entraîne des changements vasculaires à des distances variables du tissu fixé avec une exposition de 5 minutes au formocrésol. Une diffusion rapide du formaldéhyde, le long des veines centrales plus larges, a été suggérée par leurs résultats. Toutefois, bien que leurs résultats démontrent le potentiel de transport du formaldéhyde par les vaisseaux sanguins, leur étude ne s'est limitée qu'à l'évaluation du tissu pulpaire.⁷⁶ Une seule étude *in vivo*, soit celle de Kahl *et al.* en 2008, a évalué la distribution systémique du formocrésol chez l'être humain. Des échantillons sanguins préopératoires, peropératoires et postopératoires d'enfants d'âge préscolaire recevant des pulpotomies avec du FC de la formule de Buckley (à pleine concentration), sous anesthésie générale, ont été collectés. L'objectif était de déterminer la présence de formaldéhyde dans le plasma après les traitements pulpaires. Trente enfants ont reçu une moyenne de $4 \pm 1,3$ pulpotomies et à toutes les observations, la concentration sanguine de formaldéhyde était inférieure à la concentration physiologique sanguine maximale de cet agent. Les

résultats de leur étude corroborent la croyance que le formaldéhyde est rapidement métabolisé en sortant du site de pulpotomie et ils ont conclu qu'il est peu probable que le formocrésol, lorsqu'utilisé aux doses habituelles de pulpotomies, pose des risques pour les enfants.⁹³

2.3.6 Cytotoxicité du formocrésol

Le FC bloque la synthèse de protéines et d'acides ribonucléiques du tissu conjonctif, ainsi que tous les enzymes respiratoires⁸, et induit de la nécrose cellulaire par apoptose et par nécrose.⁶¹ Cependant, les effets cytotoxiques du formocrésol sont plus sévères au niveau des cellules recevant des concentrations plus hautes de formocrésol^{8,9} et une récupération de l'activité des enzymes apparaît plus rapidement avec la dilution 1:5 qu'avec le FC à pleine concentration.⁹

Des études sur les chiens ont démontré les effets toxiques du FC lorsqu'il se retrouve dans le système. Lorsque du FC est administré systémiquement, celui-ci peut entraîner des changements cardiovasculaires, plasmatiques et histologiques au niveau des organes vitaux ainsi que des changements au niveau des enzymes urinaires. Les reins semblent être les tissus les plus sensibles au formocrésol.⁹⁴ Des dommages tissulaires au foie et aux reins d'un chien ont été observés suite à l'absorption systémique de formocrésol au niveau de plusieurs sites de pulpotomie.⁶³ Plus la dose administrée est élevée, plus la gravité des lésions tissulaires est importante.⁹⁴

2.3.7 Mutagenicité et génotoxicité du formocrésol

La mutagenicité du formaldéhyde, une composante majeure du formocrésol, est étudiée depuis plusieurs années. Chez l'espèce animale, Auerbach *et al.* en 1958 ont découvert que les agents alkylants sont capables d'induire de nombreuses mutations morphologiquement détectables chez le *Drosophila melanogaster*.⁹⁵ Des études sur les rongeurs démontrent la génotoxicité du formocrésol. Le formaldéhyde induit une

réticulation entre les protéines et l'ADN⁹⁶ ainsi qu'une synthèse d'ADN non programmée dans les cellules, tandis que le crésol induit de tels changements uniquement en présence d'une activation métabolique exogène, tel que par le surnageant postmitochondrial hépatique.⁶⁸ L'ampleur de la réaction génotoxique serait dépendante de la concentration.⁶⁸

Les résultats d'études in vitro sur la mutagénicité du formocrésol sur des cellules humaines sont contradictoires. Alors qu'en 2007, Da Silva *et al.* n'ont observé aucun bris d'ADN suite à l'application de FC pendant 1 heure sur les lymphocytes périphériques de 10 donneurs⁹⁷, d'autres études publiées en 2008 ont noté des aberrations chromosomiques avec des doses aussi basses que 0,003% de FC appliqué sur des cellules pulpaire⁹⁸ et des réticulations ADN-protéines suite à l'application de FC dilué (1:750, 1:1000 et 1:2000) sur des lymphocytes du sang périphérique.⁵⁸

Seulement 2 études in vivo ont évalué les effets du formocrésol chez l'ADN humain. D'abord, Zarzar *et al.* en 2003 n'ont pas pu confirmer la mutagénicité du formocrésol lors de son utilisation pour les pulpotomies de dents primaires de façon statistiquement significative. Toutefois, la formule de Buckley utilisée à pleine concentration pendant 5 minutes, a été mutagène chez un patient ayant reçu une pulpotomie.⁶⁶ Ensuite, en 2012, Lucas Leite *et al.* ont noté des changements chromosomiques, tels que des aberrations totales, des écarts isochromatidiens et des ruptures chromatidiennes et isochromatidiennes,⁶⁷ confirmant ainsi la génotoxicité du FC. Compte tenu des résultats de ces études, la prudence devrait être de mise lors de l'utilisation du formocrésol en dentisterie pédiatrique.

2.3.8 Cancérogénicité du formocrésol

La mutagénicité et la génotoxicité peuvent provoquer le cancer⁹⁹ et, comme le démontrent certaines études, des doses de formocrésol relativement basses peuvent être mutagènes et génotoxiques.^{66,67}

En 2004, Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a conclu suite à une révision de 6 grandes études de cohortes de travailleurs industriels et 7 études de cas-témoins qu'il y avait suffisamment de preuves pour déterminer que le formaldéhyde cause le cancer du nasopharynx chez l'homme. De plus, il augmenterait le risque de carcinomes nasaux et des sinus paranasaux ainsi que le risque de leucémie.¹⁰⁰ Beane, Freeman *et al.* ont également observé une association positive entre l'exposition au formaldéhyde et le cancer du nasopharynx en 2013 dans leur étude comprenant 25 619 personnes employées dans l'industrie du formaldéhyde avec un rapport de risque (RR) : 7,66, IC 95%, 0,94 à 62,34, p=0.005).¹⁰¹

Pour ce qui est des maladies lymphohématopoïétiques, la méta-analyse de 15 études épidémiologiques de Zhang *et al.* (2009) conclut que les rapports de risques (RR) étaient élevés pour la leucémie (RR moyen=1,54, IC 95%, 1,18 à 2,00, p <0,001), les plus élevés étant observés pour la leucémie myéloïde (RR moyen de 1,90, IC 95%, 1,31 à 2,76, p = 0,001). Ils ont émis que des aberrations chromosomiques et des liaisons transversales entre les protéines de l'ADN induites par le formocrésol pourraient provoquer les mutations nécessaires au développement de la leucémie.¹⁰² Suite à une exposition au FC (0,5 mg/mm³) de la moelle osseuse de souris, Zhang *et al.* (2013) ont observé une diminution statistiquement significative des nombres de globules blancs (43%), de globules rouges (7%) et de lymphocytes (39%) et une augmentation plaquettaire (109%) démontrant la toxicité du formocrésol. Celle-ci fut également révélée par des biomarqueurs du stress oxydatif, de l'inflammation et de l'apoptose dans les tissus de la moelle osseuse. Ces résultats coïncident avec les symptômes cliniques de certaines maladies hématopoïétiques telles que l'anémie aplasique, la myélofibrose et la leucémie

mégacaryocytaire. Ensemble, la numération globulaire complète et les données histologiques suggèrent que le formocrésol est toxique pour la moelle osseuse, augmentant potentiellement le risque de maladies hématopoïétiques.⁶⁴

2.3.9 Sensibilisation immunitaire

Selon les études animales, le formocrésol susciterait une réponse immunitaire. En 1978, Block *et al.* ont démontré que les pulpes de canines incubées avec la formule de FC de Buckley sont modifiées de façon antigénique, entraînant une réponse humorale spécifique et des anticorps systémiques circulants, spécifiques au tissu pulpaire modifié par le FC.⁶⁹ En 1981, Dilley *et al.* ont constaté une réponse immunologique humorale, avec une réponse immunitaire à médiation cellulaire et un niveau d'antigénicité faibles, du formaldéhyde 19% sur la pulpe dentaire de lapines.¹⁰³

Pour ce qui est des études sur les humains, la sensibilité au formaldéhyde, à l'eugénol et au crésol a été évaluée en 1976 par Rolling *et al.* chez 128 enfants avec 1 à 6 dents traitées par pulpotomie au FC. Un « *patch-test* » effectué après une moyenne de 2 ans et 7 mois suite aux pulpotomies a obtenu un résultat négatif chez tous les enfants.¹⁰⁴ En 2003, Doi *et al.* ont détecté la présence à des taux faibles d'IgEs spécifiques au FC chez seulement 2 des 122 patients asthmatiques évalués.¹⁰⁵ Les résultats de ces études démontrent que la sensibilisation immunitaire ne semble pas représenter un problème considérable dans le domaine dentaire.

2.3.10 Effets sur les dents permanentes

Le formocrésol diffuse à travers les tissus durs dentaires¹⁰⁶ et peut également diffuser par les canaux accessoires le long des racines¹⁰⁷ et atteindre les dents permanentes en formation.

Certains auteurs confirment que les prémolaires remplaçant des molaires primaires avec pulpotomies au formocrésol sont plus à risque de présenter des lésions amélaire.^{108,109} Ces défauts d'émail seraient plus fréquents lorsque les pulpotomies sont effectuées tôt dans le développement coronaire de la prémolaire (avant les 2/3 de la formation de la couronne), quel que soit le diagnostic préopératoire de vitalité pulpaire et même dans les cas d'échecs de pulpotomies.¹⁰⁹ D'autres chercheurs, n'ont toutefois pas pu démontrer cette relation.^{75,80,110,111} Une étude a aussi démontré que les prémolaires remplaçant les molaires primaires traitées par pulpotomie au FC ont une prévalence accrue de rotation.¹⁰⁹

2.3.11 Exfoliation prématurée des dents primaires

Certaines études, n'ont pas pu discerner de différence statistiquement significative quant à la durée de vie des dents primaires traitées par pulpotomies au formocrésol par rapport à leurs contrôles. Toutefois, plusieurs études démontrent que les molaires primaires traitées par FC ont en effet une résorption accélérée et une perte prématurée serait observée chez 10 à 39% de ces dents.^{10,81,86,111} Aussi, ce phénomène serait constaté autant avec du FC à pleine concentration qu'avec la dilution 1 : 5.¹¹ Finalement, alors que certains auteurs rapportent avoir dû intervenir en plaçant un mainteneur d'espace suite à la perte prématurée de ces molaires primaires⁸⁶, d'autres ne considèrent pas cet aspect comme cliniquement significatif puisque, dans leur étude, les prémolaires ont fait éruption rapidement après la perte de ces dents.¹¹¹

2.4 Le sulfate ferrique (SF)

Le sulfate ferrique est un agent hémostatique qui forme un complexe protéine-ion ferrique au contact du sang permettant de sceller les vaisseaux sanguins mécaniquement.¹¹³ Deux produits à base de SF sont fréquemment utilisés dans le domaine dentaire, soit l'Astringedent® (15,5% SF) et le Viscostat® (20% SF).¹¹⁴ Landau *et al.*, en 1988, les premiers à proposer l'utilisation du SF dans les pulpotomies,

ont observé une réponse pulpaire favorable au SF sans aucune momification dans les dents de singes traitées au SF avant d'appliquer de l'hydroxyde de calcium.¹¹⁵ De plus, aucune inquiétude n'a été rapportée dans la littérature dentaire et médicale concernant les effets toxiques ou nocifs du SF.⁵⁷

2.4.1 Succès du sulfate ferrique : études humaines

De nombreuses études cliniques ont évalué la technique de pulpotomie de molaires primaires au SF, impliquant l'application de ce médicament à une concentration de 15,5% pendant seulement 15 secondes sur la pulpe vitale avant de placer de l'oxyde de zinc eugénol dans la chambre pulpaire.¹¹⁶ Dans les études humaines in vivo, le SF a un succès clinique variant entre 92,7% et 100% pour des suivis de 6 à 34 mois^{15,16,117,118} et un succès radiologique variant entre 55% et 97,2% pour des suivis de 20 mois à 2 ans.^{16,118,119} Les résultats du SF sont statistiquement similaires à ceux du FC dans la plupart des études.^{16,117,119}

2.4.2 Succès du sulfate ferrique et comparaison à d'autres méthodes et médicaments : revues systématiques et méta-analyses

Les quatre méta-analyses et revues systématiques ayant comparé le SF au FC n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre les 2 médicaments, lorsqu'utilisés pour les pulpotomies de molaires primaires. Loh *et al.* (2004) ont recensé pour le SF un taux de succès clinique moyen de $96,5 \pm 4,9\%$ (vs $88,5 \pm 14,1\%$ pour le FC) et un taux de succès radiologique moyen de $85,5 \pm 16,3\%$ (vs $83,5 \pm 15,5\%$ pour le FC).⁸⁸ Peng *et al.* (2007) ont obtenu, à partir de 17 études, des taux de succès clinique et radiologique moyens pour le SF de $91,6 \pm 8,15\%$ et de $73,5 \pm 18,40\%$ respectivement, ce qui est similaire à leurs résultats pour le FC.⁵⁷ Lin *et al.* (2014) ont effectué une méta-analyse en réseau comparant les succès du SF et du FC sur une période de 18 à 24 mois et ont obtenu un rapport des chances (Odds Ratio) de 0,90 (IC 95%, 0,48 à 1,65, $p > 0,05$) pour le succès clinique et de 1,02 (0,60 à 1,78, $p > 0,05$) pour le succès radiologique.¹²¹ En 2014, la revue Cochrane de Smail-Ferguson *et al.* a obtenu un rapport des chances de

1,34 (IC 95%, 0,64 à 2,84, p=0.30) pour le taux d'échec global entre le SF et le FC sur une période de 3 à 24 mois.⁴⁹

Deux de ces méta-analyses ont également comparé le SF à d'autres méthodes et seul le MTA a obtenu des résultats statistiquement supérieurs à ce médicament.^{49,121} D'abord, Lin et al. (2014), ont obtenu un succès radiologique pour le MTA statistiquement supérieur à celui du SF pour le suivi de 9 à 12 mois¹²¹ alors que Smaïl-Ferguson *et al.* (2014) n'ont obtenu aucune différence statistiquement significative entre ces 2 médicaments aux suivis de 6 ou 12 mois. Toutefois, le MTA a été statistiquement supérieur radiologiquement et cliniquement au SF au suivi de 24 mois. Les auteurs ne supportent pas la supériorité d'un type de traitement en particulier par manque d'évidences fiables.⁴⁹

2.4.3 Problèmes associés avec l'utilisation du sulfate ferrique

Plusieurs études citées précédemment rapportent des changements inflammatoires dans les dents traitées par pulpotomie au SF.^{88,118} Cela contribue à l'apparition de pathologies, telles que la formation d'abcès et la résorption interne.^{88,118} Fuks *et al.* ont toutefois obtenu des résultats similaires entre le FC et le SF au niveau de la réponse inflammatoire, des abcès périradiculaires ou interradiculaires, de la résorption radiculaire et de la formation de ponts dentinaires chez les babouins.¹⁷

Le résultat pathologique le plus souvent observé dans les pulpotomies au SF est la résorption interne. Vargas *et al.* ont observé en 2005 que 40% des molaires primaires traitées par SF et suivies entre 6 et 41 mois avaient de la résorption interne.⁸⁶ Bien que celle-ci soit souvent asymptomatique, elle peut conduire à une exfoliation prématurée ou à une perforation radiculaire pouvant induire une réponse inflammatoire dans le ligament parodontal et l'os environnant, entraînant possiblement de la

douleur.^{26,52,86} De plus, si ces dents sont perdues trop rapidement, on peut se retrouver avec un besoin de maintenir l'espace ou le regagner de façon orthodontique.⁸⁶

Le SF accélère l'hémostase au niveau de la pulpe, ce qui affecte le temps de saignement et de ce fait, peut empêcher le diagnostic précis de l'état inflammatoire de la pulpe radiculaire.¹²² Par conséquent, l'atteinte de l'hémostase, avant d'appliquer le SF, pourrait aider à prévenir l'obtention de résultats négatifs dans le futur.

