

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2020

N° 62

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 25 novembre 2020

par

KOENIG Claire

née le 03/03/1994 à STRASBOURG

**Intérêt de la prémédication par anti-inflammatoires  
non stéroïdiens dans la prise en charge des  
molaires MIH : revue systématique de la littérature et  
mise au point d'un protocole d'étude clinique**

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Docteur BORNERT Fabien

Docteur STRUB Marion

## FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG

Doyen : Professeur Corinne TADDEI-GROSS

Doyens honoraires : Professeur Robert FRANK

Professeur Maurice LEIZE

Professeur Youssef HAIKEL

Professeurs émérites : Professeur Henri TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme Françoise DITZ-MOUGEL

### Professeurs des Universités

Vincent BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
François CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
Jean-Louis DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAIKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Marie-Cécile MANIERE	Odontologie Pédiatrique
Florent MEYER	Sciences Biologiques
Maryline MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Anne-Marie MUSSET	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses
Béatrice WALTER	Prothèses
Matthieu SCHMITTBUHL	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie

*Délégation (Juin 2024)*

### Maîtres de Conférences

Youri ARNTZ	Biophysique moléculaire
Sophie BAHI-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Yves BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
Fabien BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Abdessahmad BOUKARI	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
Claire EHLINGER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Olivier ETIENNE	Prothèses
Florence FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Catherine-Isabelle GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques - Biophysique - Radiologie
Sophie JUNG	Sciences Biologiques
Nadia LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique

*Disponibilité (Nov. 2020)*

Davide MANCINO	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Damien OFFNER	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Catherine PETIT	Parodontologie
François REITZER	Odontologie Conservatrice - Endodontie
Martine SOELL	Parodontologie
Marion STRUB	Odontologie Pédiatrique
Xavier VAN BELLINGHEN	Prothèses
Delphine WAGNER	Orthopédie Dento-Faciale

*Délégation (Août 2021)*

Etienne WALTMANN	Prothèses
------------------	-----------

### Equipes de Recherche

Nadia JESSEL	INSERM / Directeur de Recherche/Directrice d'UMR
Philippe LAVALLE	INSERM / Directeur de Recherche
Pierre SCHAAF	UdS / Professeur des Universités / Directeur d'UMR
Bernard SENGER	INSERM / Directeur de Recherche

## Remerciements

---

**A Madame la Présidente, le Professeur Agnès BLOCH-ZUPAN,**

*Professeur des Universités et Praticien Hospitalier à la Faculté de Chirurgie Dentaire  
Strasbourg*

*Membre du comité de direction du Centre de référence des maladies rares orales et  
dentaires O'rares*

Tout d'abord pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de  
présider ce jury.

Mais aussi pour l'écoute et l'accompagnement dont vous  
m'avez fait profiter durant mon année passée à vos côtés  
au centre de référence.

Pour votre bienveillance et votre rigueur qui m'ont permis  
et m'aideront à m'épanouir dans la pratique de mon futur  
métier.

Je vous témoigne toute ma gratitude et mon profond  
respect.

**A Monsieur le Directeur, le Professeur François CLAUSS,**

*Professeur des Universités et Praticien Hospitalier des Centres de Soins,  
d'Enseignement et de Recherche Dentaires, sous-section Odontologie Pédiatrique,  
Hopitaux Universitaires Strasbourg*

Pour m'avoir fait l'honneur de me suivre sur ce projet et de me donner la confiance nécessaire de le réaliser à bien.

Un grand merci également pour l'enseignant prévenant que vous avez été, pour le directeur de thèse attentionné et toujours très disponible avec lequel j'ai eu la chance de travailler et l'homme souriant, amical que vous êtes.

Soyez assuré Monsieur le Directeur de ma sympathie et mes remerciements les plus sincères.

**A Monsieur le Docteur Fabien BORNERT,**

*Maitre de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier à l'Unité Fonctionnelle de Médecine et Chirurgie Buccale, Hôpitaux Universitaires Strasbourg*

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury, mais également l'honneur d'avoir été une de vos étudiantes durant mon cursus universitaire.

Vous nous avez transmis vos connaissances au travers de cours de qualité : des multiples facettes du carcinome épidermoïde aux ostéochimionécroses, vous nous avez fait parcourir tous les méandres des lésions buccales.

Veillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur Marion STRUB ,**

*Maitre de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier à l'Unité Fonctionnelle  
d'Odontologie Pédiatrique, Hopitaux Universitaires Strasbourg*

Pour le sourire avec lequel vous avez accepté de participer à ce jury, c'est un honneur de vous avoir avec nous.

Merci pour le soutien et la bonne humeur que vous apportez au service d'Odontologie Pédiatrique duquel je garde un très bon souvenir de mes journées passées en votre compagnie.

Soyez assurée de mes remerciements les plus sincères.

Je dédie cette thèse :

- A mes très chers parents, merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel pendant ces années d'étude. Malgré la distance j'ai eu la chance d'avoir pu compter sur vous, toujours à l'écoute et prêts à me reconforter, si ma thèse est achevée c'est également grâce à vous. Merci !

- A mes sœurs, Céline et Mathilde, nos vies se croisent et s'entremêlent notamment au détour d'une colocation estudiantine strasbourgeoise mais toujours resteront liées.

- A mon oncle et ma tante, Charles et Marie-Christine, mes années strasbourgeoises ont été très heureuses et c'est aussi grâce à vous !  
Merci pour votre appui, votre bienveillance et les bons moments partagés ensembles.

- A ma marraine Régine pour m'avoir soutenue et aidée notamment durant ma première année de concours.

- A mon cousin Yannick et toute sa petite famille, merci de m'avoir choisie comme marraine de votre petit bout de chou.

- A ma Joyoukiss, tes visites à Strasbourg ont été des vrais rayons de soleil. Même si les années se sont écoulées et que les kilomètres nous ont séparés je sais qu'il nous reste encore beaucoup de belles choses à vivre ensemble ; ne change rien !

- A mes premières belles rencontres strasbourgeoises, Aline premier sourire en stage de pré rentrée, Luz première danse sur une table d'amphithéâtre, Céline et Baptiste première soirée étudiante à la sala', Caroline Laure et Lise peut être pas le premier mais les innombrables stifts passés en votre compagnie ; eh oui j'ai eu la chance de vous rencontrer dans ce climat terrible de concours pourtant 7 ans après je suis si heureuse de vous avoir encore à mes côtés.

Je suis émue dès que je repense à tous ces moments de joie, de fous rires, d'aventure mais surtout de partage qu'on a vécus ensemble ; vivement les prochains !

- A mes collègues de la fac dentaire, ces années ont passé bien vite et vous y êtes pour quelque chose. J'ai eu la chance de croiser votre route et même si les études sont maintenant derrière nous j'espère continuer à partager un chemin de vie avec vous.