Enfin, des inquiétudes ont aussi été soulevées quant au contact direct entre l'OEZ et la pulpe, ce qui pourrait conduire à une inflammation pulpaire chronique. Cette réaction semble cependant se limiter à la zone adjacente à la pulpe.¹²³

2.5 Hydroxyde de calcium

Hermann fut le premier à décrire l'utilisation de l'hydroxyde de calcium pour remplir les canaux radiculaires en 1920.¹²⁴ Depuis, l'hydroxyde de calcium est devenu un agent largement utilisé dans le domaine dentaire, puisqu'en plus d'être biocompatible¹²⁵ et d'avoir peu d'effets cytotoxiques,¹²⁶ il stimule la formation de dentine et protège la pulpe. Les taux de succès des pulpotomies de molaires primaires à l'hydroxyde de calcium varient de 33 à 97,7% cliniquement et de 17,1 à 90,7% radiologiquement pour un suivi de 12 mois, en éliminant les enfants ne s'étant pas présentés aux suivis.¹²¹ De plus, d'après plusieurs études, incluant des méta-analyses et revues systématiques, les résultats des pulpotomies à l'hydroxyde de calcium sont statistiquement inférieurs à ceux du formocrésol, du MTA et du sulfate ferrique, en particulier pour ce qui est du succès radiologique.^{49,82,83,121} La cause d'échecs la plus fréquente semble être la résorption interne^{18,19,119} et selon la littérature, ce problème surviendrait chez 17,8 à 33% des dents traitées après 12 mois de suivi.^{19,119}

À l'examen histologique, bien que l'hydroxyde de calcium ait la capacité de former un pont dentinaire, il est fréquent de noter une barrière calcique incomplète ou même absente.^{5,127,128} D'ailleurs, selon l'étude de Fadavi *et al.* (1996), seulement 50% des dents présenteraient des signes de barrière calcique 6 mois après une pulpotomie à l'hydroxyde de calcium.¹²⁸ Ce médicament est plus sensible à la technique que le formocrésol, car l'état de la pulpe radiculaire influence la capacité de l'hydroxyde de calcium à former une barrière calcique permettant une guérison pulpaire.¹²⁹ Un pont dentinaire incomplet génère une réaction inflammatoire chronique dans le tissu pulpaire restant.^{5,127} L'inflammation, modérée à sévère, peut conduire à la nécrose dentaire, la mobilité dentaire ou des fistules et résulter en des échecs cliniques.¹²⁸

Finalemt, puisque les résultats de l'hydroxyde de calcium sont inférieurs à ceux du FC, du MTA et du SF, il n'est pas recommandé pour les traitements pulpaires de dents primaires vitales.^{49,82,83,121}

2.6 Glutaraldéhyde

À l'origine, le glutaraldéhyde a été introduit en tant que fixateur pour la microscopie électronique et la cytochimie. Cet aldéhyde est soluble dans l'eau et il donne une solution légèrement acide. C'est un liquide transparent avec une légère odeur et une durée de vie d'un an à température ambiante.²⁰ Une solution de 2% de glutaraldéhyde appliquée pendant 10 min, est efficace pour la destruction des champignons, des virus et des bactéries quand ils sont immergés dans la solution pendant dix minutes.¹³⁰ L'utilisation du glutaraldéhyde pour remplacer le formocrésol dans les pulpotomies a d'abord été proposée par s'Gravenmade *et al.* en 1973. En plus de ses propriétés stérilisantes efficaces, le glutaraldéhyde aurait des propriétés fixatives supérieures au formaldéhyde^{20,131} et il entrainerait la formation d'un pont dentinaire, lorsqu'appliqué pour 5 minutes à une concentration de 2%.²⁴

L'absorption systémique du glutaraldéhyde à partir de sites de pulpotomies est similaire à celle du formaldéhyde.¹³² Dans leur étude publiée en 1989, Ranly *et al.* ont observé que la distribution systémique du glutaraldéhyde 4%, à partir de pulpotomies faites sur des rats, est d'environ 25%. Cependant, ils ont démontré que même des doses systémiques élevées de ce médicament ne démontrent pratiquement aucun effet toxique. Selon eux, ce médicament serait donc sécuritaire comme agent de pulpotomie.¹³³ Aussi, il démontre un bas niveau d'antigénicité et une réponse immunitaire à médiation cellulaire inférieure à celle du formaldéhyde.^{103,134}

L'étendue ou la qualité de fixation du glutaraldéhyde est favorisée par une augmentation de sa concentration ou par une augmentation de sa durée d'application.^{22,23} En augmentant ces paramètres, les réactions inflammatoires observées sont moins graves.²⁴ Pour une efficacité clinique, une application de plus fortes concentrations de glutaraldéhyde pendant de courtes périodes serait probablement préférable à des solutions diluées appliquées plus longtemps. Un plus grand succès peut être anticipé avec l'utilisation de glutaraldéhyde 8% appliqué pour 2 minutes, plutôt qu'avec la technique précédemment proposée de glutaraldéhyde 2% appliqué pour 5 minutes.²² Par contre, selon une étude réalisée par Sun *et al.* en 1990, la qualité de la fixation pourrait ne pas être suffisante avec des temps d'exposition plus courts, même si la concentration est élevée. Bien qu'une zone de fixation adéquate puisse être obtenue en surface, des dommages cellulaires, conduisant à des lésions chroniques, peuvent être observés en profondeur, car l'action antibactérienne y est insuffisante.¹³⁵

Peu d'études ont été menées sur l'utilisation du glutaraldéhyde comme agent de pulpotomies. Dans leur essai clinique sur des molaires primaires d'écoliers traitées par pulpotomies au glutaraldéhyde 2%, Fuks *et al.* (1990), ont rapporté des taux d'échecs clinique et radiologique augmentant assez rapidement avec le temps. Le taux d'échec global de 5,7% à 6 mois est passé à 18% après 25 mois, la résorption interne étant la cause d'échec la plus fréquente.¹³⁶ De leur côté, Tsai *et al.* ont obtenu un taux d'échec

global de 21,3% après 36 mois.¹³⁷ Puisqu'aucune preuve suffisante n'existe encore pour supporter l'efficacité des pulpotomies au glutaraldéhyde, cette technique n'est pas recommandée pour le traitement vital de la pulpe.

2.7 « *Mineral Trioxide Aggregate* » (MTA)

Le « *Mineral Trioxide Aggregate* » (MTA) est une poudre constituée de silicate tricalcique, d'aluminate tricalcique, d'oxyde tricalcique, d'oxyde de silicate et d'oxyde de bismuth.¹³⁸ Il a été développé au début des années 90 à l'Université de Loma Linda en Californie et il a reçu son approbation par le « *US Food and Drug Administration* » en 1997.¹³⁹ Le MTA a été conçu pour une utilisation dans les procédures dentaires entrant en contact avec le tissu pulpaire vital et le tissu périradriculaire, ainsi que pour l'obturation et le scellement des canaux radiculaires.¹³⁹ Ce ciment au silicate, similaire au ciment de Portland, contient dans sa poudre de fines particules hydrophiles qui durcissent en présence d'eau. L'hydratation de la poudre résulte en un gel colloïdal qui se solidifie en une structure dure, en moins de 4 heures, offrant un scellement hermétique.¹³⁸ Ce scellement hermétique permettrait d'ailleurs d'éviter l'utilisation d'une base, telle que l'oxyde de zinc eugénol.

La libération d'ions calcium par le MTA favorise un pH alcalin, lui conférant un effet antibactérien.^{140,141} Bien que controversé dans la littérature, les effets antibactériens et antifongiques du MTA peuvent être altérés en modifiant le ratio poudre-liquide du mélange selon la recension des écrits de Pariookh et Torabinejad en 2010.¹⁴²

Les 2 premières études sur le MTA ont été publiées en 1993 par Torabinejad *et al.* La première décrivait l'habilité du MTA à sceller les perforations radiculaires latérales¹³⁸ et la deuxième démontrait son efficacité comme matériel d'obturation canalaire apical.¹⁴³ Ce sont toutefois, Eidelman et ses collègues, qui furent les premiers à publier sur l'utilisation du MTA pour les pulpotomies de molaires primaires.¹⁴⁴

2.7.1 Types de MTA et leurs effets sur la pulpe

Quatre formes de MTA existent sur le marché pour les pulpotomies, soit les ProRoot MTA gris et blanc (Tulsa Dental Products, Tulsa, Oklahoma, États-Unis) ainsi que les MTA Angelus gris et blanc (Angelus Soluções Odontológicas, Londrina, Brazil).¹⁴⁵ La composition de la structure cristalline et chimique des quatre formes de MTA et du ciment de Portland sont similaires à l'exception de la présence de fer dans le MTA gris. Aussi, le MTA Angelus gris a une teneur plus faible en oxyde de bismuth que le ProRoot MTA de la même couleur, alors que le ciment de Portland n'en contient pas. Toutefois, aucune différence notable n'est observée entre la poudre et la forme fixée des différents matériaux selon Song *et al.* (2006).¹⁴⁶

Pour ce qui est de la capacité d'alcalinisation du pH et de libération d'ions calciques, Duarte *et al.* ont obtenu en 2003 des résultats légèrement supérieurs pour le MTA-Angelus que pour le ProRoot.¹⁴⁰ Finalement, selon une recension des écrits comportant 156 articles par Roberts *et al.* en 2008, bien que certains rapports suggèrent que le MTA gris induirait une meilleure réponse biologique que le MTA blanc, les études existantes sont équivoques et les auteurs encouragent d'autres études.¹⁴⁷

2.7.2 Efficacité du MTA et comparaison aux autres médicaments et méthodes pour les pulpotomies de molaires primaires

Eidelman *et al.*, en 2001, ont été les premiers à publier sur l'utilisation du MTA dans les pulpotomies de 15 molaires primaires démontrant des succès clinique et radiologique prometteurs après un suivi de 6 à 30 mois.¹⁴⁴

Deux méta-analyses ont comparé les résultats cliniques et radiologiques du MTA à ceux du FC pour les pulpotomies de molaires primaires. La revue systématique de Peng *et al.* en 2006 incluant six études suggère la supériorité du MTA au FC avec une

différence significative observée entre les taux de réussite.¹⁴⁸ En 2014, Shirvani *et al.* ont inclus 19 essais contrôlés randomisés de haute qualité dans leur étude, en se basant sur la liste de van Tulder (Annexe 1),¹⁴⁹ et ils ont obtenu des résultats démontrant que le MTA résulte en significativement moins d'échecs que le FC après 6 mois de suivi.¹⁵⁰

Deux autres méta-analyses ont comparé le MTA à plusieurs autres médicaments et méthodes pour les pulpotomies de molaires primaires. La revue Cochrane de Smail-Faugeron *et al.* (2012), comprenant 47 études, n'a pu émettre aucune conclusion certaine en regard d'un traitement optimal étant donné la faible qualité globale des évidences, mais mentionne que le SF et le MTA semblent préférables au FC.⁴⁹ La revue de Lin *et al.* (2014), incluant 37 essais cliniques, a démontré qu'après 9 à 12 mois de suivi, les résultats du MTA étaient significativement supérieurs à ceux du FC (cliniquement et radiologiquement), de l'hydroxyde de calcium (cliniquement et radiologiquement) et du SF (radiologiquement), puis qu'après un suivi de 18 à 24 mois, les résultats du MTA étaient aussi significativement supérieurs à ceux de l'hydroxyde de calcium (cliniquement et radiologiquement), du laser (cliniquement et radiologiquement) et du FC (radiologiquement). Ils recommandent donc le MTA comme premier choix dans les pulpotomies de dents primaires.¹²¹

2.7.3 Biocompatibilité, cytotoxicité, mutagénicité et cancérogénicité du MTA

L'excellente biocompatibilité du MTA et du ciment de Portland sur la pulpe s'observe par la formation de ponts de tissus durs complets et l'absence de réaction inflammatoire sous-jacente histologiquement dans la grande majorité des cas. Il arrive toutefois que ces ponts soient incomplets, principalement dû à une restauration coronaire inadéquate permettant l'infiltration de microorganismes.¹⁵¹ Le MTA favorise la croissance cellulaire, particulièrement dans les stades initiaux suivant sa mise en place, alors que de l'hydroxyde de calcium est libéré en tant que sous-produit de la réaction d'hydratation.¹⁵²

Kettering et Torabinejad ont négativé en 1995 le pouvoir mutagène de l'IRM, du Super-EBA et du MTA évalués par un test d'Ames, test biologique permettant de déterminer le potentiel mutagène d'un produit chimique utilisant des souches de *Salmonella Typhimurium*.¹⁵³ Roberts *et al.* en 2008 ont révisé 156 études sur l'utilisation du MTA dans les traitements endodontiques et aucune n'a pu démontrer des effets génotoxiques causés par le MTA. Sans qu'aucun test spécifique sur la cancérogénicité du MTA ne soit cité, ils mentionnent que tous les agents cancérogènes seraient mutagènes. Le MTA n'étant pas une substance mutagène, il ne serait donc pas cancérogène. De plus, le MTA ne serait pas cytotoxique et il n'entraînerait que peu ou pas de réaction inflammatoire au niveau des tissus lui étant adjacents. La conclusion de leur étude est que le MTA démontre un comportement biocompatible acceptable et que sa performance biologique favorable semble être due à la formation d'hydroxyapatite, lorsqu'il est exposé à des solutions physiologiques.¹⁴⁷

2.7.4 Obstacles à l'utilisation du MTA

Le cout élevé, la difficulté de stockage et le temps de prise sont des obstacles importants à l'utilisation du MTA.¹⁵⁴ Un gramme de MTA permet de faire environ 7 applications et coute entre 73 et 79 dollars américains pour le ProRoot MTA et entre 61 et 65 dollars américain pour le MTA Angelus. Ce cout élevé est d'ailleurs prohibitif dans certaines circonstances⁵⁶, comme au Québec (Canada) où le remboursement des pulpotomies chez les enfants de moins de 10 ans est fixé à 71,25 \$ canadiens par la Régie de l'Assurance Maladie du Québec, un organisme gouvernemental.¹⁵⁵ Le stockage du MTA requiert un endroit sec, car l'air humide entraine une prise du matériel. Par conséquent, une fois le sachet de MTA ouvert, la quantité restante devrait être conservée un maximum de 4 semaines dans un contenant résistant à l'air et à l'eau.¹⁵⁶ Le temps de prise du MTA est d'environ 4 heures¹⁵⁷ et pourrait voir sa résistance en flexion augmentée par la mise en place d'une boulette de coton humide pendant les 24

premières heures de prise selon Parirokh et Torabinejad (2010). Cependant, cela impliquerait un deuxième rendez-vous pour obtenir les bénéfices maximaux du MTA.¹⁴²

2.8 Biodentine™

La Biodentine™, récemment mise au point à l'Université de la Méditerranée à Marseille (France), est un ciment à base de calcium, comme le MTA et le ciment de Portland, utilisé comme substitut dentinaire dans plusieurs indications cliniques.^{158,159} Elle est vendue sous forme de poudre et de liquide et la poudre se compose essentiellement de silicate tricalcique, de carbonate de calcium et d'oxyde de zirconium, alors que le liquide est constitué d'eau, de chlorure de calcium (pour accélérer la prise) et d'un polycarboxylate modifié (superplastifiant).

La Biodentine™ possède de meilleures propriétés physiques et biologiques que le MTA, telles qu'une manipulation plus facile, un temps de prise plus court (environ 12 minutes), une résistance accrue à la compression, une densité plus importante, une diminution de la porosité et une meilleure induction de la synthèse de dentine réparatrice.^{31,158} Cette synthèse débute tôt après l'application de Biodentine™ et la minéralisation se présente sous la forme d'ostéodentine et par l'expression de marqueurs cellulaires odontoblastiques.¹⁵⁹ Une étude in vitro, sur des dents de porcs, a démontré que le FC entraîne significativement moins de formation de tissu dur et plus d'inflammation et de désorganisation du tissu pulpaire que la Biodentine™, qui n'est pas significativement différente du MTA blanc.¹⁵⁸ Une autre étude in vitro, celle-ci sur des 3^e molaires permanentes humaines, a noté la création de ponts dentinaires plus épais avec la Biodentine™ qu'avec le MTA, mais la différence n'est pas statistiquement significative.¹⁶⁰

Selon 3 études contrôlées randomisées les taux de succès clinique et radiologique de la Biodentine™ sont similaires à ceux du MTA pour les pulpotomies de molaires

primaires. Après un suivi de 9 à 18 mois, le succès clinique de la Biodentine se situe entre 95,24 et 100%, alors que son succès radiologique se situe entre 80 et 95%.²⁹⁻³¹ Bien que l'oblitération pulpaire ne soit normalement pas considérée comme un échec radiologique, il s'agit du changement le plus souvent observé suite aux pulpotomies de molaires primaires avec de la Biodentine™, avec une fréquence variant de 16 à 65%. La résorption interne (non perforante) se produit également chez environ 4 à 5% de ces dents. ^{29,31} La Biodentine™ semble donc être un matériau très prometteur, bien qu'elle soit dispendieuse et que les évidences pour recommander ce traitement soient insuffisantes.

2.9 L'hypochlorite de sodium (HS)

L'hypochlorite de sodium est un composé chimique populaire, couramment utilisé comme désinfectant, oxydant et blanchissant.¹⁶¹ Il est utilisé dans le domaine dentaire depuis plus de 40 ans et est l'irrigant endodontique le plus populaire.¹⁶² Facilement disponible et peu coûteux, on l'utilise parfois sous sa forme commerciale à 5,25% ou sous une forme diluée avec de l'eau pour produire une solution variant de 1 à 2,5%.⁵² Son utilisation pour les pulpotomies a fait son apparition au début des années 2000 et la technique la plus commune consiste à utiliser une solution d'HS à 5% pour 30 secondes, rincer, puis recouvrir d'une base d'oxyde de zinc eugénol avant de restaurer la dent.^{32,33}

2.9.1 Effets pulpaires et systémiques de l'hypochlorite de sodium

L'HS est hémostatique, antiseptique³⁴ et permet la formation d'un pont dentinaire.¹⁶³ Les attributs favorables de l'HS, au-delà du contrôle de l'hémorragie, découlent de sa capacité à purger les bactéries, les tissus superficiels enflammés et les débris de dentine du site d'exposition pulpaire.¹² De plus, lorsque l'HS entre en contact avec le tissu pulpaire, il dissout les tissus superficiels sans affecter considérablement les tissus pulpaires immédiatement sous-jacents.¹⁶⁴ Hafez *et al.* ont publié en 2002 une étude in vivo sur la pulpe de dents de primates, confirmant que l'HS facilite la guérison pulpaire, l'hémostase et le débridement des tissus nécrosés.¹⁶³

L'effet antimicrobien de l'HS a été démontré dans plusieurs études. Une concentration de 2,5 à 5% est bactéricide et inhibe la croissance de bactéries retrouvées au niveau de la cavité orale et de la pulpe dentaire infectée, telles que les *Enterococci faecalis*, les *Streptococci mutans*, les *Streptococci salivarius*, les *Streptococci sobrinus* et les *Staphylococci aureus*.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ De plus, il a été constaté que l'activité antibactérienne de l'HS augmente lorsqu'il est préchauffé à 50 °C.¹⁶⁷

Finalement, l'HS n'entraîne pas de réaction immunitaire¹⁰³ et, selon l'« *International Agency for Research on Cancer* », il n'y a pas d'évidence chez l'humain de cancérogénicité de l'HS.¹⁶¹

2.9.2 Efficacité de l'hypochlorite de sodium

L'HS (5 à 5,25%) démontre un succès comparable au FC et au SF³²⁻³⁴ avec des résultats variant de 95 à 100% pour le succès clinique et de 79 à 95,8% pour le succès radiologique sur une période de 12 mois.^{1,32-34,168} Selon Fernández *et al.* en 2012, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le FC, le MTA, le SF et l'HS après un suivi 2 ans pour les succès cliniques et radiologiques des pulpotomies de molaires primaires, bien que le résultat global obtenu pour l'HS (85%) était plus faible que ceux du FC (97,5%), du MTA (96,5%) et du SF (98%).¹⁶⁹

2.9.3 Problèmes associés à l'hypochlorite de sodium

L'effet antibactérien de l'HS dépend du temps d'application et ne s'observe qu'après 15 minutes à une concentration de 0,5%. L'instabilité de l'HS empêche de connaître la quantité véritable de chlore disponible dans les produits commerciaux sans savoir le temps de tablette exact du produit.¹⁶⁵

L'un des incidents les plus communs associés à l'utilisation d'HS est le blanchiment des vêtements du patient. Le contact avec les yeux peut résulter en une douleur immédiate, une sensation de brûlure et de l'érythème.¹⁷⁰ Malgré la prise de précautions, il est difficile de prévoir certaines réactions chez les patients pédiatriques et des accidents peuvent tout de même se produire.