Lara et Adrien vous avez été aux petits oignons toujours avec le sourire et à l'écoute pour transformer les mauvais en bon moments.

Maeva et Cléa toujours prêtes pour un petit verre : du happy-hour après la clinique à la petite tisane post soirée.

Mattieu j'ai découvert beaucoup de choses à tes côtés et même sur mon insoupçonnable potentiel en chant.

Clémence, Marion, Thibault, Grégoire, vous avez été de partenaires de vacation, de stage ou encore de poster mais aussi des supers partenaires d'éclates et de bons moments.

- Aux Docteurs Fanny et Laurent Hoogstoel et à toute l'équipe du cabinet strasbourgeois dans lequel j'ai fait mes premiers pas en très bonne compagnie. Merci pour tout ce que j'ai appris chez vous et toujours dans la bonne humeur.

- Aux Docteurs Caroline Laspuertas et Maxime Delvalle pour leur accueil chaleureux dans ce beau petit coin de France. J'ai la chance d'avoir trouvé au pied du Ventoux une collaboratrice très sympathique et attentionnée et j'en profite également pour remercier Marion et Marie qui ont été aussi géniales et m'ont permis de me sentir rapidement à l'aise dans ce nouveau cabinet.

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2020

N° 62

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 25 novembre 2020

par

KOENIG Claire

née le 03/03/1994 à STRASBOURG

**Intérêt de la prémédication par anti-inflammatoires  
non stéroïdiens dans la prise en charge des  
molaires MIH : revue systématique de la littérature et  
mise au point d'un protocole d'étude clinique**

Président : Professeur BLOCH-ZUPAN Agnès

Assesseurs : Professeur CLAUSS François

Docteur BORNERT Fabien

Docteur STRUB Marion

## TABLE DES MATIERES

Introduction .....	5
1. Comprendre l'hypominéralisation des molaires-incisives (MIH).....	7
1.1. Aspects cliniques .....	7
1.2. Aspects histologiques.....	14
1.3. Contexte clinique particulier .....	20
2. Le rôle potentiel des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans l'inflammation pulpaire.....	24
2.1 La physiopathologie pulpaire.....	24
2.2 Intérêt des AINS dans l'anesthésie des pulpites .....	28
2.3 Mécanismes d'action des AINS .....	31
3. Réalisation du protocole d'étude clinique : Évaluation du succès anesthésique lors de la prise en charge de molaires MIH après prémédication à l'ibuprofène .....	36
3.1 Tableau présentant le protocole d'étude .....	36
3.2 Les modalités réglementaires et éthiques de la recherche clinique sur les personnes humaines (Loi Jardé et RIPH : Recherches impliquant la Personne Humaine).....	54
3.3 Annexes des documents nécessaires à l'essai.....	57
Conclusion .....	64
Références bibliographiques .....	69

## Liste des Figures

---

**Figure 1.** Image de quatre premières molaires permanentes chez le même patient montrant la variation des présentations cliniques de la pathologie, d'après l'article de *Vieira AR, Manton DJ. On the Variable Clinical Presentation of Molar-Incisor Hypomineralization. CRE. 2019;53(4):482-8.*

**Figure 2.** Représentation de la classification MIH TNI qui permet l'évaluation de la sévérité du MIH en tenant compte de l'hypersensibilité et de l'étendue du défaut, d'après la classification de *Steffen R, Krämer N, Bekes K. The Würzburg MIH concept: the MIH treatment need index (MIH TNI): A new index to assess and plan treatment in patients with molar incisor hypomineralisation (MIH). Eur Arch Paediatr Dent. oct 2017;18(5):355-61.*

**Figure 3.** Aspect clinique d'une HSPM touchant les molaires mandibulaires déciduales 75 et 85, d'après le Pr *Clauss. Centre de références O-RARES, Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-Dentaires de Strasbourg.*

**Figure 4.** Coupes microscopiques d'émail sain (en haut) et d'émail pathologique MIH (en bas) observées au microscope FESEM à différentes échelles. (a) Densité minérale dans un prisme (b) Gaine inter-prismatique. D'après les recherches de *Xie Z-H, Mahoney EK, Kilpatrick NM, Swain MV, Hoffman M. On the structure–property relationship of sound and hypomineralized enamel. Acta Biomaterialia. 1 nov 2007;3(6):865-72.*

**Figure 5.** Coupe au microscope MEB d'émail sain et hypominéralisée avec opacité blanche et brunâtre (grossissement à 1kV, 20kV et 70kV). D'après les recherches de *Bozal cb, Kaplan a, Ortolani a, Cortese sg, Biondi am. Ultrastructure of the surface of dental enamel with molar incisor hypomineralization (MIH) with and without acid etching. Acta Odontol Latinoam. 2015;28:7.*

**Figure 6.** Microphotographies numériques obtenues avec un microscope à fluorescence à différents grossissements (30, 20 et 15  $\mu\text{m}$ ) montrant en premier ; les différences de densité d'innervation entre une pulpe d'une dent saine A (région corne pulpaire) et B (région subodontoblastique) et une dent hypominéralisée C et D (respectivement les mêmes régions). Et en second ; le marquage de la Protein Gene Product PGP 9,5(vert), du Leukocyte common antigen LCA(rouge) et Ulex europaeus agglutinin I lectin UEIL(bleu) plus présents dans la région subodontoblastique F et la corne pulpaire H d'une molaire atteinte par rapport à une dent saine E et G. D'après les travaux de *Rodd HD, Morgan CR, Day PF, Boissonade FM. Pulpal expression of TRPV1 in molar incisor hypomineralisation. Eur Arch Paediatr Dent. déc 2007;8(4):184-8.*

**Figure 7.** Représentation des échanges au niveau de la pulpe lors d'une réaction inflammatoire causée par une attaque carieuse. D'après *Hossain MZ, Bakri MM, Yahya F, Ando H, Unno S, Kitagawa J. The Role of Transient Receptor Potential (TRP) Channels in the Transduction of Dental Pain. Int J Mol Sci. 27 janv 2019;20(3).*

**Figure 8.** Effet de l'exposition de la prostaglandine E2 sur le seuil d'activation des canaux sodiques TTX résistant. D'après *Roy ML, Narahashi T. Differential properties*

*of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. J Neurosci. juin 1992;12(6):2104-11.*

**Figure 9.** Forest plot représentant le résultat du taux de succès de la prémédication à l'ibuprofène pour l'anesthésie du nerf alvéolaire inférieur dans l'étude de Geus et al. *Effect of ibuprofen on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: A meta-analysis. Australian Endodontic Journal. 2019;45(2):246-58.*

**Figure 10.** Mécanismes d'action et effets des AINS. D'après l'article de Brandstätter H, Samer CF, Ribl C, Piguet V. *Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens: allergie ou pseudo-allergie? Rev Med Suisse. 30 juin 2010;6(255):1345-8, 1350.*