La pathologie la plus souvent observée avec les pulpotomies à l'HS semble être la résorption interne.^{32,169} Même si la majorité de ces dents restent cliniquement asymptomatiques, cela pourrait causer une perte dentaire prématurée.¹⁶⁹ Certains chercheurs ont également observé de la résorption externe et de la destruction osseuse interradiculaire.^{1,33}

Malgré les résultats prometteurs de l'HS, peu d'études évaluent cette modalité de traitement et plusieurs dents ont été perdues au suivi dans celles-ci. Un suivi plus long serait souhaitable car, même si les dents traitées par l'HS ont tendance à rester asymptomatiques, une perte précoce causée par la résorption interne pourrait entraîner des pertes d'espace en dentition permanente.³³

2.10 Oxyde de Zinc EugénoL (OZE)

L'oxyde de zinc eugénoL est la base la plus fréquemment utilisée lors des pulpotomies, puisqu'elle offre un bon scellement contre les bactéries et une résistance adéquate à la compaction d'une restauration finale.⁶⁰ L'OZE comprend de l'eugénoL, une forme raffinée d'huile de clou de girofle¹⁷¹, qui est libéré lorsque l'OZE entre en contact avec de l'eau.¹⁷² À faible concentration, l'eugénoL exerce des effets antiinflammatoires et anesthésiques sur la pulpe dentaire. Toutefois, il est cytotoxique à haute concentration.¹⁷³ Puisque la pulpe dentaire est humide, une libération importante d'eugénoL peut se produire suite à une application directe d'OZE, ce qui pourrait nuire à la réponse pulpaire.¹⁷² D'ailleurs, on observe souvent de la résorption interne, lors

d'application directe d'OZE sur la pulpe, et l'on croit que ce phénomène serait associé à l'eugénol causant de l'inflammation au niveau du tissu vital.³⁶ C'est pourquoi il est fréquemment recommandé d'utiliser un médicament ou un autre matériau sous l'OZE, tel que le FC qui fixe la pulpe (plus étanche) ou le SF qui crée une barrière par la formation d'un caillot sanguin (moins étanche).^{36,60,122} Certains praticiens rapportent du succès en n'utilisant que l'OZE, cependant cette pratique reste controversée.³⁶

Malgré des résultats cliniques similaires, Berger *et al.* (1965) ont obtenu un succès radiologique de seulement 58% pour les pulpotomies à l'OZE comparativement à 92% pour le FC.³⁵ L'addition de polyméthyl méthacrylate dans l'OZE, afin de le renforcer et de diminuer les effets irritants de l'eugénol,¹⁷⁴ a permis d'obtenir un taux de succès clinique et radiologique combiné de 94% après un suivi de 6 à 94 mois (moyenne de 35,8 mois) sur 190 molaires primaires, selon une étude rétrospective par Hui-Derksen *et al.* (2013).³⁶

La résorption interne est le phénomène le plus fréquemment observé avec une application directe d'OZE sur de la pulpe dentaire saine. Dans leur étude publiée en 1971, Hansen *et al.* rapporte de la résorption interne, observée radiologiquement, sur 43% des dents traitées par OZE après un suivi variant de 1 à 42 mois.¹⁷⁵ Les études histologiques confirment également ces observations, puisque des zones d'inflammation sévère et de la résorption interne sont observées chez pratiquement toutes les molaires primaires traitées avec de l'OZE appliqué directement sur la pulpe.^{35,176}

Bref, l'oxyde de zinc eugénol appliqué directement sur la pulpe montre des résultats inférieurs au FC. Bien que l'addition de polyméthyl méthacrylate semble donner des résultats intéressants, il y a encore trop peu d'études pour recommander cette technique.

2.11 Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le peroxyde d'hydrogène est utilisé comme solution d'irrigation endodontique depuis des années, principalement dans des concentrations entre 3% et 5%⁵². Son action contre les pathogènes se retrouvant dans les infections pulpaires a été démontrée dans plusieurs études^{166,167,177,178}. Le H₂O₂ est peu dispendieux, facilement disponible, stable¹⁷⁹, non allergène^{180,181}, non cancérigène aux basses doses utilisées dans le domaine dentaire^{178,182} et déloge les tissus nécrosés et les débris dentinaires.¹⁸³ Malgré toutes ces propriétés, aucune étude publiée jusqu'à maintenant ne s'est penchée sur l'efficacité du H₂O₂ pour les pulpotomies en dentition primaire.

2.11.1 Effets du peroxyde d'hydrogène sur la pulpe

Le H₂O₂ a un pouvoir génotoxique sur les bactéries et les cellules. Toutefois, seules les cellules en contact direct avec le H₂O₂ seraient affectées^{178,179} et les effets sont dépendants de la quantité et de la concentration administrée.¹⁸⁴ Selon Costa *et al.*, le H₂O₂ 3% aurait une cytotoxicité similaire à celle de l'hypochlorite de sodium 6%.¹⁸⁵ Des concentrations de H₂O₂ aussi basses que celles utilisées dans les pulpotomies seraient cytotoxiques envers les cellules de la pulpe dentaire. Par contre, elle induirait une apoptose plutôt qu'une nécrose.¹⁸⁶ La plus grande différence entre l'apoptose et la nécrose est que pour l'apoptose, les cellules maintiennent l'intégrité de leur membrane plasmique, ce qui permet d'éviter l'inflammation, tandis que pour la nécrose une lésion de la membrane entraîne la fuite du contenu de la cellule, ce qui déclenche l'inflammation.¹⁸⁷ Le mécanisme d'apoptose pourrait donc minimiser le dommage à la pulpe et laisser de l'espace pour la dentine réparatrice.¹⁸⁶

De plus, le peroxyde d'hydrogène est un agent hémostatique¹⁸⁸ qui agit en stimulant l'agrégation plaquettaire.^{189,190} Le caillot ainsi formé agit comme une barrière entre la pulpe et la base d'oxyde de zinc eugénol irritante pour les cellules pulpaires.¹⁷² Malgré la moindre étanchéité de cette barrière comparativement à celles observées

avec l'application de FC (fixation tissulaire)⁶⁰ ou de MTA (barrière solide)¹³⁸, elle diminue tout de même l'interface entre la pulpe et l'oxyde de zinc eugénol.

2.11.2 Effet antimicrobien du peroxyde d'hydrogène

Le H₂O₂ est actif contre les bactéries, les virus et les levures.⁵² L'effet antimicrobien principal du peroxyde d'hydrogène est attribué à son action oxydante.¹⁷⁷ L'efficacité du H₂O₂ contre les microorganismes a été démontrée à plusieurs reprises, notamment dans le domaine endodontique. In vitro, le H₂O₂ à une concentration de 3 à 3,6% réduit de plus de 80% les bactéries associées aux infections endodontiques primaires (*Enterococcus faecalis*, *Streptococcus mutans* et *Staphylococcus aureus*). Ces résultats prometteurs sont légèrement inférieurs à ceux obtenus avec l'hypochlorite de sodium (5%).^{166,167}

2.11.3 Effets systémiques du peroxyde d'hydrogène

Malgré un potentiel mutagène du H₂O₂ démontré par certaines études in vitro, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et le Centre Européen d'Écotoxicologie et de Toxicologie des Produits Chimiques (ECETOC) ont déterminés qu'aucune preuve in vivo de génotoxicité et de mutagénicité systémiques n'a pu être établie suite à des études sur la moelle osseuse de rat et de souris ayant été exposés à du H₂O₂ de façon orale.^{178,179} Le H₂O₂ est un agent oxydant puissant, produit de façon normale par le métabolisme¹⁸⁴ et présent dans l'environnement et dans certains légumes consommés par les êtres humains.¹⁷⁹ Le mécanisme de détoxification du corps par des enzymes, tel les antioxydants, pourrait peut-être expliquer pourquoi le H₂O₂ à petite dose n'est pas génotoxique systématiquement.¹⁸²

Le « *Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products* » (SCCNFP) est d'avis qu'il semble peu probable que les produits dentaires libérant jusqu'à 3,6% de H₂O₂ utilisés pour le blanchiment augmenteraient le risque de cancer, sauf chez ceux ayant déjà un risque accru de cancer de la bouche à cause de l'usage du tabac, de l'abus

d'alcool, ou de prédispositions génétiques.¹⁸⁰ Par contre, ces facteurs de risques sont quasi-absents chez les enfants et le risque augmente avec une exposition répétée, telle que dans les blanchiments, ce qui n'est pas le cas pour les pulpotomies. De plus, la zone impliquée dans les pulpotomies est beaucoup plus petite que celle affectée par le blanchiment et le temps d'application est considérablement moins long.

Une revue sur les effets adverses des produits de blanchiment dentaires, publiée en 2010 conclut qu'il n'y a apparemment pas de risque de toxicité générale en dessous d'une concentration de 3,6%,¹⁸¹

2.11.4 Effets du peroxyde d'hydrogène sur les tissus adjacents

Une forte concentration de peroxyde d'hydrogène (de 30 à 35%) est caustique pour les membranes muqueuses et peut provoquer des brûlures et le blanchiment de la gencive.¹⁸⁴ Toutefois, selon la « *Food and Drug Administration* » (FDA) américaine, des concentrations allant jusqu'à 3%, sont sécuritaires pour une utilisation sur les muqueuses de la bouche.¹⁹¹ D'ailleurs, il a été démontré que des rince-bouches contenant jusqu'à 3% de H₂O₂ entraînent peu d'irritation de la muqueuse chez l'humain.¹⁷⁹ Les études sur le blanchiment au H₂O₂ rapportent, quant à elles, une fréquence d'irritation gingivale temporaire de 0,23 à 0,85% suite à l'utilisation de H₂O₂ (3% et plus) appliqué en bouche pour une période variant d'une trentaine de minutes à quelques heures.¹⁸¹ Donc, une exposition accidentelle de courte durée aux tissus de la muqueuse orale n'entraînerait pas de complication grave chez les enfants traités par pulpotomie au H₂O₂ 3%.

2.11.5 Synthèse

Somme toute, le peroxyde d'hydrogène semble être un médicament pulpaire prometteur. En plus d'être sécuritaire^{178,179}, peu dispendieux et facilement accessible, il est actif contre les microorganismes.^{166,167,177,178} Bien que l'activité antimicrobienne du

H₂O₂ contre les pathogènes pulpaire soit légèrement inférieure à celle de l'HS^{166,167}, il ne faut pas oublier que les études disponibles concernent les irrigants utilisés pour les pulpectomies et cela ne reflète pas bien la réalité des pulpotomies, où l'on souhaite préserver la vitalité de la pulpe radiculaire. De plus, le H₂O₂ a l'avantage d'avoir une action de nettoyage par effervescence, qui permet un débridement chimique en liquéfiant les tissus nécrotiques et en éliminant les débris.¹⁹² Cette action diminue ainsi les irritants et limite l'inflammation à la surface de la pulpe.

3 BUT ET HYPOTHÈSE

L'objectif principal de cette recherche est de valider l'efficacité du H₂O₂ dans les pulpotomies en dentition primaire et de comparer les résultats à ceux du FC. L'hypothèse nulle est que le succès radiologique et clinique des pulpotomies en dentition primaire avec le H₂O₂ sera égal ou supérieur au succès du formocrésol.

Les pulpotomies au formocrésol continuent d'être fréquemment effectuées au niveau de molaires primaires d'enfants. De plus, la plupart des programmes de dentisterie pédiatrique en Amérique du Nord continue à enseigner cette technique.¹⁹³ Étant donné les inquiétudes soulevées quant à l'utilisation du FC chez l'homme, particulièrement en ce qui a trait à son potentiel de toxicité^{9,56,57,61-63} et de cancérogénicité^{13,56,57,64,65}, il serait intéressant de trouver un médicament sécuritaire et abordable pouvant le remplacer et nous permettre de conserver les dents primaires nécessaires au développement optimal de tous les enfants. Le H₂O₂ est un médicament peu dispendieux et sécuritaire^{178,182} qui est utilisé comme irrigant endodontique depuis plusieurs années.⁵² Son action contre les pathogènes se retrouvant dans les infections pulpaires a été démontrée dans plusieurs études.^{166,167,177,178} Toutefois, aucune étude publiée jusqu'à maintenant ne s'est penchée sur son efficacité dans les pulpotomies en dentition primaire.

5.1 Stratégie et devis

Il s'agit d'une expérimentation rétrospective invoquée avec un devis quasi expérimental ; prétest, post-test avec groupes-témoins non équivalents.¹⁹⁴

5.2 Population cible

La population ciblée vise les enfants en dentition primaire ou mixte, avec des molaires primaires nécessitant une pulpotomie, et ce, dans la province de Québec.

5.3 Approbation

Une approbation du protocole de recherche par le comité scientifique de l'Université de Montréal et un certificat éthique du Comité d'Éthique de la Recherche en Santé (CERES) de l'Université de Montréal ont été obtenus avant de procéder à la collecte de données.

5.4 Échantillon

L'échantillon sélectionné inclut des sujets pédiatriques en dentition primaire ou mixte avec des molaires primaires traitées par pulpotomie à la Clinique de Soins Dentaires Spécialisés de Brossard. Les données furent obtenues à partir des dossiers cliniques et radiologiques de ces patients. Les dents traitées par peroxyde d'hydrogène proviennent de patients du Dre Mysa Vovan, tandis que les dents traitées au formocrésol proviennent de patients de ses collègues ; Dre Alice Harfouche et Dre Paule Salvail. Un consentement de ces trois dentistes a été obtenu (Annexe 2) avant de recueillir les données de leurs patients.

5.5 Critères d'inclusion

Les dents incluses dans l'étude devaient respecter les critères suivants :

1. Patient en bonne santé (score ASA I ou II)¹⁹⁵ (Annexe 3)
2. Pulpotomies faites sur molaires primaires
3. Absence de signes et symptômes cliniques, indiquant de la dégénérescence pulpaire, documentés avant la pulpotomie. C'est-à-dire absence de :
 - a. Mobilité
 - b. Enflure
 - c. Douleur spontanée ou douleur à la percussion
 - d. Fistule
4. Radiographies adéquates telles que définies par Ruby *et al.*³⁴ :
 - a. Densité et contraste adéquats pour permettre un diagnostic radiologique
 - b. Racines visibles (au moins 4 mm de la furcation)
 - c. Radiographie préliminaire indiquant l'absence de :
 - i. Radiolucidité périapicale et à la furcation
 - ii. Ligament parodontal élargi
 - iii. Résorption interne et externe pathologique
 - iv. Résorption radiculaire physiologique de plus d'un tiers des racines
5. Exposition de la pulpe d'une dent vitale lors de l'excavation carieuse ou mécanique
6. Avoir reçu un traitement de pulpotomie similaire à celui présenté par Vostatek *et al.*³³ :
 - a. Anesthésie locale
 - b. Digue dentaire
 - c. Ablation complète de la lésion carieuse
 - d. Accès coronaire avec une fraise au carbure 245, 331 ou 556 sur turbine avec jet d'eau

- e. Amputation de la pulpe coronaire avec une fraise ronde sur tour lent
 - f. Contrôle du saignement
 - g. Application d'une boulette de coton saturée de H₂O₂ à 3% ou d'une dilution 1/5 de la formule de FC de Buckley, selon le groupe, sur la pulpe radiculaire pour 1 à 5 minutes, sans méthode additionnelle
 - h. Obturation de la chambre pulpaire avec de l'OZE
 - i. Restauration permanente immédiate avec une couronne en acier inoxydable (CAI) ou une CAI avec facette de résine restée intacte au cours du suivi
7. Suivi clinique et radiologique d'un minimum de 24 mois après la pulpotomie, sauf en cas de perte prématurée de la dent suite à un échec de traitement

5.6 Critères d'exclusion

- 1. Les dents non restaurables
- 2. Les cas de retraitement

5.7 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été déterminée suite à une évaluation du succès du FC dans la littérature^{49,116}. Il a été calculé qu'un échantillon de 187 dents (93 dans le groupe FC et 94 dans le groupe H₂O₂) permettrait d'obtenir un pouvoir de 80% avec un alpha de 0,05 et de mesurer un rapport de risque de 2, en utilisant une régression de Cox. Les proportions d'échecs radiologiques anticipées étaient de 30% avec le groupe H₂O₂ et 40% avec le groupe FC. Après avoir révisé les dossiers des trois dentistes et noté les molaires respectant les critères d'inclusions, celles-ci ont été numérotées puis randomisées à l'aide d'une table de randomisation (Annexe 4). Cela a permis de procéder à l'évaluation radiologique en étant aveuglé au type de traitement effectué, à l'opérateur et aux données du patient (mis à part le nom qui permettait de localiser le dossier vu

l'absence de numéro de dossier). L'échantillon final comprenait 216 enfants avec un total de 401 molaires primaires traitées par pulpotomies, soit 269 avec du FC et 132 avec du H₂O₂.

5.8 Procédures expérimentales

Les données permettant d'évaluer le succès clinique ont été obtenues suite à la révision des signes et symptômes notés aux dossiers des patients des trois dentistes. Un test de chi-carré a été effectué afin de vérifier que les taux de succès sont comparables entre les deux dentistes utilisant le FC.