**Figure 11.** Démarches règlementaires en fonction du type de recherche impliquant la personne humaine. D'après Michaud M, Michaud Peyrot C. *Réglementation de la recherche médicale en France. La Revue de Médecine Interne. 1 févr 2020;41(2):98-105.*

## Figures dans le protocole d'étude

---

**Figure 1.** Représentation de la classification MIH TNI (tableau de gauche) associée au guide clinique élaboré par EAPD (tableau de droite) pour le traitement des Molaires MIH selon le degré de sévérité. Ces deux tableaux sont tirés respectivement de Steffen et al. *The Würzburg MIH concept: the MIH treatment need index (MIH TNI)* et Lygidakis et al. *Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH)*

**Figure 2.** Tableau du nombre de cartouches d'anesthésie maximales autorisées pour la formule SEPTANEST 40 mg/mL ADRENALINEE au 1/200 000 en fonction du poids de l'enfant. D'après la minigraphie du produit disponible sur la page internet  
Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69208046>

**Figure 3.** Échelle visuelle analogique de Wong Baker WBFPS. D'après Tomlinson D, Baeyer CL von, Stinson JN, Sung L. *A Systematic Review of Faces Scales for the Self-report of Pain Intensity in Children. Pediatrics. 1 nov 2010;126(5):e1168-98.*

**Figure 4.** Échelle de Houpt. D'après Zhang g, Hou r, Zhou h, Kong l, Ding y, Gin r, *Improved sedation for dental extraction by using video eyewear in conjunction with nitrous oxide: a randomized, controlled, cross-over clinical trial. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol. 2012 Feb;113(2):188-92.*

**Figure 5.** Calcul du nombre de sujets dans une étude clinique. D'après le site Biosta en collaboration avec Inserm et Université de médecine Sorbonne.

**Figure 6.** Tableau récapitulatif du protocole d'étude.

## Introduction

---

L'hypominéralisation des molaires et des incisives raccourcies sous le diminutif de MIH, est un problème de santé publique silencieux ; le coût engendré par des restaurations souvent importantes et peu pérennes à long terme s'associant à une prévalence inquiétante de la pathologie est à prendre en considération. Les connaissances sur la compréhension et la prévention du MIH restent à améliorer et la contribution de la recherche clinique est nécessaire pour entreprendre une attaque à multiples facettes contre ce problème.

Bien que la MIH est une affection qui touche les dents permanentes, elle est d'abord une pathologie qui concerne les enfants. Les thérapeutiques préventives sont le point d'orgue pour éviter des complications liées à l'émail hypominéralisé, elles sont garantes de résultats à long terme et améliorent considérablement l'hygiène de vie de ces patients. C'est pour cela la première visite chez le chirurgien-dentiste ne doit pas être retardée, l'Ufsbd recommande que la première visite ait lieu dans les six mois qui suivent l'apparition de la première dent, et au plus tard avant le premier anniversaire de l'enfant. L'objectif est principalement le contrôle du développement de la mâchoire et des dents mais aussi de mettre l'enfant à l'aise face au dentiste.

Les consultations repoussées amènent à un diagnostic retardé d'une MIH. La prise en charge se complique alors, elle n'est plus préventive mais restauratrice et le praticien est alors face à des cas difficiles à traiter. En effet une dent hypominéralisée se montre plus fragile aux attaques cariogènes, les restaurations collées sont limitées par le manque et la qualité de l'émail mais une des complications qui est aussi caractéristique qu'aléatoire est l'échec anesthésique qui est observé et relaté par les praticiens.

La dent MIH peut être symptomatique et cela même en l'absence de lésion carieuse, elle est hypersensible. Lorsque le soin nécessite une anesthésie, cet état

inflammatoire chronique sous-jacent diminue l'efficacité des solutions anesthésiques. A cela se combine l'anxiété liée aux expériences passées et au jeune âge du patient. C'est à partir de ce constat que la réflexion sur une prémédication aux anti-inflammatoires pour la prise en charge des molaires mandibulaires s'est imposée afin d'ajouter une nouvelle corde à l'arc thérapeutique du chirurgien-dentiste.

# 1. Comprendre l'hypominéralisation des molaires-incisives (MIH)

## 1.1. Aspects cliniques

### Définition

C'est en 2001, dans une publication pour le Caries Research que Weerheijm et al. rassemblent la communauté scientifique autour du terme d'Hypominéralisation des molaires et incisives ou MIH.(1)

Cette pathologie se définit comme une anomalie qualitative de la structure amélaire d'origine systémique touchant, selon les critères diagnostiques, au moins une première molaire permanente, souvent associée, mais de façon non systématique, à des hypominéralisations des incisives.

### Prévalence

Les premiers cas décrits en 1970 dans la littérature sont suédois mais l'intérêt lié à ces observations s'accroît si bien qu'en 2003 Weerheijm et Mejàre mènent un sondage auprès de 59 chirurgiens-dentistes dans 31 pays d'Europe pour s'informer sur la prévalence et les considérations des praticiens quant à ce problème clinique.(2)

Depuis, de nombreuses études se sont multipliées, on observe une variation énorme, en fonction des études épidémiologiques, de la prévalence pouvant aller de 2,4% à 40%, d'où la nécessité d'unifier les critères de diagnostic et de réduire les variabilités inter-examineur. (3)

A l'heure actuelle les préoccupations sont mondiales, en 2018 une étude estime la prévalence à l'échelle mondiale du MIH de 14,2%.(4). Schwendicke parle d'une incidence de 17,5 millions de cas chaque année. (5)

### Etiopathogénie

La MIH est le résultat d'un désordre systémique entraîné par des mécanismes étiopathogéniques multifactoriels intervenant durant la phase de minéralisation de l'émail des molaires et des incisives entre 0 et 3 ans.(6) L'étiologie n'a pas encore été clairement élucidée, à l'heure actuelle il n'y a pas de facteur étiologique identifié mais

des facteurs spéculatifs qui sont suggérés. Des articles rapportent également le rôle d'une possible interaction génome-environnement dans l'apparition de la pathologie.(7)

- Mécanismes étiopathogéniques multifactoriels

La difficulté des études étiologiques est due à leur nature rétrospective. Les parents ne se souviennent pas toujours d'évènements lointains et les résultats doivent être interprétés avec prudence. (6)

- Les améloblastes sont sensibles au manque d'oxygène. Un déficit en oxygène rencontré lors de maladies respiratoires (otite, bronchite...) ou d'asthme chronique perturberait leur activité chez l'enfant de moins de trois ans.(8)

- Un manque de fixation du calcium ou de phosphate observé lors d'insuffisance rénale chronique, de fièvre élevée, hypoparathyroïdisme ou encore dans les maladies cœliaques. (9)

- Les accouchements compliqués ou prolongés, avec hypoxie-anoxie néonatale.(10) Une étude a montré que les enfants dont la mère a eu des problèmes de santé (fièvre, hypertension artérielle..) durant la grossesse présentaient un taux de de MIH 40% plus élevé que les enfants dont la mère n'était pas malade.(11)

Silva et al. ont constaté dans leur étude une prévalence plus élevée que la moyenne de DMH, facteur prédictif du MIH, chez des jumeaux.(12) Les grossesses gémellaires dont le risque accru de présenter des complications pré et périnatales, seraient également un facteur dans le développement des défauts d'émail. (13)

- Les accouchements prématurés ou encore les nourrissons de faible poids à la naissance seraient également associés à une augmentation de la prévalence de la MIH. Une recherche méta-analytique de la littérature scientifique de 2001 à 2018 a montré cette association.(14)

- L'exposition de l'enfant à des facteurs polluants environnementaux comme la dioxine(15) ou des perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A.(16) L'incrimination du lait maternel comme source potentielle de contamination a été réfutée par les mêmes scientifiques qui l'ont suggérée précédemment. (17)
- L'implication des antibiotiques nécessite des études plus approfondies afin de conclure sur une possible association.(18)
- Prédisposition génétique

L'amélogénèse est un processus physiologique sous contrôle génétique qui demande une communication cellulaire et une régulation fine de l'expression des molécules de signalisation et facteurs transcriptionnels impliqués dans les cytodifférentiations et la sécrétion améloblastique.(19)

Pour le moment la MIH n'est imputable à aucune mutation génétique, toutefois une association a été observée entre un polymorphisme génétique notamment des gènes *AMBN* et *ENAM* liés à l'amélogénèse et une plus grande susceptibilité à développer l'affection.(20)

Des études de concordance entre des jumeaux monozygotes et dizygotes permettent d'évaluer l'influence de la génétique sur la maladie, suggérant la notion d'une composante intrafamiliale et d'une possible prédisposition génétique.(21)

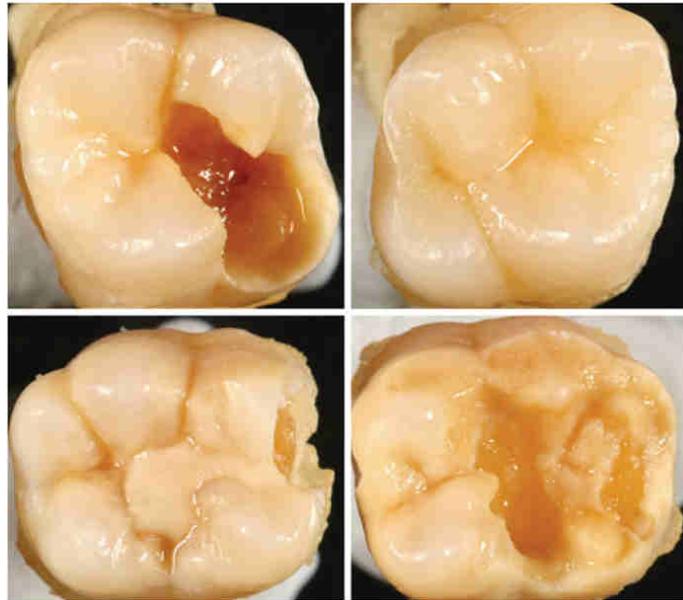
→ Ainsi il n'y a pas un seul gène responsable du MIH comme il n'y a pas un seul facteur étiologique non plus, mais une interaction complexe génome-environnement propre à chaque individu.(22)

Les résultats de ces études permettent d'enrichir nos connaissances sur la MIH mais ils révèlent également l'impact sur le plan épidémiologique. Ils interpellent les autorités de santé afin de perfectionner la prise en charge dont le traitement ne peut être efficace que lorsqu'il repose sur un diagnostic correct :

Le diagnostic est permis grâce à un examen clinique rigoureux et à l'aide de critères définis, d'une classification de la sévérité et de la connaissance des autres anomalies amélaire qui sont à différencier de celles du MIH.

## Diagnostic

La grande hétérogénéité des cas cliniques montre une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle, c'est à dire que pour un même patient le degré de sévérité qui touche une molaire affectée MIH ne sera pas le même que pour la molaire controlatérale.(23)



**Fig 1.** Image de quatre premières molaires permanentes chez le même patient montrant la variation des présentations cliniques de la pathologie. (D'après Vieira et al.(24))

Un guide de pratique clinique pour le diagnostic a été proposé par l'Académie européenne de dentisterie pédiatrique EAPD lors d'un séminaire portant sur le MIH à Helsinki en mai 2009.(25). Les principaux critères sont définis comme suit :

- **La localisation** : pour poser le diagnostic au moins une des premières molaires permanentes doit être touchée. Le défaut de structure peut aussi toucher les incisives permanentes sous forme d'hypominéralisation de taille variable. Certains auteurs ont rapporté des atteintes au niveau des pointes des canines permanentes, des deuxièmes molaires et des prémolaires.
- **Des opacités** : elles varient dans leur aspect clinique du blanc crémeux au jaune marron, mais également en taille car certains défauts peuvent toucher

toute la couronne, par contre ceux de moins d'1 mm ne doivent pas être retenus pour le diagnostic.

- **La désintégration amélaire** : intervient en fonction du degré de porosité de l'émail hypominéralisé. Les forces masticatrices quotidiennes entraînent des clivages amélaire post-éruptifs altérant la morphologie coronaire de la molaire, dans la littérature scientifique on retrouve ce phénomène sous le nom de Post-Eruption Breakdown (PEB).
- **Restaurations atypiques** : observation d'un halo d'opacité autour de la restauration qui n'est pas une reprise carieuse.
- **Sensitivité dentaire** : rapportée par les études comme une sensibilité qui peut s'étendre d'une simple réponse exacerbée au froid lors des repas ou du brossage des dents jusqu'à une hypersensibilité spontanée.
- **Antécédents d'avulsions** des premières molaires absentes pouvant correspondre à des formes cliniques sévères de MIH avec pertes de substance coronaire.
- **Évaluation de la sévérité du défaut** : la mise au point par Mathu-Muju et Wright en 2006, d'une échelle de sévérité a permis de classer une dent atteinte de MIH en 3 groupes : atteinte légère, modérée et sévère.(26)

En 2016 un groupe de travail international, Würzburg MIH, représenté par trois universités d'Autriche, d'Allemagne et de Suisse, a développé une nouvelle classification pour évaluer les défauts amélaire des dents MIH en tenant compte également du problème d'hypersensibilité.(23) Ces deux facteurs influencent principalement la prise en charge du patient.