Pour ce qui est de l'évaluation radiologique, un test interexamineurs de statistiques kappa sur 22 radiographies, non comprises dans l'étude, a d'abord permis d'évaluer la fiabilité du diagnostic radiologique entre l'investigatrice principale et une dentiste pédiatrique d'expérience qui s'étaient préalablement calibrées par consensus sur l'évaluation radiologique. Puis, toutes les radiographies de l'étude ont été lues à l'aide d'un seul négatoscope General Electric GE modèle 810 (Arkay Corporation, Milwaukee, WI) par l'investigatrice principale. Ensuite, la fiabilité intraexamineur a été évaluée, également avec des statistiques kappa, par la révision de 15 radiographies comprises dans l'étude.

La définition des critères de succès/échecs cliniques et radiologiques est celle décrite à la section 2.2. Toutes les données ont été notées dans un tableau de collecte de données (Annexe 5). Le premier suivi pour lequel des données ont été collectées était le premier suivi de plus de 6 mois après le traitement pulpaire. Aussi, lorsque la date précise d'extraction ou d'exfoliation d'une dent n'était pas disponible, le premier rappel indiquant son absence était considéré comme la date finale de cette dent.

5.9 Mesures et variables dépendantes

Variable dépendante = succès ou échec clinique et/ou radiologique (définis précédemment dans la section 2.2)

Variable indépendante = le traitement (H₂O₂ ou FC)

5.10 Analyses statistiques des données obtenues

Une analyse de survie a été effectuée avec le logiciel statistique IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, É.-U.) et afin de vérifier l'impact de plusieurs variables sur la survie clinique et radiologique, une analyse de régression de Cox a été réalisée en tenant compte du regroupement des dents au sein d'un même patient. Cette analyse a été exécutée en utilisant proc PHREG dans le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). Les variables évaluées par cette méthode sont les suivantes : le sexe, l'âge au moment du traitement, le type de molaire (première ou deuxième molaire primaire), l'arcade dentaire (maxillaire ou mandibulaire), le type de traitement et l'opérateur. Les résultats de cette analyse ont permis de tracer des courbes de survie. Finalement, en addition à la régression de Cox, un test de chi-carré a été effectué pour évaluer l'effet de l'opérateur sur les résultats radiologiques.

5.11 Résultats attendus

L'hypothèse nulle est que les taux de succès du H₂O₂ ne sont pas inférieurs à ceux du FC.

5.12 Biais

La majorité des limitations de cette étude sont en lien avec son caractère rétrospectif. D'abord, d'un point de vue clinique, nos données dépendent de la rigueur des notes écrites par les dentistes et de la transmission adéquate des signes et symptômes rapportés par les patients et leurs parents. Il peut donc y avoir un biais de mémorisation.

Aussi, bien que ces trois dentistes utilisent une technique assez standard pour leurs pulpotomies, il est impossible de savoir si toutes les étapes ont été respectées de façon impeccable à chaque fois et si elles travaillent exactement de la même façon. C'est pourquoi nous avons évalué l'effet de l'opérateur, entre les deux dentistes utilisant le FC, avec un test de chi-carré.

Ensuite, afin de limiter les biais d'interaction associés à la sélection des sujets, seuls des patients ayant été traités par des dentistes de la même clinique ont été inclus. Cela a permis de comparer des sujets similaires, provenant du même bassin de population. Cet aspect a également contribué à limiter l'ampleur du biais d'instrumentation, car le même type de films radiologiques et le même appareil de prise de radiographies ont été utilisés. Aussi, les données radiologiques ont toutes été interprétées de façon aléatoire par la même observatrice avec le même négatoscope.

Finalement, pour ce qui est de la validité externe associée à ce type de devis, les biais associés à un contrôle imparfait de l'intervention ont été limités par le fait que les patients ont tous reçu un traitement et que les dentistes utilisaient chacune la technique avec laquelle elle se sentait le plus confortable.

5.13 Confidentialité

Toutes les données recueillies seront gardées confidentielles. Seuls Dre Quach, Dre Buithieu, M. Pierre Rompré et l'investigatrice principale y ont accès.

5.14 Risques associés

Étant donné la nature rétrospective de l'étude, aucun risque n'a été engendré.

5.15 Financement

Puisque l'étude constitue une étude rétrospective dans des dossiers patients, aucun financement n'a été nécessaire.

5.16 Collaboration et rôle des chercheurs

L'investigatrice principale a été responsable de l'exécution du projet, incluant la collecte de données, l'analyse des résultats et la rédaction du protocole et du mémoire. Ce projet est effectué dans le cadre du programme de maîtrise en médecine dentaire, option dentisterie pédiatrique. Dre Caroline Quach, la directrice du projet de recherche, ainsi que Dre Hélène Buithieu, la codirectrice du projet de recherche, ont eu le rôle d'encadrer la maîtrise. M. Pierre Rompré, statisticien à l'Université de Montréal, a également performé les analyses statistiques et a aidé à l'analyse des résultats obtenus.

5.17 Échéancier

En ce qui a trait à l'échéancier, le protocole a été accepté le 10 avril 2014 par le comité scientifique de l'Université de Montréal. Un certificat éthique du Comité d'Éthique de la Recherche en Santé (CERES) de l'Université de Montréal a été obtenu le 20 novembre 2014 et fut renouvelé le 1^{er} février 2016 (Annexe 6). Le mémoire est soumis en date du 8 juin 2016.

Titre : Étude rétrospective sur l'efficacité du peroxyde d'hydrogène dans les pulpotomies de molaires primaires

6.1 Résumé

Objectif : L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité clinique et radiologique du peroxyde d'hydrogène 3% dans les pulpotomies de molaires primaires et de les comparer aux pulpotomies faites avec une dilution 1/5 de la formule de formocrésol de Buckley.

Méthode : Les données cliniques et radiologiques de 401 molaires primaires traitées par pulpotomies avec un suivi minimum de 24 mois, sauf en cas d'échec, ont été obtenues des dossiers de 216 enfants.

Résultats : Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les résultats des pulpotomies au formocrésol et au peroxyde d'hydrogène à l'analyse clinique ($p=0,435$) et radiologique ($p=0,2447$). La probabilité cumulative de survie clinique était supérieure ou égale à 98% pour les molaires traitées au formocrésol et 99% pour celles traitées au peroxyde d'hydrogène, à tous les temps de suivi, variant de 19 mois à 106 mois. Radiologiquement, la probabilité cumulative de survie au 24^e mois était de 81% pour le formocrésol et de 91% pour le peroxyde d'hydrogène.

Conclusions : Le peroxyde d'hydrogène a démontré des taux de succès clinique et radiologique comparables à ceux du formocrésol pour les pulpotomies de molaires primaires.

6.2 Introduction

Les pulpotomies sur molaires primaires, consistant en l'ablation de la pulpe dentaire coronaire, l'application d'un médicament et la restauration de la dent, sont pratique courante dans le domaine de la médecine dentaire¹. Depuis leur création en 1923, les pulpotomies au niveau des dents primaires ne cessent d'évoluer². Dans les années 60, Redig ainsi que Spedding et al. ont proposé un protocole de pulpotomie utilisant du formocrésol (FC) sous la forme de la formule de Buckley (19% formaldéhyde, 35% crésol) appliquée pendant 5 minutes^{77,196}. Cependant, suite à des inquiétudes sur le FC, en particulier sur son potentiel de mutagénicité, de cancérogénicité et de toxicité, une dilution 1 : 5 de la formulation de Buckley a été proposée^{8,11,148}. Cette méthode est encore aujourd'hui considérée comme le traitement de référence pour les pulpotomies de dents primaires^{12,14}.

Un médicament idéal pour les pulpotomies doit être bactéricide, biocompatible, abordable et il doit permettre la réparation et la guérison de la pulpe⁵¹. De multiples méthodes ont été suggérées pour remplacer le FC et celles ayant suscité le plus d'intérêt sont les pulpotomies au sulfate ferrique, à l'hydroxyde de calcium et plus récemment, au « *Mineral Trioxide Aggregate* » (MTA)⁴⁹. Bien que le MTA semble donner les meilleurs résultats cliniques et radiologiques^{49,121}, il n'y a pas suffisamment d'évidences fiables pour supporter une technique ou un traitement en particulier pour les pulpotomies en dentition primaire⁴⁹. De plus le MTA est très dispendieux, ce qui peut être un obstacle important à son utilisation¹⁹⁷.

Un dentiste pédiatrique de la région de Montréal (Québec, Canada) utilise le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) à 3% pour les pulpotomies de dents primaires depuis plusieurs années en pratique privée et rapporte un bon succès avec cette méthode. Des études in vitro ont démontré l'action du H₂O₂ contre les pathogènes se retrouvant dans les infections pulpaires^{166,167,177} et sa capacité à déloger les tissus nécrosés et les

débris dentinaires¹⁸³. De plus, à basse concentration, il est sécuritaire^{178,179}, peu dispendieux et facilement accessible. Toutefois, aucune étude publiée jusqu'à présent ne s'est penchée sur l'efficacité du H₂O₂ dans les pulpotomies en dentition primaire. Étant donné les inquiétudes soulevées quant à l'utilisation du FC chez l'homme et qu'un traitement optimal pour les pulpotomies n'a pas encore été proposé, l'objectif de la présente étude rétrospective est d'évaluer l'efficacité du H₂O₂ dans les pulpotomies de molaires primaires et de le comparer au FC qui est toujours couramment utilisé.

6.3 Matériels et Méthode

Les données de cette étude rétrospective ont été collectées à partir des dossiers de patients en bonne santé ayant eu au moins une molaire primaire traitée par pulpotomie, entre 1997 et 2012, dans une clinique privée de la région de Montréal (Québec, Canada) où un dentiste utilise le peroxyde d'hydrogène et deux autres dentistes préfèrent le formocrésol pour les pulpotomies. Une permission de ces trois dentistes a été obtenue avant de recueillir les données de leurs patients et une approbation éthique a été obtenue du Comité d'Éthique de la Recherche en Santé de l'Université de Montréal.

Après avoir révisé le succès du FC dans la littérature^{49,116}, il a été calculé qu'un échantillon de 187 dents (93 dans le groupe FC et 94 dans le groupe H₂O₂) permettrait d'obtenir un pouvoir de 80% avec un alpha de 0,05 et de mesurer un rapport de risque (RR) de 2, en utilisant une régression de Cox. Les proportions d'échecs radiologiques anticipées étaient de 30% avec le groupe H₂O₂ et 40% avec le groupe FC. Subséquemment, il y a eu une sélection de dossiers de façon aléatoire et les molaires primaires incluses dans l'étude devaient respecter les critères suivants :

1. Suivi clinique et radiologique d'un minimum de 24 mois après la pulpotomie, sauf en cas de perte prématurée de la dent suite à un échec de traitement ;

2. Exposition de la pulpe d'une dent vitale lors de l'excavation carieuse ou mécanique ;
3. Des radiographies de qualité suffisante pour permettre un diagnostic radiographique : densité et contraste adéquats ainsi qu'un minimum de 4 mm de racines visibles après la furcation ;
4. Absence de signes et symptômes cliniques, indiquant une dégénérescence pulpaire, documentée avant la pulpotomie, incluant la mobilité, l'enflure, la présence d'une fistule et de la douleur spontanée, sévère ou à la percussion ;
5. Radiographie préliminaire, périapicale ou interproximale, indiquant l'absence de : radiolucidité périapicale ou à la furcation, ligament parodontal élargi, résorption interne et externe pathologique et résorption radiculaire physiologique de plus d'un tiers des racines.

Les dents non restaurables ont été exclues.

La technique de traitement des dentistes se résume d'abord à une anesthésie locale, suivie d'une isolation avec une digue, de l'ablation complète de la lésion carieuse, d'un accès coronaire avec une fraise au carbure 245, 331 ou 556 sur turbine avec jet d'eau et d'une amputation de la pulpe coronaire avec une fraise ronde sur tour lent. Suite au contrôle du saignement, une boulette de coton saturée de H₂O₂ à 3% ou d'une dilution 1:5 de la formule de FC de Buckley selon le groupe est appliquée sur la pulpe radiculaire pour environ 1 à 5 minutes. L'obturation de la chambre pulpaire à l'aide d'oxyde de zinc eugénol précède la mise en place d'une couronne en acier inoxydable ou une couronne en acier inoxydable avec facette de résine.

Les données obtenues pour chaque patient lors de la révision de dossier incluent le numéro des dents traitées, le type de restauration, le sexe, la date de naissance, la date

du traitement, l'opérateur, le type de traitement, les dates de suivis, un code indiquant la présence d'un succès ou d'un échec clinique, un code pour le type d'échec clinique si indiqué et la date d'extraction ou d'exfoliation. Les critères d'échec clinique sont la présence d'une fistule, d'un abcès, d'enflure, de mobilité pathologique, de douleur à la percussion ou de douleur spontanée. En absence de ces signes et symptômes ou en absence de note au dossier indiquant un tel problème, le traitement est considéré comme un succès clinique. Pour l'évaluation radiologique, chaque dent fut numérotée puis randomisée à l'aide d'une table de randomisation. L'absence de résorption radiculaire externe pathologique, de résorption radiculaire interne et de radiolucidité interradiculaire ou périapicale est un succès radiologique. Les données de tous les suivis notés au dossier, pour chaque dent traitée par pulpotomie, ont été inscrites dans un tableau Excel 2011 (Microsoft Inc, Redmond, Wash., É.-U.) puis analysées à l'aide du logiciel statistique IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, É.-U.).

La révision de dossiers et les évaluations radiologiques ont toutes été effectuées par le même investigateur. Toutes les radiographies ont été lues à l'aide d'un seul négatoscope General Electric GE modèle 810 (Arkay Corporation, Milwaukee, WI) par l'investigateur principal, aveugle quant au type de traitement, à l'opérateur et aux données du patient. Un test interexamineurs de statistiques kappa sur 22 radiographies non comprises dans l'étude a permis d'évaluer la fiabilité du diagnostic radiologique de l'investigateur principal. La fiabilité intraexamineur fut également évaluée avec des statistiques kappa sur 15 radiographies comprises dans l'étude.

Une analyse de survie a été effectuée avec le logiciel statistique IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, É.-U.) et afin de vérifier l'impact de plusieurs variables sur la survie clinique et radiologique, une analyse de régression de Cox a été réalisée en tenant compte du regroupement des dents au sein d'un même patient. Cette analyse a été exécutée en utilisant proc PHREG dans le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). Les variables évaluées par cette méthode sont les suivantes : le sexe, l'âge au

moment du traitement, le type de molaire (première ou deuxième molaire primaire), l'arcade dentaire (maxillaire ou mandibulaire), le type de traitement et l'opérateur. Les résultats de cette analyse ont permis de tracer des courbes de survie. Finalement, en addition à la régression de Cox, un test de chi-carré a été effectué pour évaluer l'effet de l'opérateur sur les résultats radiologiques.

6.4 Résultats

L'échantillon final comprenait 216 enfants (95 filles et 121 garçons). L'âge moyen au moment du traitement était de 5 ans et 3 mois +/- 14,84 mois. Le plus jeune patient avait 2 ans et 5 mois, alors que le plus vieux avait 9 ans et 1 mois. Un total de 401 molaires primaires traitées par pulpotomies ont été incluses, comprenant 74 premières molaires maxillaires, 34 deuxièmes molaires maxillaires, 147 premières molaires mandibulaires et 146 deuxièmes molaires mandibulaires. 269 dents ont été traitées avec du FC et 132 dents avec du H₂O₂. En moyenne, 1,87 +/- 1,20 dent a été traitée par patient. Les temps d'observation ont été regroupés en périodes de 12 mois dans le but de transmettre les résultats. Une fois qu'une dent était identifiée avec un échec, elle n'était plus prise en compte lors des suivis subséquents pour le type d'échec observé (clinique ou radiologique). Toutefois, il était possible pour une dent d'avoir plus d'une raison d'échec au moment de l'évènement terminal. Le temps d'échec noté était le moment de suivi où un échec a d'abord été remarqué.

a. Résultats cliniques :

Les notes cliniques au dossier des patients ont été révisées pour chaque visite de suivi. En ce qui a trait au type de traitement, la durée de suivi moyenne était de 49,07 mois +/- 16,638 mois pour le FC et de 46,07 mois +/- 14,311 mois pour le H₂O₂. La durée de suivi minimum était de 19 mois pour les 2 groupes et la durée maximum était de 106 mois pour le FC et de 98 mois pour le H₂O₂. (Tableau 1)

Traitement (FC ou H ₂ O ₂)	N	Moyenne	Écart type	Médiane	Minimum	Maximum
FC	269	49,07	16,638	46,00	19	106
H ₂ O ₂	132	46,07	14,311	44,00	19	98
Total	401	48,08	15,955	46,00	19	106

Tableau 1 : Suivi clinique

Seulement six dents ont eu un échec clinique : cinq dans le groupe formocrésol et un dans le groupe peroxyde d'hydrogène. Ce dernier était associé à de la mobilité pathologique. Deux dents ont connu un échec dans la période de suivi de 12 à 24 mois et quatre autres dents dans la période de suivi de 24 à 36 mois. Il n'y a donc eu aucun échec clinique après 36 mois.

Afin d'évaluer l'effet de différentes variables sur la survie clinique, une analyse univariée a été effectuée par une régression de Cox, en tenant compte du regroupement des dents au sein d'un même patient. Les résultats démontrent que l'âge, le sexe, le type de molaire, l'arcade, le type de traitement et l'opérateur n'ont eu aucun effet significatif sur la survie. Le rapport de risque obtenu pour la survie clinique du FC et du H₂O₂ est de 2,388 (0,268-21,24) (p=0,435). Une courbe de survie a été tracée afin de comparer les résultats des pulpotomies au FC à ceux du H₂O₂ à travers le temps (Figure 5). Aussi l'analyse de survie, effectuée avec le logiciel statistique IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, É.-U.), a démontré que la probabilité cumulative qu'une dent survive était supérieure ou égale à 98% pour le FC et 99% pour le H₂O₂ à tous les temps de suivis.