Index	Définition
Index 0	Aucune atteinte de MIH
Index 1	MIH sans hypersensibilité et sans défaut
Index 2	MIH sans hypersensibilité et avec défaut
2a	Étendue de la lésion <1/3 de la couronne dentaire
2b	< 2/3
2c	> 2/3 ou présence d'une restauration atypique
Index 3	MIH avec hypersensibilité et sans défaut
Index 4	MIH avec hypersensibilité et avec défaut
4a	Étendue de la lésion <1/3 de la couronne dentaire
4b	< 2/3
4c	> 2/3 ou présence d'une restauration atypique

**Fig 2.** Représentation de la classification MIH TNI qui permet l'évaluation de la sévérité du MIH en tenant compte de l'hypersensibilité et de l'étendue du défaut. ( *D'après la classification de Steffen et al.*)(23)

La bouche est divisée en sextants, chaque sextant est évalué et l'index MIH TNI du patient est donné à partir de la valeur la plus haute de chaque sextant.

Cette classification est intéressante car elle peut être appliquée aux études épidémiologiques sur un grand nombre de patients mais aussi permettre l'évaluation individuelle des risques chez un patient et pour chaque dent.

→ L'étendue des atteintes liées à la MIH et les problèmes qui en résultent varient considérablement. Le diagnostic précoce et l'évaluation correcte de la sévérité permet l'élaboration d'un plan de traitement adapté à chacun dont la prévention, la régénération et la vision au long terme sont recherchées pour assurer une prise en charge globale, fonctionnelle et esthétique.

Les deuxièmes molaires temporaires peuvent présenter des atteintes similaires. La littérature les décrit sous le terme de « Deciduous Molar Hypomineralisation » (DMH)

ou « Hypomineralization of Second Primary Molar » (HSPM) et semble les reconnaître comme un facteur prédictif de MIH.(27)



**Fig 3.** Aspect clinique d'une HSPM. (D'après le Pr Clauss du Centre de références O-RARES, Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-Dentaires de Strasbourg)

Pour être sûr de son diagnostic il faut savoir distinguer la MIH des autres anomalies de structure de l'émail, qu'elles soient d'origine génétique ou environnementale :

- L'amélogénèse imparfaite est une maladie génétique dont les gènes impliqués sont connus et altèrent le développement amélaire. Dès lors, la structure et l'apparence clinique de l'émail pathologique affectent toutes les dents temporaires et/ou permanentes avec des variantes hypoplasiques, hypomatures ou hypominéralisées.(28) Le diagnostic est réalisé à partir de l'examen clinique, des antécédents familiaux et du tracé généalogique. La recherche génétique est sollicitée pour permettre une classification exhaustive des changements génomiques sous-jacents ou des modes de transmission liés à l'hétérogénéité de cette pathologie.(29)
- La fluorose est liée à une intoxication chronique en fluor durant la petite enfance et caractérisée par un tableau clinique d'hypominéralisation d'un groupe de dents homologues. Les défauts sont diffus avec des opacités linéaires avec ou sans perte amélaire.(30) Weerheijm distingue la structure amélaire de la fluorose comme résistante aux caries par rapport à l'émail MIH(31) mais l'étude de Kulkarni et *al.* conclut que la fluorose ne prévient pas l'apparition de la carie cependant elle peut diminuer sa progression notamment au niveau des surfaces occlusales et proximales.(32)

- Les hypominéralisations d'origine systémique ou métabolique survenant à la phase de minéralisation ou de maturation amélaire tel que l'hypocalcémie ou l'insuffisance rénale chronique.
- Les hypominéralisations post traumatiques sont des séquelles liées à un ancien traumatisme survenu sur la dent primaire. Ils existent une grande variabilité, des représentations cliniques mais ces défauts sont souvent asymétriques et limités à une seule dent.(33)
- Des lésions carieuses débutantes non cavitaires appelées « white spot » pour leur couleur blanc crayeuse. Elles apparaissent dans les zones de stagnation de la plaque, comme la région cervicale de la dent. (34) On peut aussi en observer autour ou après la dépose des brackets orthodontiques.(35) A ces colorations s'ajoutent les dyschromies d'origine extrinsèque acquises d'origine variable, biofilm, tanins ou coloration bactérienne exogène.(36)

## 1.2. Aspects histologiques

- Données structurales concernant **l'émail sain** :

Pour mieux comprendre l'émail hypominéralisé Xie et ses collègues (37) ont comparé les observations microscopiques de la structure de l'émail sain par rapport à l'émail pathologique. Ils décrivent la structure tridimensionnelle de l'émail en unités prismatiques de diamètre moyen de 4,5 micromètre contenant des cristaux d'hydroxyapatite, cette partie constitue la phase minérale de l'émail. Elle occupe jusqu'à 91% du volume de l'émail.

Les prismes sont reliés les uns aux autres par des gaines qui jouent le rôle de coque d'hydratation autour mais aussi entre les cristaux.(38) Cette matrice représente la phase organique qui n'a pas été minéralisée par les améloblastes. Elle se divise en matière organique à 2% et le reste en eau soit environ 7% du volume de l'émail. (37)

L'amélogénèse d'une molaire permanente est un processus spatio-temporel finement régulé au cours duquel l'améloblaste passe par différents stades pour sécréter la matrice amélaire.(19)

Le début de la phase de maturation intervient lorsque le dépôt de matrice amélaire est terminé dans la moitié occlusale de la future couronne dentaire. A ce moment, les améloblastes sont particulièrement sensibles aux perturbations environnementales. Une altération entraîne une rétention anormale de protéines, conduisant à la formation d'un émail hypomature ou hypominéralisé, mais d'épaisseur normale.(39)

Dans le cas du MIH, Fearne et *al.* ont relevé dans leur étude que la densité minérale dans les zones affectées est plus élevée à la limite amélo-dentinaire par rapport à la surface. Ce gradient est inverse à celui de l'émail sain et suggère que la deuxième phase de maturation correspondant à une maturation terminale pré-éruptive soit progressivement plus perturbée. (40)

- Les particularités de **l'émail MIH** :

L'évolution des observations et des connaissances sur la MIH est à rattacher au progrès scientifique et au perfectionnement des méthodes d'exploitation.

#### Observation microscopique de l'émail pathologique

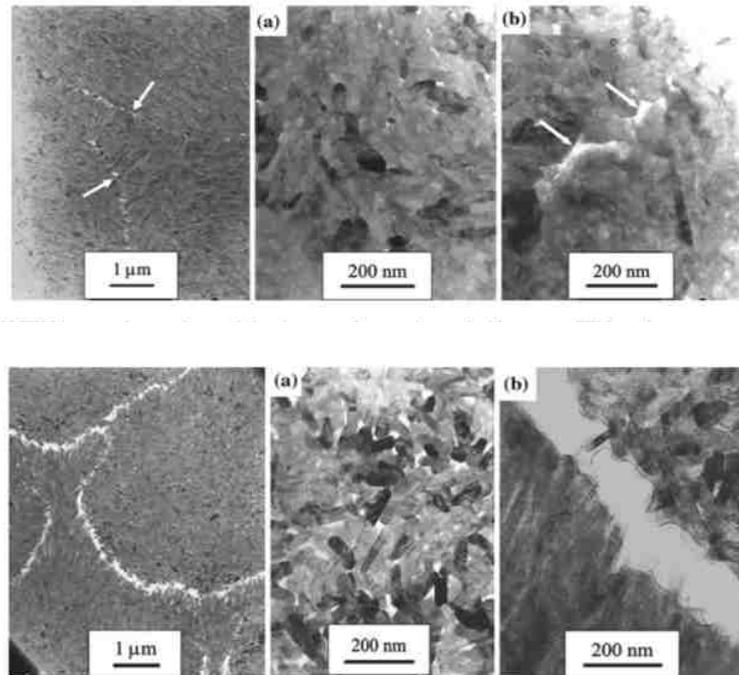
Au début du XX<sup>ème</sup> siècle plusieurs études ont cherché à observer la surface de ces molaires aux lésions marbrées caractéristiques d'une hypominéralisation de l'émail :

Le microscope à lumière polarisée a permis à Jälevik et Noren en 2000 de démontrer la faiblesse de ces premières molaires permanentes due à une augmentation de la porosité amélaire.(41) A l'aide de la microtomographie à rayon X d'autres études publiées en 2004 observent une diminution approximative de 20% de la concentration minérale entre l'émail pathologique et l'émail de la dent témoin.(40,42)

Dans une étude plus récente sortie en 2017, toujours à l'aide de la microscopie à rayon X les scientifiques trouvent des variances de densité minérale pour une même molaire MIH. La diminution de 28% de densité minérale pour les lésions brunes, de 11% pour les lésions jaunes et de seulement 2% pour les lésions blanchâtres.(43)

Xie et *al.* utilisent en 2007 le microscope FESEM (Microscopie électronique à balayage à émission de champs) pour comparer la microstructure de l'émail pathologique par rapport à l'émail sain, ils trouvent des similitudes comme la morphologie, la taille et l'orientation des cristaux, mais deux grosses différences sont observées :

- L'organisation intra-structurale des prismes est beaucoup moins dense, on observe des cristaux d'apatite lâchement emballés et remplis de substance de faible densité.
- La gaine inter prismatique est plus large de 100 à 200 nm et remplie également de substance de faible densité.



**Fig 4.** Coupes microscopiques d'émail sain (en haut) et d'émail pathologique MIH (en bas) observées au microscope FESEM à différentes échelles. (a) Densité minérale dans un prisme (b) Gaine inter-prismatique. (D'après Xie et al. )(37)

Cette substance correspond à des fluides organiques dont la composition chimique a été altérée. Des études ont mis en évidence un taux significativement plus élevé de carbonate (44), une teneur en protéine 3 à 15 fois plus élevée que la normale avec la présence de protéines plasmatiques ou salivaires, comme l'albumine sérique et l'antitrypsine. (45)

#### Clivage amélaire post-éruptif : Post Eruption Breakdown PEB

L'émail est la partie la plus minéralisée et la plus dure de l'organisme, à partir d'une technique de nano-indentation la dureté a été évaluée de 4 à 6 GPa et le module d'élasticité de 40 à 100 GPa.(46)

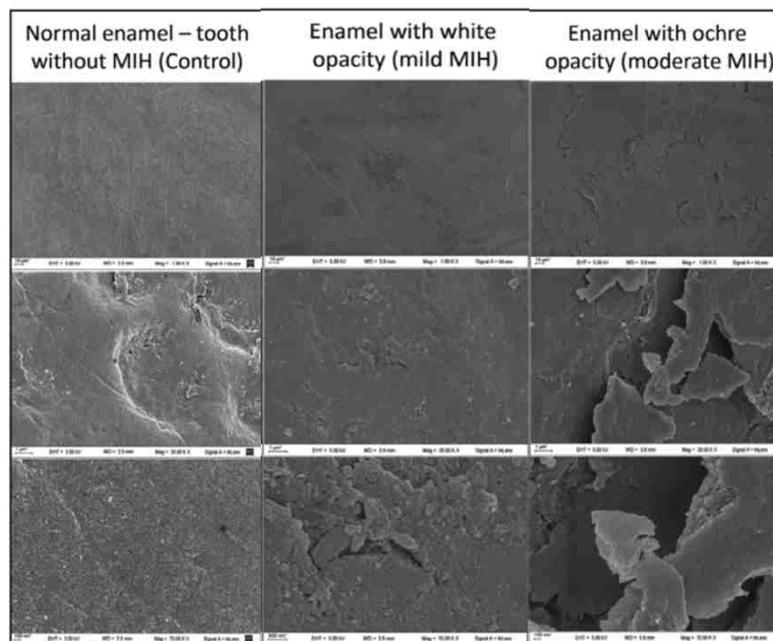
En 2004, Mahoney trouve des valeurs nettement plus basses pour la dureté et le module d'élasticité de l'émail pathologique atteint de MIH, respectivement de 0,07 à 1,74 et 3,26 à 40,96 GPa.(42)

Ces résultats expliquent la diminution des propriétés mécaniques et permet de comprendre la fragilité des molaires hypominéralisées, dont les cas les plus sévères sont caractérisés par des délabrements amélaire survenant directement après l'éruption de la dent bien avant que cette dernière soit en occlusion, nommés PEB pour Post Eruptive Breakdown.(42,47)

### Opacité et sévérité

Les défauts amélaire de couleur jaune-brunâtre sont plus poreux et plus profonds que ceux de couleur blanc crémeux.(41) Ces zones sont donc plus à risque de se fracturer sous les contraintes et peuvent présenter des restaurations atypiques. (48)

Cette corrélation est également renforcée par les analyses de la surface amélaire au microscope électronique à balayage de Bozal et *al.* qui ont trouvé qu'en fonction de la sévérité, la surface des lésions brunâtres est plus poreuse avec des fissures de plus en plus larges.(49)



**Fig 5.** Coupe au microscope MEB d'émail sain et hypominéralisée avec opacité blanche et brunâtre (grossissement à 1kV, 20kV et 70kV).(D'après Bozal et *al.*)(49)

→ Au final, l'émail hypominéralisé est de nature moins dense, voir microfissuré en surface. La présence dans son architecture microstructurale de larges espaces entre les prismes aurait pour conséquence la fragilité amélaire des molaires MIH (PEB, effondrement des cuspidés, restaurations atypiques ..). (37) En effet les prismes et la structure de la gaine deviennent plus déformables lors de l'application de contraintes fonctionnelles masticatoires.(50)

Les opacités optiques associées à l'émail hypominéralisé peuvent également être attribuées au faible indice de réfraction de la structure moins dense qui augmente la quantité de lumière diffusée dans l'émail.(51)