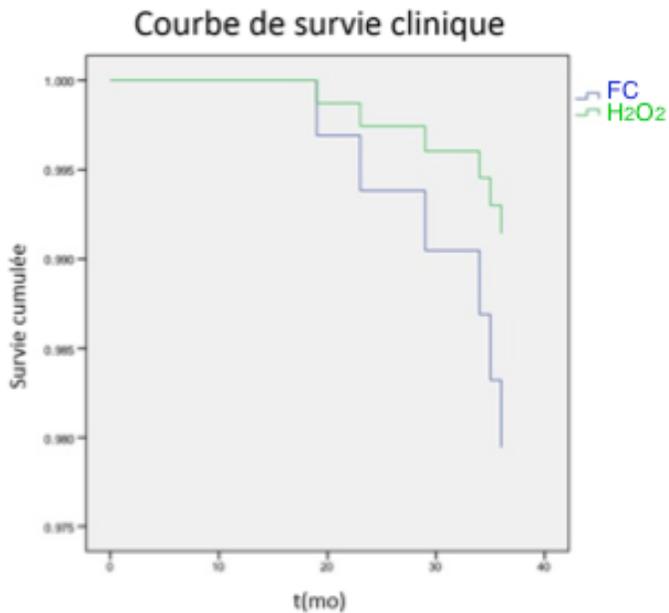


Figure 5 : Courbe de survie clinique

b. Résultats radiologiques :

Un test statistique du Kappa a été utilisé pour confirmer la fiabilité de l'évaluation radiologique. Pour la concordance interévaluateurs, le kappa était de 0,904 (95% d'accord), alors que pour la concordance intraévaluateur, le kappa était de 0,865 (93,3% d'accord). Dans les 2 cas, la fiabilité était adéquate.

Toutes les radiographies disponibles aux périodes de suivi ont été évaluées et le temps de suivi radiologique moyen était de 38,01 +/-18,45 mois pour le FC et de 39,05 +/- 15,67 mois pour le H₂O₂. L'impact de différentes variables sur la survie radiologique a été évalué en analyse univariée et multivariée selon le modèle de Cox (Tableau 2), en tenant compte du regroupement des dents au sein d'un même patient. En analyse univariée, le sexe, le type de molaire, l'opérateur et le type de traitement n'ont pas eu d'impact significatif sur le risque d'échec radiologique, alors que l'âge et l'arcade constituaient des facteurs pronostiques. Toutefois, en analyse multivariée, seulement l'arcade était un facteur indépendant affectant les chances de survie de façon

statistiquement significative ($p=0,0005$), les dents mandibulaires étant à risque d'échec beaucoup plus élevé que les dents maxillaires avec un rapport de risque de 2,391. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les résultats radiologiques du traitement au formocrésol et du traitement au peroxyde d'hydrogène, ni à l'analyse univariée ($p=0,3172$) ni à l'analyse multivariée ($p=0,2447$). La courbe de survie, tracée suite à l'analyse multivariée, montre toutefois une légère supériorité du traitement avec H_2O_2 (Figure 6). L'effet de l'opérateur sur les résultats radiologiques a aussi été évalué pour les 2 dentistes du groupe FC avec un test de chi-carré et aucune différence statistiquement significative n'a été observée ($p=0,119$).

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	RR	Valeur P	IC 95,0% pour le RR	RR	Valeur P	IC 95,0% pour le RR
Arche dentaire (mandibule vs maxillaire)	2,442	0,0003	(1,507- 3,959)	2,391	0,0005	(1,464- 3,909)
Âge	0,986	0,0328	(0,974- 0,999)	0,989	0,0916	(0,977- 1,002)
Traitement (FC/ H_2O_2)	1,221	0,3172	(0,826- 1,804)	1,254	0,2447	(0,856- 1,836)

Tableau 2 : Comparaison des résultats radiologiques selon modèle de Cox

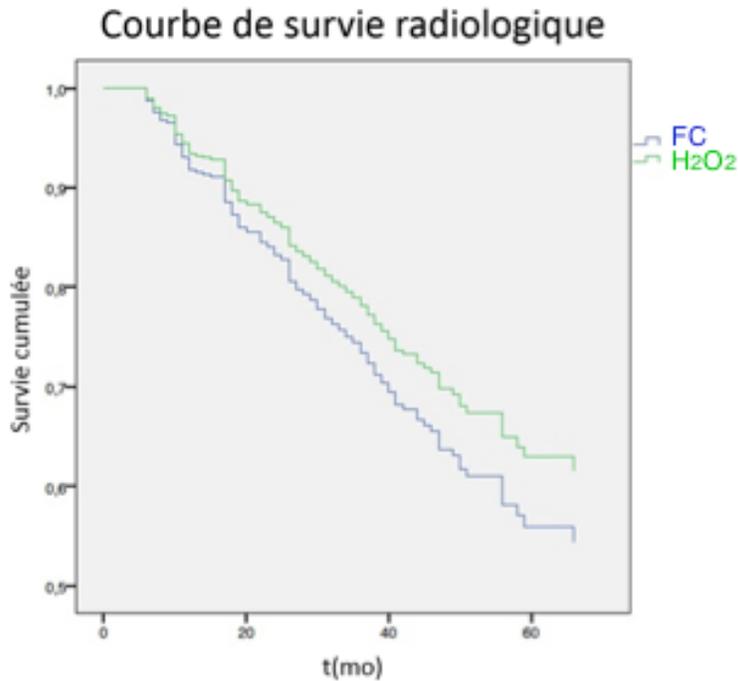


Figure 6 : Courbe de survie radiologique

Une table de survie (Tableau 3) a été dressée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, É.-U.) et on y note que la probabilité cumulative qu'une molaire démontre un succès radiologique au 24^e mois était de 81% pour le FC (217/269 dents) et de 91% pour le H₂O₂ (120/132 dents). À 48 mois, la probabilité cumulative de succès radiologique était de 63% pour le FC et de 66% pour le H₂O₂. Aucune dent n'a été retirée de l'étude, toutefois le suivi s'est arrêté pour 114 dents traitées par FC et 66 dents traitées par H₂O₂ entre le 24^e et le 48^e mois.

	Début de l'intervalle de temps (mois)	Nombre de dents entrant dans l'intervalle	Nombre de dents se retirant au cours de l'intervalle	Nombre de dents exposées au risque	Nombre d'échecs	Proportion cumulative de dents survivantes à la fin de l'intervalle	Erreur type de la Proportion cumulative de dents survivantes à la fin de l'intervalle
F C	0-12	269	0	269,000	22	,92	,02
	12-24	247	0	247,000	30	,81	,02
	24-36	217	49	192,500	20	,72	,03
	36-48	148	65	115,500	15	,63	,03
	48-60	68	34	51,000	5	,57	,04
	60-72	29	9	24,500	1	,54	,04
	72-84	19	12	13,000	0	,54	,04
	≥ 84	7	7	3,500	0	,54	,04
H₂ O₂	0-12	132	0	132,000	6	,95	,02
	12-24	126	0	126,000	6	,91	,03
	24-36	120	34	103,000	14	,79	,04
	36-48	72	32	56,000	9	,66	,05
	48-60	31	15	23,500	4	,55	,07
	60-72	12	6	9,000	0	,55	,07
	72-84	6	5	3,500	0	,55	,07
	84-96	1	0	1,000	0	,55	,07
	≥96	1	1	,500	0	,55	,07

Tableau 3 : Table de survie

Finalement, pour les 2 types de traitement, la résorption radiculaire interne était l'échec radiologique le plus souvent détecté (30,9% pour le FC et 28,8% pour le H₂O₂), suivi par la résorption radiculaire externe (7,4% pour le FC et 2,3% pour le H₂O₂) et la radiolucidité périapicale et/ou interradiculaire (3,3% pour le FC et 0,8% pour le H₂O₂). Beaucoup de dents ont démontré plus d'une réponse pulpaire au fil du temps.

6.5 Discussion

Considéré par plusieurs comme le médicament de référence pour les pulpotomies en dentition primaire⁵⁶, le FC constitue le traitement de contrôle dans l'étude. L'obtention de données pour le FC auprès de deux dentistes pratiquant à la même clinique que le dentiste utilisant le H₂O₂ a permis d'obtenir des sujets provenant du même bassin de population, limitant les biais d'interactions associés à la sélection des sujets. La taille de l'échantillon de 269 dents dans le groupe FC et 132 dents dans le groupe H₂O₂ a largement dépassé l'objectif de 187 dents.

Des taux de succès clinique variant entre 97,2 et 100% pour les molaires primaires traitées par pulpotomies au FC avec un suivi de plus de 24 mois et recouvertes d'une couronne en acier inoxydable ont été rapportés^{121,198-201}. Notre étude a démontré une probabilité de survie cumulative supérieure ou égale à 98%, à tous les temps, pour le FC, ce qui est cohérent avec la littérature. Pour sa part, le H₂O₂ a obtenu une probabilité de succès cumulative légèrement supérieure au FC, soit égale ou supérieure à 99% à tous les temps. La différence entre ces résultats n'est pas statistiquement significative. Seulement un échec clinique a été observé dans le groupe H₂O₂, alors que cinq échecs ont été observés dans le groupe FC. Toutefois, le groupe FC comprenait environ deux fois plus de dents que le groupe H₂O₂.

En ce qui a trait au succès radiologique, le H₂O₂ a encore obtenu des résultats supérieurs au FC dans l'analyse de survie. Cependant, le type de traitement n'a eu aucun effet significatif sur les probabilités de succès ($p=0.296$). Nos résultats pour les pulpotomies au FC, sont similaires à ceux de publications antérieures qui varient de 75,8 à 100% après 24 mois pour les molaires primaires traitées par FC et recouvertes d'une couronne en acier inoxydable^{121,198-201}. Dans leur étude évaluant les pulpotomies de molaires primaires avec du FC appliqué pendant 5 minutes, Rölling et Thylstrup ont obtenu une probabilité cumulative de succès radiologique de 78% à 24 mois, ce qui est similaire à notre résultat de 81%⁸⁴. Kurji et al. ont quant à eux obtenu une probabilité de succès radiologique de 96% à 24 mois pour leur technique de pulpotomie au FC modifiée à 1 minute.²⁰² Ce taux de survie a ensuite diminué à 88% à 48 mois, ce qui est supérieur à notre probabilité de survie de 63% à cette période. Toutefois, l'étude de Kurji et al., comprenait un ratio de 0,89 molaire maxillaire par molaire mandibulaire²⁰², alors que dans notre étude, ce ratio était équivalent à 0,37. Cela pourrait avoir eu un impact sur les taux de survie radiologiques des traitements évalués, puisqu'il semble y avoir une différence importante entre les succès radiologiques des molaires maxillaires et mandibulaires. Dans notre étude, plusieurs molaires maxillaires ont dû être exclues, car leurs racines et leur région interradiculaire n'étaient pas visibles sur les radiographies.

Nos résultats indiquent que les molaires mandibulaires sont 2,4 fois plus à risque d'échec radiologique ($p<0,001$) que les molaires maxillaires et l'étude de Kurji et al. rapporte qu'elles le sont 6,4 fois plus ($p<0,001$). D'autres études ont aussi observé un plus haut taux d'échec au niveau des molaires maxillaires^{36,84}. Plusieurs facteurs pourraient expliquer pourquoi une telle différence est observée entre le maxillaire et la mandibule. D'abord, l'interprétation radiologique des molaires maxillaires est compliquée par la présence de 3 racines qui peuvent se superposer sur les radiographies et ainsi camoufler des échecs radiologiques précoces. La présence des sinus maxillaires, ainsi que la superposition des bourgeons dentaires sur les régions périapicales et interradiculaires des dents maxillaires peuvent aussi masquer des changements

radiologiques, en particulier sur les radiographies périapicales^{203,204}. Pour ce qui est des autres variables évaluées, c'est-à-dire l'âge, le genre et le type de molaire, notre étude a constaté qu'elles n'avaient pas d'influence significative sur la survie radiologique.

Concernant le type d'échec radiologique, la résorption interne a été la constatation pathologique la plus fréquemment détectée pour les deux techniques. Plusieurs études sur les pulpotomies de molaires primaires, incluant des études sur le FC, rapportent également la résorption interne comme principale raison d'échec, avec une fréquence variant de 25 à 36%^{16,85-87}. Notre taux de résorption interne de 30,2% concorde avec ces résultats.

Certaines des limitations de cette étude sont en lien avec son caractère rétrospectif. D'abord, d'un point de vue clinique, nos données dépendent de la rigueur des notes écrites par les dentistes et de la transmission adéquate des patients et parents quant aux symptômes rapportés. Il peut donc y avoir un biais de mémorisation. De plus, bien que ces trois dentistes utilisent une technique assez standard pour leurs pulpotomies, il est impossible de savoir si toutes les étapes ont été respectées de façon impeccable à chaque fois et si ceux-ci travaillent exactement de la même façon. C'est pourquoi nous avons évalué l'effet de l'opérateur, entre les deux praticiens utilisant le FC, et nos résultats confirment que ce biais possible n'a eu aucun effet significatif sur le succès.

Les résultats cliniques et radiologiques de cette étude démontrent un avenir prometteur pour le H₂O₂ similaire aux résultats du FC. Néanmoins, d'autres études, en particulier des essais randomisés contrôlés à double insu, devraient être effectuées afin de valider ces résultats.

6.6 Conclusions

Les résultats de cette étude suggèrent les conclusions suivantes :

1. Les taux de succès cliniques et radiographiques des pulpotomies au H₂O₂ sont comparables aux pulpotomies au FC ;
2. La technique de pulpotomie au H₂O₂ a obtenu une probabilité cumulative de survie clinique élevée, avec un taux de survie supérieur 99% à tous les temps de suivi ;
3. Le taux de survie radiologique du H₂O₂ était élevé à 24 mois, avec une probabilité de survie de 91% qui a chuté à 66% à 48 mois ;
4. La résorption radiculaire interne est l'échec radiologique le plus fréquemment observé pour les deux types de traitement ;
5. L'effet de l'opérateur n'a aucun impact significatif sur les résultats radiologiques des pulpotomies au formocrésol.

7.1 Intérêt clinique

Les évidences scientifiques sont insuffisantes pour supporter l'un ou l'autre des traitements pulpaire des dents primaires proposés jusqu'à présent dans la littérature, selon la plus récente méta-analyse de Cochrane⁴⁹. Cependant, le formocrésol demeure le médicament le plus fréquemment utilisé pour les pulpotomies de dents primaires, bien qu'il ne soit pas supérieur aux autres techniques et que des inquiétudes quant à sa sécurité chez l'être humain ont été soulevées. ¹⁴

L'objectif de ce projet était de trouver une technique de pulpotomie sécuritaire en dentition primaire, afin de remplacer le FC et les autres techniques proposées qui ont également des lacunes. Cette étude est la première à évaluer l'efficacité du peroxyde d'hydrogène pour les pulpotomies de molaires primaires. Les résultats de ce projet ont permis de supporter notre hypothèse qui était que les succès clinique et radiologique du H₂O₂ ne seraient pas inférieurs à ceux du FC. En effet, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, les résultats du H₂O₂ se sont avérés être supérieurs à ceux du FC. Le peroxyde d'hydrogène à 3% est un agent hémostatique¹⁸⁸, antibactérien^{166,167,177,178} et sécuritaire pour les jeunes patients¹⁹¹. Par ailleurs, les dentistes auraient avantage à utiliser ce médicament pour les pulpotomies de molaires primaires, car il est peu coûteux et facilement disponible.

Seules les dents restaurées par une CAI ou une CAI prévernée ont été incluses dans l'étude. Cela a permis d'éviter d'introduire une variable confondante, puisque la qualité de la restauration finale est un facteur pouvant contribuer au succès ou à l'échec des pulpotomies⁸⁵. De plus, la période de suivi moyenne de notre étude était très élevée, soit de 48,08 mois, ce qui permet de mieux anticiper les effets cliniques et radiologiques que peuvent entraîner les pulpotomies au H₂O₂ à long terme.

7.2 Succès clinique

Le succès clinique a été excellent pour les 2 groupes avec seulement un échec de traitement sur les 132 molaires primaires traitées par peroxyde d'hydrogène et 5 échecs de traitement sur les 269 molaires primaires traitées par FC. Le peroxyde d'hydrogène a obtenu une probabilité de survie clinique cumulative légèrement supérieure au formocrésol, soit d'au moins 99% à tous les temps comparativement à 98% pour le FC. Toutefois, l'analyse de survie n'a pas détecté de différence statistiquement significative entre le H₂O₂ et le FC.

7.3 Succès radiologique

L'analyse de survie radiologique n'a pas non plus démontré de différence statistiquement significative entre le formocrésol et le peroxyde d'hydrogène, malgré que le H₂O₂ a obtenu des résultats légèrement meilleurs que ceux du FC. Puisque cette étude est la première à évaluer l'efficacité du H₂O₂ pour les pulpotomies de molaires primaires, nous ne pouvons comparer le succès du H₂O₂ aux résultats d'études antérieures. Toutefois, le succès radiologique de molaires primaires traitées par pulpotomies au FC et recouvertes d'une CAI a été évalué maintes fois auparavant et nos résultats sont similaires à ceux d'études antérieures. Notamment, nous avons obtenu un taux de succès de 81% pour le FC après 24 mois, alors que la littérature rapporte des taux de succès se situant entre 75,8 à 100%^{121,198-201} pour ce même intervalle de suivis.

Ensuite, l'analyse multivariée selon le modèle de Cox a permis de dénoter une différence statistiquement significative pour la survie radiologique au niveau de l'arcade; les dents mandibulaires étant 2,391 (p<0,001) fois plus à risque d'échec radiologique que les dents maxillaires. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'interprétation radiologique des molaires supérieures est plus complexe que celle des molaires inférieures, particulièrement due à la superposition de structures anatomiques

telles que les sinus maxillaires, les bourgeons dentaires^{203,204} et la présence de 3 racines au niveau des molaires maxillaires.

En ce qui a trait aux types d'échecs radiologiques, la résorption interne est de loin la constatation pathologique ayant été la plus souvent notée pour les 2 groupes. Heureusement, la résorption interne a peu d'implications cliniques et les dents affectées demeurent normalement asymptomatiques²⁶. Toutefois, il arrive qu'elle conduise à une exfoliation prématurée ou à une perforation radiculaire pouvant induire une réponse inflammatoire dans la région périapicale^{26,52,86}. Il est donc impératif de maintenir un bon suivi de ces dents. La résorption interne a été détectée chez 30,2% des dents, comparativement à 5,7% de dents avec de la résorption externe et seulement 2,5% avec de la radiolucidité périapicale et/ou interradiculaire. Néanmoins, le taux de résorption interne de l'étude s'inscrit dans la norme qui varie de 25 à 36%^{16,85-87} pour les pulpotomies de molaires primaires dans la littérature.