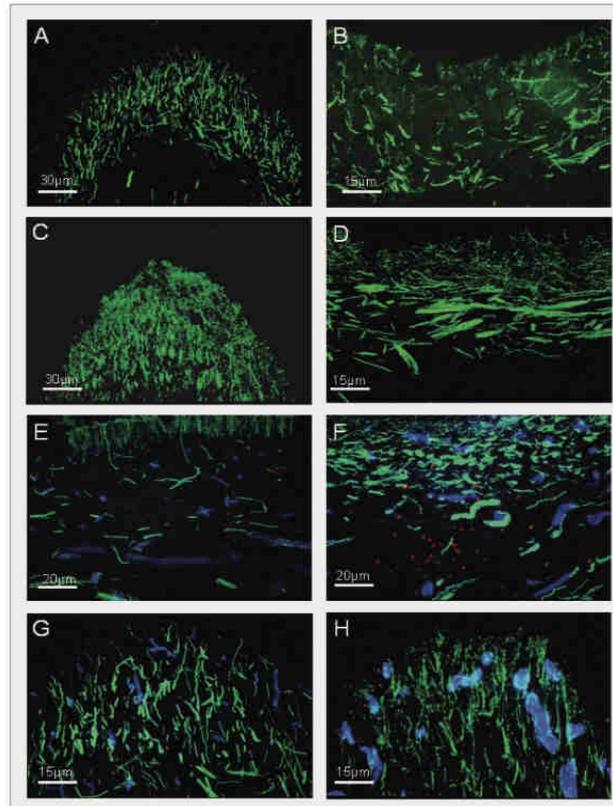
### Caractéristique de l'état pulpaire

L'hypersensibilité des dents MIH est un problème clinique reconnu mais les mécanismes physiopathologiques sont encore mal élucidés. Rodd et *al.* se sont intéressés à l'état pulpaire et ont poussé leurs observations au-delà de l'émail pathologique.

Ils réalisent une étude qui permet de mettre en évidence, pour certaines molaires MIH hypominéralisées et non cariées, la présence de témoins d'une réaction inflammatoire,(52) comme l'augmentation de la densité de l'innervation pulpaire et de la vascularisation, ainsi que l'accumulation de cellules immunitaires.(53)

Ces découvertes sont similaires à celles qu'ils ont décrites pour les molaires permanentes cariées chez les enfants du même âge.(52)

Cet état inflammatoire pulpaire identifié sur le plan histologique, suggérerait un potentiel d'intérêt d'une prémédication anti-inflammatoire dans la prise en charge du MIH.



**Fig 6.** Microphotographies numériques obtenues avec un microscope à fluorescence à différents grossissements (30, 20 et 15  $\mu\text{m}$ ) montrant en premier ; les différences de densité d'innervation entre une pulpe d'une dent saine A (région corne pulpaire) et B (région subodontoblastique) et une dent hypominéralisée C et D (respectivement les mêmes régions). Et en second ; le marquage de la Protein Gene Product PGP 9,5(vert), du Leukocyte common antigen LCA(rouge) et Ulex europaeus agglutininin I lectin UEIL(bleu) plus présents dans la région subodontoblastique F et la corne pulpaire H d'une molaire atteinte par rapport à une dent saine E et G. ( *D'après Rodd et al.*)(52)

PGP 9,5 = Protéine spécifique des neurones.

LCA = Antigène présent à la surface de la majorité des leucocytes humains.

UEIL = Lectine utilisé comme marqueur de l'endothélium vasculaire.

Ils poursuivent leurs observations et lors d'une seconde étude, ils comparent l'expression dans la pulpe des canaux TRPV1 chez des molaires MIH et saines. Ils trouvent une surexpression de ces canaux ioniques dans la pulpe des molaires hypominéralisées.(54)

- TRPV1 est une molécule membranaire de la famille des TRP pour transient receptor potential, elle est activée par différents stimuli dont la chaleur mais c'est aussi un marqueur de l'inflammation et pourrait avoir un rôle dans le développement de la douleur.(55).
- Une étude sur des dents humaines a révélé une augmentation significative de l'expression de TRPV1 au niveau de la pulpe des dents cariées.(56)

### 1.3. Contexte clinique particulier

Bien que la prévalence du MIH ne cesse d'augmenter, son diagnostic et sa gestion sont difficiles pour les praticiens :

- Risque carieux plus élevé
- Échec des restaurations
- Anxiété
- Hypersensibilité et difficulté anesthésique

Selon une étude menée en 2017 sur 336 dentistes du sud-ouest de la France, ils étaient 59% à appliquer un vernis fluoré et 34% à réaliser des scellements de sillons pour des formes légères à modérées d'hypominéralisation.(57) La réalisation de ces actes de prévention sont pourtant primordiaux pour éviter ou diminuer les complications liées à cette pathologie.

#### ○ Cariosusceptibilité de la molaire MIH

L'augmentation de la fréquence des caries pour des dents atteintes de MIH a souvent été décrite dans littérature scientifique. (58)

L'émail est une barrière qui isole la pulpe des agressions thermiques et bactériennes, dans les cas sévères de MIH, la porosité de l'émail constitue des voies de passage des bactéries vers la dentine puis la pulpe.(59)

Fragrell a mené une étude sur 5 dents affectées de MIH, il trouve des bactéries dans les tubulii autour des odontoblastes sous l'émail hypominéralisé non carié dont l'aspect semble intact. De plus le diamètre des processus odontoblastiques de ces dents reste inchangé malgré la présence de bactéries, ils sont tout aussi larges que

les processus odontoblastiques d'une dent saine. Il note que ce phénomène est d'autant plus rapide que la molaire est en cours d'éruption car les tubulii dentinaires sont plus larges et les bactéries peuvent facilement pénétrer. (60)

La présence de bactéries dans la dentine contribue ainsi probablement à l'hypersensibilité observée pour les molaires atteintes. En parallèle Fragrell trouve des cellules inflammatoires dans la pulpe d'une des 5 dents étudiées mais des études supplémentaires sur un plus grand nombre de dents exposées et présentes plus longtemps dans la cavité buccale seraient nécessaires.(60)

De plus le constat de l'hypersensibilité chez ces patients s'accompagne souvent d'une accumulation de plaque due à un défaut de brossage sur ces dents symptomatiques. L'incapacité à maintenir une hygiène buccale appropriée est aussi un facteur de risque dans l'évolution de la carie.(61)

#### ○ Échec des restaurations

Les enfants affectés par un MIH auraient une probabilité 3 fois supérieure à celle des enfants non atteints d'avoir besoin d'un retraitement.(62). Le collage sur l'émail hypominéralisé est nettement moins bon par rapport à l'émail sain, les conséquences cliniques sont le risque d'échec des restaurations adhésives, avec le développement de caries secondaires ou la perte précoce des obturations.(63)

L'évaluation par microtraction du collage sur l'émail et la dentine des molaires hypominéralisée, menée par Krämer et *al.* en 2016 (64), a permis de mettre en lumière :

- Une diminution d'approximativement 10MPa des forces de liaison pour le collage sur l'émail affecté (31,2 MPa à 21,3 MPa).
- Aucune diminution des valeurs d'adhésion de la dentine des molaires MIH par rapport aux dents saines (56,6MPa vs 56,9 MPa pour le même adhésif testé avec l'émail mais le résultat reste le même avec les deux autres adhésifs testés dans l'étude).
- Aucune rupture spontanée n'est observée sur les échantillons dentinaires, confirmant la bonne qualité du collage sur la dentine.