7.4 Limites de l'étude

Certaines limitations de cette étude sont attribuables à son caractère rétrospectif. D'abord, toutes les données cliniques obtenues étaient dépendantes de la rigueur des dentistes impliquées lors de l'écriture de leurs dossiers. Il est possible que certains éléments aient été omis lors de la rédaction de ceux-ci. Aussi, peu d'informations étaient inscrites dans les dossiers quant à la technique de traitement utilisée. Malgré que ces opératrices aient décrit verbalement leurs étapes de pulpotomies, il est probable que celles-ci n'étaient pas identiques à chaque fois. Par exemple, ces dentistes rapportent avoir appliqué le FC ou le H₂O₂ sur la pulpe pour une période d'environ 1 à 5 minutes. Cela est une marge de temps assez large et il est possible que le temps moyen d'application varie de façon significative entre les dentistes, ce qui pourrait avoir un effet sur les résultats. Cependant, le test de chi-carré, effectué entre les deux dentistes

utilisant le FC, a permis de démontrer qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le succès des pulpotomies de ces 2 opératrices.

Une autre limitation de cette étude est en lien avec l'analyse radiologique qui est souvent assez subjective⁵². La difficulté d'interprétation de l'évaluation radiologique peut être l'une des causes de cette subjectivité. D'ailleurs, une étude publiée en 1974 par Goldman et al. a démontré un taux de concordance intraévaluateur de seulement 72% à 88% chez trois endodontistes ayant révisé à deux reprises plus de 250 radiographies²⁰⁵. Pour notre recherche, après s'être calibrée avec une dentiste pédiatrique, une seule investigatrice a révisé toutes les radiographies incluses dans l'étude. Bien que les statistiques kappas obtenues pour les analyses intra- et interévaluateurs soient très convenables, il est important de considérer l'impact que peut avoir la subjectivité de l'analyse radiologique, surtout en comparant nos résultats à ceux d'autres études. Par exemple, certains investigateurs peuvent être très indulgents dans ce qu'ils considèrent être un échec radiologique, en particulier lorsqu'ils sont responsables de certains traitements dont ils veulent démontrer l'efficacité.

7.5 Ouverture

Cette recherche pourra servir de préalable à des études futures à plus grande échelle. Plus d'investigations, en particulier des essais contrôlés randomisés, seront nécessaires afin d'évaluer les résultats de la technique de pulpotomie sur dents primaires au peroxyde d'hydrogène et de les comparer aux techniques existantes.

Il serait également intéressant de procéder à une étude histologique des dents traitées par pulpotomies au H₂O₂, afin de mieux comprendre les effets de ce médicament sur la pulpe. En observant les réactions pulpaires et les cellules impliquées, nous serions plus aptes à juger des performances de ce traitement et cela nous permettrait aussi d'anticiper et de prévenir d'éventuelles complications.

À plus long terme, la recherche pourrait contribuer à trouver une solution sécuritaire et abordable aux matériaux actuels, tels le formocrésol et le MTA, qui ne sont pas idéaux.

8 CONCLUSION

Notre étude démontre que le peroxyde d'hydrogène est un traitement efficace pour les pulpotomies de molaires primaires. Ses performances cliniques et radiologiques sont comparables aux résultats du FC. La technique de pulpotomie au H₂O₂ a obtenu une probabilité cumulative de survie clinique très élevée, soit d'au moins 99% à tous les temps de suivi. Son succès radiologique était également convenable avec une probabilité de survie de 91% à 24 mois et de 66% à 48 mois.

Des études futures, en particulier des essais randomisés contrôlés à double insu, permettraient de valider ces résultats. Des études histologiques permettraient de mieux comprendre le mécanisme d'action du peroxyde d'hydrogène sur la pulpe.

9 RÉFÉRENCES

1. Shabzendedar M, Mazhari F, Alami M, Talebi M. Sodium Hypochlorite Vs Formocresol as Pulpotomy Medicaments in Primary Molars: 1-year Follow-up. *Pediatr Dent*. 2013;35(4):329-332.
2. Sweet CA. Root canal treatment in deciduous teeth, including pulp exposure. *Pac Dent Gaz*. 1923;31:718-721.
3. Sweet CA. Procedure for treatment of exposed and pulpless deciduous teeth. *J Am Dent Assoc*. 1930;17:1150-1153.
4. Doyle W, McDonald R, Mitchell D. Formocresol versus calcium hydroxide in pulpotomy. *J Dent Child*. 1962;29:86-97.
5. Spedding RH, Mitchell DF, McDonald RE. Formocresol and Calcium Hydroxide Therapy. *J Dent Res*. 1965;44(5):1023-1034.
6. Redig DF. A comparison and evaluation of two formocresol pulpotomy technics utilizing "Buckley's" formocresol. *J Dent Child*. 1968;35:22-30.
7. Balaprasanna KC. Pulpotomy in Primary Teeth - A Review. *J Indian Acad Dent Spec*. 2011;2(2):29-31.
8. Straffon LH, Han SS. Effects of varying concentrations of formocresol on RNA synthesis of connective tissues in sponge implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1970;29(6):915-925.
9. Loos PJ, Han SS. An enzyme histochemical study of the effect of various concentrations of formocresol on connective tissues. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1971;31(4):571-585.
10. Morawa AP, Straffon LH, Han SS, Corpron RE. Clinical evaluation of pulpotomies using dilute formocresol. *ASDC J Dent Child*. 1975;42(5):360-363.
11. Fuks AB, Bimstein E, Bruchim A. Radiographic and histologic evaluation of the effect of two concentrations of formocresol on pulpotomized primary and young permanent teeth in monkeys. *Pediatr Dent*. 1983;5(1):9-13.
12. Ranly DM, Garcia-Godoy F. Current and potential pulp therapies for primary and young permanent teeth. *J Dent*. 2000;28(3):153-161.
13. Casas MJ, Kenny DJ, Judd PL, Johnston DH. Do we still need formocresol in pediatric dentistry? *J Can Dent Assoc*. 2005;71(10):749-751.

14. King SRA, McWhorter AG, Seale NS. Concentration of formocresol used by pediatric dentists in primary tooth pulpotomy. *Pediatr Dent.* 2002;24(2):157-159.
15. Fei AL, Udin RD, Johnson R. A clinical study of ferric sulfate as a pulpotomy agent in primary teeth. *Pediatr Dent.* 1991;13(6):327-332.
16. Ibricevic H, al-Jame Q. Ferric sulfate as pulpotomy agent in primary teeth: twenty month clinical follow-up. *J Clin Pediatr Dent.* 2000;24(4):269-272.
17. Fuks AB, Eidelman E, Cleaton-Jones P, Michaeli Y. Pulp response to ferric sulfate, diluted formocresol and IRM in pulpotomized primary baboon teeth. *ASDC J Dent Child.* 1997;64(4):254-259.
18. Magnusson B. Therapeutic pulpotomy in primary molars--clinical and histological follow-up. I. Calcium hydroxide paste as wound dressing. *Odontol Revy.* 1970;21(4):415-431.
19. Schröder U. A 2-year follow-up of primary molars, pulpotomized with a gentle technique and capped with calcium hydroxide. *Scand J Dent Res.* 1978;86(4):273-278.
20. 's-Gravenmade EJ. Some biochemical considerations of fixation in endodontics. *J Endod.* 1975;1(7):233-237. doi:10.1016/S0099-2399(75)80225-1.
21. Dilley GJ, Courts FJ. Immunological response to four pulpal medicaments. *Pediatr Dent.* 1981;3(2):179-183.
22. Ranly DM, Garcia-Godoy F, Horn D. Time, concentration, and pH parameters for the use of glutaraldehyde as a pulpotomy agent: an in vitro study. *Pediatr Dent.* 1987;9(3):199-203.
23. Lloyd JM, Seale NS, Wilson CF. The effects of various concentrations and lengths of application of glutaraldehyde on monkey pulp tissue. *Pediatr Dent.* 1988;10(2):115-120.
24. Fuks AB, Jones PC, Michaeli Y, Bimstein E. Pulp response to collagen and glutaraldehyde in pulpotomized primary teeth of baboons. *Pediatr Dent.* 1991;13(3):142-150.
25. Eidelman E, Holan G, Fuks AB. Mineral trioxide aggregate vs. formocresol in pulpotomized primary molars: a preliminary report. *Pediatr Dent.* 2001;23(1):15-18.
26. Holan G, Eidelman E, Fuks AB. Long-term evaluation of pulpotomy in primary molars using mineral trioxide aggregate or formocresol. *Pediatr Dent.* 2005;27(2):129-136.

27. Sonmez D, Sari S, Çetinbaş T. A Comparison of Four Pulpotomy Techniques in Primary Molars: A Long-term Follow-up. *J Endod.* 2008;34(8):950-955. doi:10.1016/j.joen.2008.05.009.
28. Mettlach SE, Zealand CM, Botero TM, Boynton JR, Majewski RF, Hu JC. Comparison of mineral trioxide aggregate and diluted formocresol in pulpotomized human primary molars: 42-month follow-up and survival analysis. *Pediatr Dent.* 2013;35(3):E87-E94.
29. Kusum B, Rakesh K, Richa K. Clinical and radiographical evaluation of mineral trioxide aggregate, biodentine and propolis as pulpotomy medicaments in primary teeth. *Restor Dent Endod.* 2015;40(4):276. doi:10.5395/rde.2015.40.4.276.
30. Cuadros-Fernández C, Lorente Rodríguez AI, Sáez-Martínez S, García-Binimelis J, About I, Mercadé M. Short-term treatment outcome of pulpotomies in primary molars using mineral trioxide aggregate and Biodentine: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* November 2015. doi:10.1007/s00784-015-1656-4.
31. Rajasekharan S, Martens L, Vandenbulcke J, Jacquet W, Bottenberg P, Cauwels R. Efficacy of three different pulpotomy agents in primary molars - A randomised control trial. *Int Endod J.* February 2016:n/a - n/a. doi:10.1111/iej.12619.
32. Vargas KG, Packham B, Lowman D. Preliminary evaluation of sodium hypochlorite for pulpotomies in primary molars. *Pediatr Dent.* 2006;28(6):511-517.
33. Vostatek SF, Kanellis MJ, Weber-Gasparoni K, Gregorsok RL. Sodium hypochlorite pulpotomies in primary teeth: a retrospective assessment. *Pediatr Dent.* 2011;33(4):327-332.
34. Ruby JD, Cox CF, Mitchell SC, Makhija S, Chompu-Inwai P, Jackson J. A randomized study of sodium hypochlorite versus formocresol pulpotomy in primary molar teeth: *Sodium hypochlorite vital pulpotomy primary molars.* *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(2):145-152. doi:10.1111/j.1365-263X.2012.01237.x.
35. Berger JE. PULP TISSUE REACTION TO FORMOCRESOL AND ZINC OXIDE-EUGENOL. *ASDC J Dent Child.* 1965;32:13-28.
36. Hui-Derksen EK, Chen C-F, Majewski R, Tootla RGH, Boynton JR. Retrospective record review: reinforced zinc oxide-eugenol pulpotomy: a retrospective study. *Pediatr Dent.* 2013;35(1):43-46.
37. Ruemping DR, Morton TH Jr, Anderson MW. Electrosurgical pulpotomy in primates--a comparison with formocresol pulpotomy. *Pediatr Dent.* 1983;5(1):14-18.

38. Shaw DW, Sheller B, Barrus BD, Morton Jr TH. Electrosurgical pulpotomy—A 6-month study in primates. *J Endod.* 1987;13(10):500-505. doi:10.1016/S0099-2399(87)80017-1.
39. Shulman ER, McIver FT, Burkes EJ Jr. Comparison of electrosurgery and formocresol as pulpotomy techniques in monkey primary teeth. *Pediatr Dent.* 1987;9(3):189-194.
40. Dean JA, Mack RB, Fulkerson BT, Sanders BJ. Comparison of electrosurgical and formocresol pulpotomy procedures in children. *Int J Paediatr Dent Br Paedodontic Soc Int Assoc Dent Child.* 2002;12(3):177-182.
41. Fadavi S, Anderson AW, Punwani IC. Freeze-dried bone in pulpotomy procedures in monkey. *J Pedod.* 1989;13(2):108-122.
42. Nakashima M. Dentin induction by implants of autolyzed antigen-extracted allogeneic dentin on amputated pulps of dogs. *Endod Dent Traumatol.* 1989;5(6):279-286.
43. Nakashima M. The induction of reparative dentine in the amputated dental pulp of the dog by bone morphogenetic protein. *Arch Oral Biol.* 1990;35(7):493-497.
44. Nakashima M. Induction of dentin formation on canine amputated pulp by recombinant human bone morphogenetic proteins (BMP)-2 and-4. *J Dent Res.* 1994;73(9):1515-1522.
45. Rutherford RB, Wahle J, Tucker M, Rueger D, Charette M. Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein-1. *Arch Oral Biol.* 1993;38(7):571-576.
46. Jepsen S, Albers HK, Fleiner B, Tucker M, Rueger D. Recombinant human osteogenic protein-1 induces dentin formation: an experimental study in miniature swine. *J Endod.* 1997;23(6):378-382. doi:10.1016/S0099-2399(97)80187-2.
47. Nowak AJ, Casamassimo. *AAPD Handbook of Pediatric Dentistry.* 4th ed. The American Academy of Pediatric Dentistry; 2011.
48. De Coster P, Rajasekharan S, Martens L. Laser-assisted pulpotomy in primary teeth: a systematic review. *Int J Paediatr Dent Br Paedodontic Soc Int Assoc Dent Child.* 2013;23(6):389-399. doi:10.1111/ipd.12014.
49. Smail-Faugeron V, Courson F, Durieux P, Muller-Bolla M, Glennly A-M, Fron Chabouis H. Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD003220. doi:10.1002/14651858.CD003220.pub2.

50. Nowak AJ, Casamassimo PS. *The Handbook of Pediatric Dentistry*. 4th ed. The American Academy of Pediatric Dentistry; 2011.
51. Bergenholtz G, Hørsted-Bindslev P, Reit C. *Textbook of Endodontology*. 2nd ed. United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd; 2010.
52. Berman LH, Hargreaves KM, Cohen SR. *Pathways of the Pulp*. 9th ed. Elsevier Health Sciences; 2010.
53. McDonald RE, Avery, David R, Dean JA. *Dentistry for the Child and Adolescent*. St. Louis, Mo.; London: Mosby; 2010.
54. Buckley J. The chemistry of pulp decomposition, with a rational treatment for this condition and its sequelae. *Am J Dent*. 1904;(3):764.
55. Ranly DM. Pulpotomy therapy in primary teeth: new modalities for old rationales. *Pediatr Dent*. 1994;16(6):403-409.
56. Fuks AB. Vital pulp therapy with new materials for primary teeth: new directions and Treatment perspectives. *Pediatr Dent*. 2008;30(3):211-219.
57. Peng L, Ye L, Guo X, et al. Evaluation of formocresol versus ferric sulphate primary molar pulpotomy: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2007;40(10):751-757. doi:10.1111/j.1365-2591.2007.01288.x.
58. Ramos MESP, Cavalcanti BC, Lotufo LVC, de Moraes MO, Cerqueira E de MM, Pessoa C. Evaluation of mutagenic effects of formocresol: detection of DNA-protein cross-links and micronucleus in mouse bone marrow. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(3):398-404. doi:10.1016/j.tripleo.2007.08.009.
59. Primosch RE, Glomb TA, Jerrell RG. Primary tooth pulp therapy as taught in predoctoral pediatric dental programs in the United States. *Pediatr Dent*. 1997;19(2):118-122.
60. Magnusson BO. Pulpotomy in primary molars: long-term clinical and histological evaluation1. *Int Endod J*. 1980;13(3):143-155. doi:10.1111/j.1365-2591.1980.tb00672.x.
61. Cardoso ML, Todaro JS, Aguirre MV, Juaristi JA, Brandan NC. Morphological and biochemical changes during formocresol induced cell death in murine peritoneal macrophages: apoptotic and necrotic features. *Cell Biol Toxicol*. 2010;26(5):445-455. doi:10.1007/s10565-010-9155-5.
62. Nadin G, Goel BR, Yeung A, Glennly A-M. Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 1996.

<http://onlinelibrary.wiley.com.ezproxy.bibl.ulaval.ca/doi/10.1002/14651858.CD003220/abstract>. Accessed October 14, 2013.

63. Myers DR, Pashley DH, Whitford GM, McKinney RV. Tissue changes induced by the absorption of formocresol from pulpotomy sites in dogs. *Pediatr Dent*. 1983;5(1):6-8.
64. Zhang Y, Liu X, McHale C, et al. Bone Marrow Injury Induced via Oxidative Stress in Mice by Inhalation Exposure to Formaldehyde. *PloS One*. 2013;8(9):e74974. doi:10.1371/journal.pone.0074974.
65. Hagiwara M, Watanabe E, Barrett JC, Tsutsui T. Assessment of genotoxicity of 14 chemical agents used in dental practice: ability to induce chromosome aberrations in Syrian hamster embryo cells. *Mutat Res*. 2006;603(2):111-120. doi:10.1016/j.mrgentox.2005.08.011.
66. Zarzar PA, Rosenblatt A, Takahashi CS, Takeuchi PL, Costa Júnior LA. Formocresol mutagenicity following primary tooth pulp therapy: an in vivo study. *J Dent*. 2003;31(7):479-485.
67. Lucas Leite ACG, Rosenblatt A, da Silva Calixto M, da Silva CM, Santos N. Genotoxic effect of formocresol pulp therapy of deciduous teeth. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2012;747(1):93-97. doi:10.1016/j.mrgentox.2012.04.006.
68. Hamaguchi F, Tsutsui T. Assessment of genotoxicity of dental antiseptics: ability of phenol, guaiacol, p-phenolsulfonic acid, sodium hypochlorite, p-chlorophenol, m-cresol or formaldehyde to induce unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. *Jpn J Pharmacol*. 2000;83(3):273-276.
69. Block RM, Lewis RD, Sheats JB, Burke SG. Antibody formation to dog pulp tissue altered by formocresol within the root canal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978;45(2):282-292.
70. Ranly DM. Assessment of the systemic distribution and toxicity of formaldehyde following pulpotomy treatment: Part one. *ASDC J Dent Child*. 1985;52(6):431-434.
71. Milnes AR. Is Formocresol Obsolete? A Fresh Look at the Evidence Concerning Safety Issues. *J Endod*. 2008;34(7, Supplement):S40-S46. doi:10.1016/j.joen.2008.03.008.
72. Walker LA, Sanders BJ, Jones JE, et al. Current trends in pulp therapy: a survey analyzing pulpotomy techniques taught in pediatric dental residency programs. *J Dent Child Chic Ill*. 2013;80(1):31-35.
73. Waterhouse PJ. "New Age" Pulp Therapy: Personal Thoughts on a Hot Debate. *J Endod*. 2008;34(7):S47-S50.

74. Ranly DM, Fulton R. An autoradiographic study of the response of rat molar pulp to Formocresol using 3H-thymidine. *Pediatr Dent.* 1983;5(1):20-24.
75. Rølling I, Lambjerg-Hansen H. Pulp condition of successfully formocresol-treated primary molars. *Eur J Oral Sci.* 1978;86(4):267-272. doi:10.1111/j.1600-0722.1978.tb00627.x.
76. MEJÀRE I, Larsson Å. Short-term reactions of human dental pulp to formocresol and its components – a clinical-experimental study. *Eur J Oral Sci.* 1979;87(5):331-345. doi:10.1111/j.1600-0722.1979.tb00691.x.
77. Redig DF. A comparison and evaluation of two formocresol pulpotomy technics utilizing “Buckley’s” formocresol. *J Dent Child.* 1968;35(1):22-30.
78. Magnusson BO. Therapeutic pulpotomies in primary molars with the formocresol technique. A clinical and histological follow-up. *Acta Odontol Scand.* 1978;36(3):157-165.
79. Roberts JF. Treatment of vital and non-vital primary molar teeth by one-stage formocresol pulpotomy: clinical success and effect upon age at exfoliation. *Int J Paediatr Dent.* 1996;6(2):111-115. doi:10.1111/j.1365-263X.1996.tb00222.x.
80. Thompson KS, Seale NS, Nunn ME, Huff G. Alternative method of hemorrhage control in full strength formocresol pulpotomy. *Pediatr Dent.* 2001;23(3):217-222.
81. Fuks AB, Bimstein E. Clinical evaluation of diluted formocresol pulpotomies in primary teeth of school children. *Pediatr Dent.* 1981;3(4):321-324.
82. Moretti ABS, Sakai VT, Oliveira TM, et al. The effectiveness of mineral trioxide aggregate, calcium hydroxide and formocresol for pulpotomies in primary teeth. *Int Endod J.* 2008;41(7):547-555. doi:10.1111/j.1365-2591.2008.01377.x.
83. Huth KC, Hajek-Al-Khatat N, Wolf P, Ilie N, Hickel R, Paschos E. Long-term effectiveness of four pulpotomy techniques: 3-year randomised controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1243-1250. doi:10.1007/s00784-011-0602-3.
84. Rølling I, Thylstrup A. A 3-year clinical follow-up study of pulpotomized primary molars treated with the formocresol technique. *Scand J Dent Res.* 1975;83(2):47-53.
85. Holan G, Fuks AB, Ketzl N. Success rate of formocresol pulpotomy in primary molars restored with stainless steel crown vs amalgam. *Pediatr Dent.* 2002;24(3):212-216.
86. Vargas KG, Packham B. Radiographic success of ferric sulfate and formocresol pulpotomies in relation to early exfoliation. *Pediatr Dent.* 2005;27(3):233-237.

87. Erdem AP, Guven Y, Balli B, et al. Success Rates of Mineral Trioxide Aggregate, Ferric Sulfate, and Formocresol Pulpotomies: A 24-month Study. *Pediatr Dent*. 2011;33(2):165-170.
88. Loh A, O'Hoy P, Tran X, et al. Evidence-based assessment: evaluation of the formocresol versus ferric sulfate primary molar pulpotomy. *Pediatr Dent*. 2004;26(5):401-409.
89. Hill SD, Berry CW, Seale NS, Kaga M. Comparison of antimicrobial and cytotoxic effects of glutaraldehyde and formocresol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(1):89-95.
90. Myers DR, Shoaf HK, Dirksen TR, Pashley DH, Whitford GM, Reynolds KE. Distribution of ¹⁴C-formaldehyde after pulpotomy with formocresol. *J Am Dent Assoc* 1939. 1978;96(5):805-813.
91. Ranly DM. Assessment of the systemic distribution and toxicity of formaldehyde following pulpotomy treatment: Part one. *ASDC J Dent Child*. 1985;52(6):431-434.
92. Casanova M, Heck HD, Everitt JI, Harrington WW Jr, Popp JA. Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 1988;26(8):715-716.
93. Kahl J, Easton J, Johnson G, Zuk J, Wilson S, Galinkin J. Formocresol blood levels in children receiving dental treatment under general anesthesia. *Pediatr Dent*. 2008;30(5):393-399.
94. Myers DR, Pashley DH, Whitford GM, Sobel RE, McKinney RV. The acute toxicity of high doses of systemically administered formocresol in dogs. *Pediatr Dent*. 1981;3(1):37-41.
95. Auerbach C. Mutagenic effects of alkylating agents. *Ann N Y Acad Sci*. 1958;68(3):731-749.
96. Casanova M, Deyo DF, Heck H d'A. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam Appl Toxicol*. 1989;12(3):397-417.
97. Da Silva GN, De Camargo EA, Salvadori DMF, Ribeiro DA. Genetic damage in human peripheral lymphocytes exposed to antimicrobial endodontic agents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007;104(2):e58-e61. doi:10.1016/j.tripleo.2007.02.009.
98. Nishimura H, Higo Y, Ohno M, Tsutsui TW, Tsutsui T. Ability of root canal antiseptics used in dental practice to induce chromosome aberrations in human

- dental pulp cells. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2008;649(1-2):45-53. doi:10.1016/j.mrgentox.2007.07.007.
99. Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J. Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat Res Genet Toxicol*. 1977;39(3):317-361.
 100. Cogliano VJ, Grosse Y, Baan RA, et al. Meeting Report: Summary of IARC Monographs on Formaldehyde, 2-Butoxyethanol, and 1-tert-Butoxy-2-Propanol. *Environ Health Perspect*. 2005;113(9):1205-1208. doi:10.1289/ehp.7542.
 101. Beane Freeman LE, Blair A, Lubin JH, et al. Mortality from solid tumors among workers in formaldehyde industries: An update of the NCI cohort: Solid Tumors in the NCI Formaldehyde Cohort. *Am J Ind Med*. 2013;56(9):1015-1026. doi:10.1002/ajim.22214.
 102. Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat Res Mutat Res*. 2009;681(2-3):150-168. doi:10.1016/j.mrrev.2008.07.002.
 103. Dilley GJ, Courts FJ. Immunological response to four pulpal medicaments. *Pediatr Dent*. 1981;3(2):179-183.
 104. Rölling I, Thulin H. Allergy tests against formaldehyde, cresol, and eugenol in children with formocresol pulpotomized primary teeth. *Scand J Dent Res*. 1976;84(5):345-347.
 105. Doi S, Suzuki S, Morishita M, et al. The prevalence of IgE sensitization to formaldehyde in asthmatic children. *Allergy*. 2003;58(7):668-671.
 106. Wemes JC, Purdell-Lewis D, Jongebloed W, Vaalburg W. Diffusion of carbon-14-labeled formocresol and glutaraldehyde in tooth structures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;54(3):341-346.
 107. Winter GB. Abscess formation in connexion with deciduous molar teeth. *Arch Oral Biol*. 1962;7(3):373-IN30.
 108. Pruhs RJ, Olen GA, Sharma PS. Relationship between formocresol pulpotomies on primary teeth and enamel defects on their permanent successors. *J Am Dent Assoc* 1939. 1977;94(4):698-700.
 109. Messer LB, Cline JT, Korf NW. Long Term Effects of Primary Molar Pulpotomies on Succedaneous Bicuspid. *J Dent Res*. 1980;59(2):116-123. doi:10.1177/00220345800590020201.

110. Mulder GR, van Amerongen WE, Vingerling PA. Consequences of endodontic treatment of primary teeth. Part II. A clinical investigation into the influence of formocresol pulpotomy on the permanent successor. *ASDC J Dent Child*. 1987;54(1):35-39.
111. Kurji ZA, Sigal MJ, Andrews P, Titley K. A retrospective study of a modified 1-minute formocresol pulpotomy technique part 2: effect on exfoliation times and successors. *Pediatr Dent*. 2011;33(2):139-143.
112. van Amerongen WE, Mulder GR, Vingerling PA. Consequences of endodontic treatment in primary teeth. Part I: A clinical and radiographic study of the influence of formocresol pulpotomy on the life-span of primary molars. *ASDC J Dent Child*. 1986;53(5):364-370.
113. Fischer DE. Tissue management: a new solution to an old problem. *Gen Dent*. 1987;35(3):178-182.
114. Catalogue Ultradent. 2014. <https://www.ultradent.com/en-us/Dental-Products-Supplies/TissueManagement/Hemostatics/Pages/default.aspx>.
115. Landau M, Johnson D. Pulpal response to ferric sulfate in monkeys [Abstract]. *J Dent Res*. 1988;67:215.
116. Nadin G, Goel BR, Yeung A, Glenny A-M. Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. In: The Cochrane Collaboration, Nadin G, eds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003220>. Accessed December 1, 2013.
117. Fuks AB, Holan G, Davis JM, Eidelman E. Ferric sulfate versus dilute formocresol in pulpotomized primary molars: long-term follow up. *Pediatr Dent*. 1997;19(5):327-330.
118. Casas MJ, Layug MA, Kenny DJ, Johnston DH, Judd PL. Two-year outcomes of primary molar ferric sulfate pulpotomy and root canal therapy. *Pediatr Dent*. 2003;25(2):97-102.
119. Sonmez D, Sari S, Çetinbaş T. A Comparison of Four Pulpotomy Techniques in Primary Molars: A Long-term Follow-up. *J Endod*. 2008;34(8):950-955. doi:10.1016/j.joen.2008.05.009.
120. Salako N, Joseph B, Ritwik P, Salonen J, John P, Junaid TA. Comparison of bioactive glass, mineral trioxide aggregate, ferric sulfate, and formocresol as pulpotomy agents in rat molar. *Dent Traumatol*. 2003;19(6):314-320.

121. Lin P-Y, Chen H-S, Wang Y-H, Tu Y-K. Primary molar pulpotomy: A systematic review and network meta-analysis. *J Dent.* February 2014. doi:10.1016/j.jdent.2014.02.001.
122. Vickers FJ, Baumgartner JC, Marshall G. Hemostatic Efficacy and Cardiovascular Effects of Agents Used During Endodontic Surgery. *J Endod.* 2002;28(4):322-323. doi:10.1097/00004770-200204000-00015.
123. Watts A, Paterson RC. Pulpal response to a zinc oxide-eugenol cement. *Int Endod J.* 1987;20(2):82-86.
124. Dammaschke T. The history of direct pulp capping. *J Hist Dent.* 2008;56(1):9-23.
125. Modena KC da S, Casas-Apayco LC, Atta MT, et al. Cytotoxicity and biocompatibility of direct and indirect pulp capping materials. *J Appl Oral Sci.* 2009;17(6):544-554.
126. Kobayashi M, Tsutsui TW, Kobayashi T, et al. Sensitivity of human dental pulp cells to eighteen chemical agents used for endodontic treatments in dentistry. *Odontology.* 2011;101(1):43-51. doi:10.1007/s10266-011-0047-9.
127. Holland R, de Souza V, de Mello W, Nery MJ, Bernabé PF, Otoboni Filho JA. Permeability of the hard tissue bridge formed after pulpotomy with calcium hydroxide: a histologic study. *J Am Dent Assoc 1939.* 1979;99(3):472-475.
128. Fadavi S, Anderson AW. A comparison of the pulpal response to freeze-dried bone, calcium hydroxide, and zinc oxide-eugenol in primary teeth in two cynomolgus monkeys. *Pediatr Dent.* 1996;18(1):52-56.
129. Waterhouse PJ, Nunn JH, Whitworth JM. An investigation of the relative efficacy of Buckley's Formocresol and calcium hydroxide in primary molar vital pulp therapy. *Br Dent J.* 2000;188(1):32-36.
130. Council accepts glutaraldehyde (Cidex). Council on Dental Therapeutics. *J Am Dent Assoc.* 1973;86(6):1368-1368.
131. Ranly DM, Lazzari EP. A biochemical study of two bifunctional reagents as alternatives to formocresol. *J Dent Res.* 1983;62(10):1054-1057.
132. Myers DR, Pashley DH, Lake FT, Burnham D, Kalathoor S, Waters R. Systemic absorption of ¹⁴C-glutaraldehyde from glutaraldehyde-treated pulpotomy sites. *Pediatr Dent.* 1986;8(3):134-138.
133. Ranly DM, Horn D, Hubbard GB. Assessment of the systemic distribution and toxicity of glutaraldehyde as a pulpotomy agent. *Pediatr Dent.* 1989;11(1):8-13.

134. Ranly DM, Horn D, Zislis T. The effect of alternatives to formocresol on antigenicity of proteins. *J Dent Res.* 1985;64(10):1225-1228.
135. Sun HW, Feigal RJ, Messer HH. Cytotoxicity of glutaraldehyde and formaldehyde in relation to time of exposure and concentration. *Pediatr Dent.* 1990;12(5):303-307.
136. Fuks AB, Bimstein E, Guelmann M, Klein H. Assessment of a 2 percent buffered glutaraldehyde solution in pulpotomized primary teeth of schoolchildren. *ASDC J Dent Child.* 1990;57(5):371-375.
137. Tsai TP, Su HL, Tseng LH. Glutaraldehyde preparations and pulpotomy in primary molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;76(3):346-350.
138. Lee S-J, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *J Endod.* 1993;19(11):541-544. doi:10.1016/S0099-2399(06)81282-3.
139. FDA. MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE (MTA). http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmnm_template.cfm?id=k964174. Published February 10, 1997. Accessed April 7, 2014.
140. Duarte MAH, Demarchi ACC de O, Yamashita JC, Kuga MC, Fraga S de C. pH and calcium ion release of 2 root-end filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2003;95(3):345-347. doi:10.1067/moe.2003.12.
141. Santos AD, Moraes JCS, Araújo EB, Yukimitu K, Valério Filho WV. Physico-chemical properties of MTA and a novel experimental cement. *Int Endod J.* 2005;38(7):443-447.
142. Parirokh M, Torabinejad M. Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review—Part I: Chemical, Physical, and Antibacterial Properties. *J Endod.* 2010;36(1):16-27. doi:10.1016/j.joen.2009.09.006.
143. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod.* 1993;19(12):591-595. doi:10.1016/S0099-2399(06)80271-2.
144. Eidelman E, Holan G, Fuks AB. Mineral trioxide aggregate vs. formocresol in pulpotomized primary molars: a preliminary report. *Pediatr Dent.* 2001;23(1):15-18.
145. Camilleri J, Pitt Ford TR. Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *Int Endod J.* 2006;39(10):747-754. doi:10.1111/j.1365-2591.2006.01135.x.

146. Song J-S, Mante FK, Romanow WJ, Kim S. Chemical analysis of powder and set forms of Portland cement, gray ProRoot MTA, white ProRoot MTA, and gray MTA-Angelus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;102(6):809-815. doi:10.1016/j.tripleo.2005.11.034.
147. Roberts H, Toth J, Berzins D, Charlton D. Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: A review of the literature☆. *Dent Mater*. 2008;24(2):149-164. doi:10.1016/j.dental.2007.04.007.
148. Peng L, Ye L, Tan H, Zhou X. Evaluation of the formocresol versus mineral trioxide aggregate primary molar pulpotomy: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;102(6):e40-e44. doi:10.1016/j.tripleo.2006.05.017.
149. Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L, Group EB of the CCB. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine*. 2003;28(12):1290-1299.
150. Shirvani A, Asgary S. Mineral trioxide aggregate versus formocresol pulpotomy: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Oral Investig*. January 2014. doi:10.1007/s00784-014-1189-2.
151. Holland R, de SOUZA V, Murata SS, et al. Healing process of dog dental pulp after pulpotomy and pulp covering with mineral trioxide aggregate or Portland cement. *Braz Dent J*. 2001;12(2):109-113.
152. Camilleri J, Montesin FE, Papaioannou S, McDonald F, Pitt Ford TR. Biocompatibility of two commercial forms of mineral trioxide aggregate. *Int Endod J*. 2004;37(10):699-704.
153. Kettering JD, Torabinejad M. Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod*. 1995;21(11):537-542. doi:10.1016/S0099-2399(06)80980-5.
154. Fuks AB. Current concepts in vital primary pulp therapy. *Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 2002;3(3):115-120.
155. RAMQ. Règles d'application du tarif / Manuel de facturation des dentistes. http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/200-dentistes/019_regle_appli_tarif_dentiste.pdf. Published Juin 2014. Accessed April 6, 2014.
156. Srinivasan V, Patchett CL, Waterhouse PJ. Is there life after Buckley's Formocresol? Part I – A narrative review of alternative interventions and materials. *Int J Paediatr Dent*. 2006;16(2):117-127. doi:10.1111/j.1365-263X.2006.00688.x.

157. Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kettering JD. Cytotoxicity of four root end filling materials. *J Endod.* 1995;21(10):489-492.
158. Shayegan A, Jurysta C, Atash R, Petein M, Abbeele AV. Biodentine used as a pulp-capping agent in primary pig teeth. *Pediatr Dent.* 2012;34(7):202E - 208E.
159. Laurent P, Camps J, About I. Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization: Biodentine induces mineralisation and TGF-β1 release. *Int Endod J.* 2012;45(5):439-448. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01995.x.
160. Nowicka A, Wilk G, Lipski M, Kołdecki J, Buczkowska-Radlińska J. Tomographic Evaluation of Reparative Dentin Formation after Direct Pulp Capping with Ca(OH)₂, MTA, Biodentine, and Dentin Bonding System in Human Teeth. *J Endod.* 2015;41(8):1234-1240. doi:10.1016/j.joen.2015.03.017.
161. International Agency for Research on Cancer. Hypochlorite salts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer.* 1991;52:159-176.
162. Bashetty K, Hegde J. Comparison of 2% chlorhexidine and 5.25% sodium hypochlorite irrigating solutions on postoperative pain: A randomized clinical trial. *Indian J Dent Res.* 2010;21(4):523. doi:10.4103/0970-9290.74225.
163. Hafez AA, Cox CF, Tarim B, Otsuki M, Akimoto N. An in vivo evaluation of hemorrhage control using sodium hypochlorite and direct capping with a one- or two-component adhesive system in exposed nonhuman primate pulps. *Quintessence Int Berl Ger 1985.* 2002;33(4):261-272.
164. Rosenfeld EF, James GA, Burch BS. Vital pulp tissue response to sodium hypochlorite. *J Endod.* 1978;4(5):140-146.
165. Heling I, Rotstein I, Dinur T, Szwec-Levine Y, Steinberg D. Bactericidal and cytotoxic effects of sodium hypochlorite and sodium dichloroisocyanurate solutions in vitro. *J Endod.* 2001;27(4):278-280.
166. Dagna A, Arciola CR, Florindi F, et al. In vitro evaluation of antimicrobial efficacy of endodontic irrigants. *Int J Artif Organs.* 2011;34(9):914-919. doi:10.5301/ijao.5000049.
167. Poggio C, Colombo M, Scribante A, Sforza D, Bianchi S. In vitro antibacterial activity of different endodontic irrigants: Antibacterial activity of endodontic irrigants. *Dent Traumatol.* 2012;28(3):205-209. doi:10.1111/j.1600-9657.2011.01074.x.
168. Farsi DJ, El-Khodary HM, Farsi NM, El Ashiry EA, Yagmoor MA, Alzain SM. Sodium Hypochlorite Versus Formocresol and Ferric Sulfate Pulpotomies in Primary Molars: 18-month Follow-up. *Pediatr Dent.* 2015;37(7):535-540.

169. Fernández CC, Martínez SS, Jimeno FG, Lorente Rodríguez AI, Mercadé M. Clinical and radiographic outcomes of the use of four dressing materials in pulpotomized primary molars: a randomized clinical trial with 2-year follow-up. *Int J Paediatr Dent*. November 2012;n/a - n/a. doi:10.1111/ipd.12009.
170. Hülsmann M, Hahn W. Complications during root canal irrigation—literature review and case reports. *Int Endod J*. 2000;33(3):186-193.
171. Ranly DM, Garcia-Godoy F, Horn D. A comparison of the effects of cresol and eugenol on bovine pulp. *Dent Traumatol*. 1988;4(2):70-75. doi:10.1111/j.1600-9657.1988.tb00297.x.
172. Hume WR. The pharmacologic and toxicological properties of zinc oxide-eugenol. *J Am Dent Assoc* 1939. 1986;113(5):789-791.
173. Markowitz K, Moynihan M, Liu M, Kim S. Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol. A clinically oriented review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73(6):729-737.
174. Cook DJ, Taylor PP. Tissue reactions to improved zinc oxide-eugenol cements. *ASDC J Dent Child*. 1973;40(3):199-207.
175. Hansen HP, Ravn JJ, Ulrich D. Vital pulpotomy in primary molars. A clinical and histologic investigation of the effect of zinc oxide-eugenol cement and Ledermix. *Scand J Dent Res*. 1971;79(1):13-25.
176. Magnusson B. Therapeutic pulpotomy in primary molars--clinical and histological follow-up. II. Zinc oxide-eugenol as wound dressing. *Odontol Revy*. 1971;22(1):45-54.
177. Ohara P, Torabinejad M, Kettering JD. Antibacterial effects of various endodontic irrigants on selected anaerobic bacteria. *Endod Dent Traumatol*. 1993;9(3):95-100.
178. Hydrogen peroxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum*. 1985;36:285-314.
179. ECETOC Joint Assessment of Commodity Chemicals No. 22: Hydrogen peroxide [CAS No.7722-84-1]. 1993.
180. Nohynek GJ, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;243(2):239-259.
181. Goldberg M, Grootveld M, Lynch E. Undesirable and adverse effects of tooth-whitening products: a review. *Clin Oral Investig*. 2010;14(1):1-10. doi:10.1007/s00784-009-0302-4.

182. Mahony C, Felter SP, McMillan DA. An exposure-based risk assessment approach to confirm the safety of hydrogen peroxide for use in home tooth bleaching. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;44(2):75-82. doi:10.1016/j.yrtph.2005.09.003.
183. Brown JI, Doran JE. An in vitro evaluation of the particle flotation capability of various irrigating solutions. *J - Calif Dent Assoc.* 1975;3(3):60-63.
184. Dahl JE, Pallesen U. TOOTH BLEACHING--A CRITICAL REVIEW OF THE BIOLOGICAL ASPECTS. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):292-304. doi:10.1177/154411130301400406.
185. Costa CA, Edwards CA, Hanks CT. Cytotoxic effects of cleansing solutions recommended for chemical lavage of pulp exposures. *Am J Dent.* 2001;14(1):25-30.
186. Wu T, Li L, Du R, Jiang L, Zhu Y-Q. Hydrogen Peroxide Induces Apoptosis in Human Dental Pulp Cells via Caspase-9 Dependent Pathway. *J Endod.* 2013;39(9):1151-1155. doi:10.1016/j.joen.2013.06.006.
187. Muñoz-Pinedo C. Signaling pathways that regulate life and cell death: evolution of apoptosis in the context of self-defense. In: *Self and Nonself.* Springer; 2012:124-143. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-1680-7_8. Accessed October 19, 2013.
188. Hankin FM, Campbell SE, Goldstein SA, Matthews LS. Hydrogen peroxide as a topical hemostatic agent. *Clin Orthop.* 1984;(186):244-248.
189. Del Principe D, Menichelli A, De Matteis W, et al. Hydrogen peroxide is an intermediate in the platelet activation cascade triggered by collagen, but not by thrombin. *Thromb Res.* 1991;62(5):365-375.
190. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Violi F. Hydrogen peroxide is involved in collagen-induced platelet activation. *Blood.* 1998;91(2):484-490.
191. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services: Oral Health Care Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Antigingivitis/Antiplaque Drug Products; Establishment of a Monograph. May 2003. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/over-the-counterotcdugs/statusofotcrulemakings/ucm096081.pdf>.
192. Patel V, Kelleher M, McGurk M. Clinical use of hydrogen peroxide in surgery and dentistry - why is there a safety issue? *BDJ.* 2010;208(2):61-64. doi:10.1038/sj.bdj.2010.51.

193. Walker LA, Sanders BJ, Jones JE, et al. Current trends in pulp therapy: a survey analyzing pulpotomy techniques taught in pediatric dental residency programs. *J Dent Child Chic Ill.* 2013;80(1):31-35.
194. Contandriopoulos A-P, Champagne F, Potvin L, Denis J-L, Boyle P. *Savoir Preparer une Recherche.* Boucherville, Qc: Gaetan Morin Editeur; 2005.
195. ASA Physical Status Classification System. <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>. Accessed November 25, 2013.
196. Spedding RH, Mitchell DF, McDonald RE. Formocresol and Calcium Hydroxide Therapy. *J Dent Res.* 1965;44(5):1023-1034. doi:10.1177/00220345650440050401.
197. Srinivasan V, Waterhouse P, Whitworth J. Mineral trioxide aggregate in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(1):34-47. doi:10.1111/j.1365-263X.2008.00959.x.
198. Farsi N, Alamoudi N, Balto K, Mushayt A. Success of mineral trioxide aggregate in pulpotomized primary molars. *J Clin Pediatr Dent.* 2005;29(4):307-311.
199. Subramaniam P, Konde S, Mathew S, Sugnani S. Mineral trioxide aggregate as pulp capping agent for primary teeth pulpotomy: 2 year follow up study. *J Clin Pediatr Dent.* 2009;33(4):311-314.
200. Sushynski JM, Zealand CM, Botero TM, et al. Comparison of gray mineral trioxide aggregate and diluted formocresol in pulpotomized primary molars: a 6- to 24-month observation. *Pediatr Dent.* 2012;34(5):120-128.
201. Noorollahian H. Comparison of mineral trioxide aggregate and formocresol as pulp medicaments for pulpotomies in primary molars. *Br Dent J.* 2008;204(11):E20. doi:10.1038/sj.bdj.2008.319.
202. Kurji ZA, Sigal MJ, Andrews P, Titley K. A retrospective study of a modified 1-minute formocresol pulpotomy technique part 1: clinical and radiographic findings. *Pediatr Dent.* 2011;33(2):131-138.
203. Strange DM, Seale NS, Nunn ME, Strange M. Outcome of formocresol/ZOE sub-base pulpotomies utilizing alternative radiographic success criteria. *Pediatr Dent.* 2001;23(4):331-336.
204. Braham RL, Morris ME. *Textbook of Pediatric Dentistry.* Williams & Wilkins; 1985.
205. Goldman M, Pearson AH, Darzenta N. Reliability of radiographic interpretations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(2):287-293.

1. Liste de van Tulder modifiée :

Modified van Tulder list

Yes/no/do not
know

Was an appropriate method of randomization performed?

Treatment allocation: was the treatment allocation concealed?

Were the groups similar at baseline regarding the most important prognostic indicators?

Was the outcome assessor blinded?

Was the care provider blinded?

Were the investigators blinded?

Was the patient blinded?

Was the co-intervention available?

Was the follow-up period adequate?

Were withdrawal and dropout rates described and acceptable? (>85 %)WCA

Was the timing of the outcome assessment comparable in all groups?

Were relevant outcomes used?

Was the sample size adequate?

Were the outcome measures objective?

Did the analysis include an intention-to-treat analysis?

Modified in Knowledge Management Unit (KMU) of Research Institute of Dental Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Iran

2. Consentements des dentistes pédiatriques participantes et de l'équipe de recherche; retirés pour confidentialité

3. Score ASA

Mis au point par l' «*American Society of Anesthesiologists*»¹⁹⁵

ASA Physical Status Classification System

ASA Physical Status 1 - A normal healthy patient

ASA Physical Status 2 - A patient with mild systemic disease

ASA Physical Status 3 - A patient with severe systemic disease

ASA Physical Status 4 - A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life

ASA Physical Status 5 - A moribund patient who is not expected to survive without the operation

ASA Physical Status 6 - A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes

4. Exemple de table de randomisation

Nom	Dents	Numéro assigné de façon aléatoire
(Noms retirés de cette liste pour raisons de confidentialité)	74	297
	75	117
	54	434
	84	243
	85	136
	65	227
	85	34
	85	335
	64	45
	74	79
	74	284
	75	93
	74	195
	84	219
	55	207
	85	154
	74	254
	75	344
	84	280
	85	296

Nom	Dents	Numéro assigné de façon aléatoire
	65	96
	85	308
	64	99
	64	337
	74	242
	75	147
	85	388
	54	332
	74	361
	84	414
	75	244
	85	319
	54	236
	74	52
	64	220
	74	216
	75	11
	75	106
	55	265
	84	372

5. Exemple de tableau de collecte de données

Légende :

- Numéro : numéro obtenu par la randomisation
 - Sexe : f (fille), g (garçon)
 - Âge : âge au moment du traitement (années, mois, jours)
 - # dent : selon le système international
 - Tx (traitement) : f1 (FC par Dre Harfouche), f2 (FC par Dre Salvail), p (H₂O₂ par Dre Vovan)
 - t1, t2, t3,... : temps de suivi 1, temps de suivi 2, temps de suivi 3... (en mois)
-
- SC : Succès clinique : 1 (oui), 0 (non)
 - Mois d'échec clinique : en chiffre
 - RC1= Raison clinique 1- fistule : 1 (oui), 0 (non)
 - RC2= Raison clinique 2- abcès : 1 (oui), 0 (non)
 - RC3= Raison clinique 3- enflure : 1 (oui), 0 (non)
 - RC4= Raison clinique 4- mobilité pathologique : 1 (oui), 0 (non)
 - RC5= Raison clinique 5- percussion : 1 (oui), 0 (non)
 - RC6= Raison clinique 6- douleur (spontanée ou à la percussion : 1 (oui), 0 (non)
 - RC7= Raison clinique 7- autre cause : 1 (oui), 0 (non)
-
- SR : Succès radiologique : 1 (oui), 0 (non), 3 (pas de suivi radiologique à ce rendez-vous)
 - Mois d'échec radiologique : en chiffre
 - RR1= Raison radiologique 1- résorption radiculaire externe : 1 (oui), 0 (non)
 - RR2= Raison radiologique 2- résorption radiculaire interne : 1 (oui), 0 (non)
 - RR3= Raison radiologique 3- radiolucidité : 1 (oui), 0 (non)
 - RR4= Raison radiologique 4- autre cause : 1 (oui), 0 (non)
-
- t exf naturelle= Temps avant exfoliation naturelle (en mois)
 - t exf prématurée= Temps avant exfoliation prématurée (en mois)
 - t exo patho= Temps avant extraction pour raison pathologique (en mois)
 - t exo autre= Temps avant extraction pour autre raison (ex : orthodontie) (en mois)
 - t suivi= Temps entre premier et dernier suivis (sauf si extraction ou exfoliation)(en mois)

6. Approbation éthique du Comité d'Éthique de la Recherche en Santé de l'Université de Montréal



Comité d'éthique de la recherche en santé

20 novembre 2014

Objet: Approbation éthique – « Étude rétrospective sur l'efficacité du peroxyde d'hydrogène dans les pulpotomies de molaires primaires »

Mme Sarah-Ève Dumais-Pelletier,

Le Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES) a étudié le projet de recherche susmentionné et a délivré le certificat d'éthique demandé suite à la satisfaction des exigences précédemment émises. Vous trouverez ci-joint une copie numérisée de votre certificat; copie également envoyée à votre directeur/directrice de recherche et à la technicienne en gestion de dossiers étudiants (TGDE) de votre département.

Notez qu'il y apparaît une mention relative à un suivi annuel et que le certificat comporte une date de fin de validité. En effet, afin de répondre aux exigences éthiques en vigueur au Canada et à l'Université de Montréal, nous devons exercer un suivi annuel auprès des chercheurs et étudiants-chercheurs.

De manière à rendre ce processus le plus simple possible et afin d'en tirer pour tous le plus grand profit, nous avons élaboré un court questionnaire qui vous permettra à la fois de satisfaire aux exigences du suivi et de nous faire part de vos commentaires et de vos besoins en matière d'éthique en cours de recherche. Ce questionnaire de suivi devra être rempli annuellement jusqu'à la fin du projet et pourra nous être retourné par courriel. La validité de l'approbation éthique est conditionnelle à ce suivi. Sur réception du dernier rapport de suivi en fin de projet, votre dossier sera clos.

Il est entendu que cela ne modifie en rien l'obligation pour le chercheur, tel qu'indiqué sur le certificat d'éthique, de signaler au CERES tout incident grave dès qu'il survient ou de lui faire part de tout changement anticipé au protocole de recherche.

Nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs,

Dominique Langelier, présidente
Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES)
Université de Montréal

DL/GP/gp

c.c. Gestion des certificats, BRDV

Caroline Quach, professeure adjointe, Faculté de médecine dentaire - Santé buccale

Hélène Buithieu, professeure agrégée, Faculté de médecine dentaire - Santé buccale

Johanne Roy (Médecine dentaire)

p.j. Certificat #14-096-CERES-P

adresse postale

C.P. 6128, succ. Centre-ville
Montréal QC H3C 3J7

3744 Jean-Brillant
4e étage, bur. 430-11
Montréal QC H3T 1P1

Téléphone : 514-343-6111 poste 2604
ceres@umontreal.ca
www.ceres.umontreal.ca

1er février 2016

Objet: Certificat d'approbation éthique - 1er renouvellement – « Étude rétrospective sur l'efficacité du peroxyde d'hydrogène dans les pulpotomies de molaires primaires »

Mme Sarah-Ève Dumais-Pelletier,

Le Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES) a étudié votre demande de renouvellement pour le projet de recherche susmentionné et a délivré le certificat d'éthique demandé suite à la satisfaction des exigences qui prévalent. Vous trouverez ci-joint une copie numérisée de votre certificat; copie également envoyée à votre directeur/directrice de recherche et à la technicienne en gestion de dossiers étudiants (TGDE) de votre département.

Notez qu'il y apparaît une mention relative à un suivi annuel et que le certificat comporte une date de fin de validité. En effet, afin de répondre aux exigences éthiques en vigueur au Canada et à l'Université de Montréal, nous devons exercer un suivi annuel auprès des chercheurs et étudiants-chercheurs.

De manière à rendre ce processus le plus simple possible et afin d'en tirer pour tous le plus grand profit, nous avons élaboré un court questionnaire qui vous permettra à la fois de satisfaire aux exigences du suivi et de nous faire part de vos commentaires et de vos besoins en matière d'éthique en cours de recherche. Ce questionnaire de suivi devra être rempli annuellement jusqu'à la fin du projet et pourra nous être retourné par courriel. La validité de l'approbation éthique est conditionnelle à ce suivi. Sur réception du dernier rapport de suivi en fin de projet, votre dossier sera clos.

Il est entendu que cela ne modifie en rien l'obligation pour le chercheur, tel qu'indiqué sur le certificat d'éthique, de signaler au CERES tout incident grave dès qu'il survient ou de lui faire part de tout changement anticipé au protocole de recherche.

Nous vous prions d'agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs,

Guillaume Paré
Conseiller en éthique de la recherche.
Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES)
Université de Montréal

c.c. Gestion des certificats, BRDV
Caroline Quach, professeure adjointe, Faculté de médecine dentaire - Santé buccale
Hélène Buithieu, professeure agrégée, Faculté de médecine dentaire - Santé buccale
Johanne Roy (Médecine dentaire)
p.j. Certificat #14-096-CERES-P