Ces résultats permettent de conclure que le facteur limitant du collage sur les dents atteintes de MIH se situe au niveau de l'émail, mais pas au niveau de la dentine.

Malgré ces observations le collage dentinaire est plus complexe à cause de sa structure et sa composition protéique supérieure à celle de l'émail et dépend donc de l'expérience du praticien.(64)

- Anxiété

Jalevik et Klingberg se sont intéressés au comportement et à l'anxiété dentaire chez les enfants avec des cas sévères d'hypominéralisation des molaires. Ils constatent (65):

- Un enfant atteint de MIH bénéficiera de 10 fois plus de traitements sur les molaires par rapport aux enfants du groupe témoin.
- Les traitements répétés de ces dents à de courts intervalles étaient souvent réalisés sans anesthésie locale, les chirurgiens-dentistes n'étant pas tous conscients de l'hypersensibilité chez ces patients, par conséquent l'appréhension chez les enfants et les praticiens était in fine plus élevée.
- Les enfants ayant eu une anesthésie locale adaptée ou qui ont eu recours à l'utilisation de MEOPA coopèrent plus facilement aux soins que les autres.

Lorsqu'un enfant réagit de manière répétée à la douleur au cours de son traitement dentaire, il perd la confiance qu'il entretient avec le soignant. Mais inversement, les expériences positives au cours du traitement peuvent constituer une bonne approche pour prévenir l'anxiété dentaire, dans un contexte de renforcement positif.(66)

- Hypersensibilité et MIH

Les cas sont observés mais les mécanismes ne sont pas clairement définis toutefois l'inflammation causée par la porosité de l'émail pourrait être à l'origine de cette hypersensibilité.(60)

Raposo et *al.* ont mené une étude pour évaluer la prévalence de l'hypersensibilité des molaires sur 631 enfants, dont 102 molaires affectées par la MIH. (67) 90% des molaires atteintes d'hypominéralisation avec clivage amélaire post-éruptif étaient aussi touchées de lésions carieuses. L'hypersensibilité pouvait donc être liée à la pathologie carieuse et pas forcément à la pathologie amélaire sous-jacente.

Malgré ces observations, l'hypersensibilité était significativement plus élevée au niveau des molaires affectées par le MIH avec une prévalence de 34,7%, tandis qu'une seule molaire témoin a été enregistrée symptomatique.

L'hypersensibilité reste faible indépendamment du degré de sévérité de l'hypominéralisation, mais est plus fréquente dans les cas graves (51,6%) et modérés (55%) comparativement aux formes légères de MIH (29,8%,). (67)

Des cas d'hypersensibilité de plus forte intensité ont été observés, ils les associent aux cas décrits dans la littérature comme difficiles à anesthésier.

En effet de nombreux praticiens ont rapporté que les molaires mandibulaires MIH sont plus souvent réfractaires aux anesthésies locales classiques. (68) Le contexte inflammatoire qui abaisse le seuil nociceptif du tissu nerveux pulpaire et la densité osseuse de la mandibule qui freine l'infiltration de l'anesthésie, sont probablement responsables de ce constat clinique.(69) C'est un défi pour le bon déroulement du soin.

Chez les enfants, étant donné que le dosage des molécules anesthésiques est limité par l'âge et le poids, l'utilisation d'une dose plus élevée pour compenser cet abaissement du seuil nociceptif peut mener à des risques de surdosage anesthésique, en l'absence toutefois d'obtention d'un silence clinique.(70)

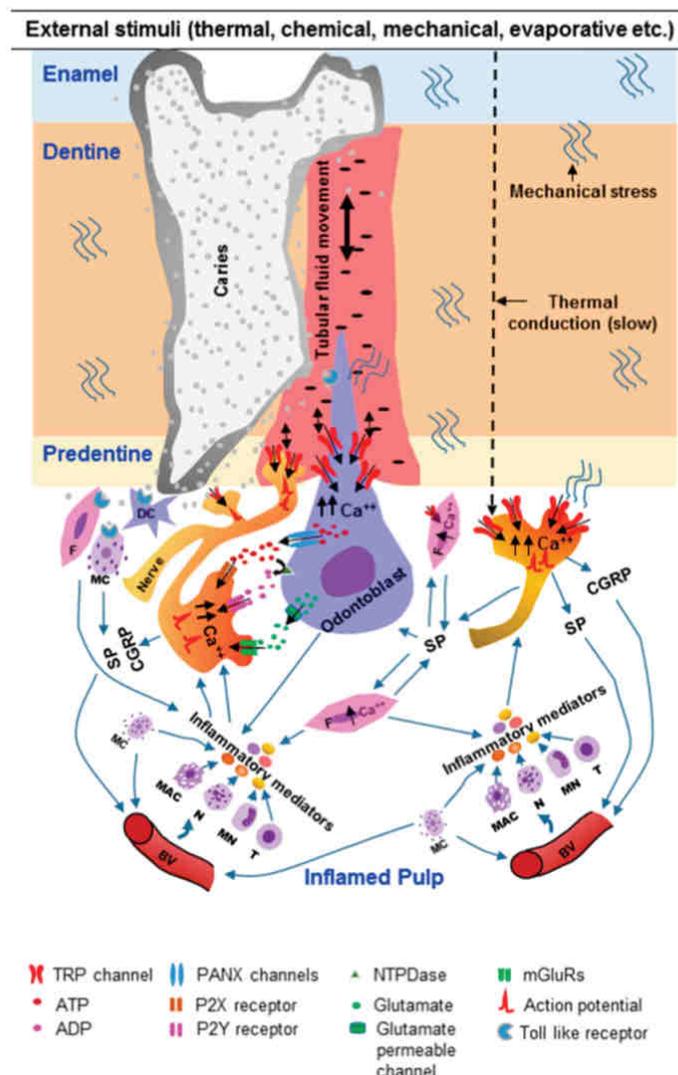
On peut envisager que lors de la prise en charge de dents hypominéralisées hypersensibles, la mise en place d'une prémédication systémique pré-opératoire permettrait de faciliter la séance de soins.

## 2. Le rôle potentiel des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans l'inflammation pulpaire

### 2.1 La physiopathologie pulpaire

La pulpe est un tissu conjonctif dont l'interface avec la dentine forme un complexe dentino-pulpaire qui réagit aux agressions bactériennes, thermiques et mécaniques à l'aide d'une réponse inflammatoire pour protéger et conserver la vitalité pulpaire.(71)

Cette réaction est orchestrée par des médiateurs inflammatoires, elle fait appel au recrutement de cellules immunitaires et à une vasodilatation ; la douleur résultante est un phénomène extrêmement complexe qui explique la difficulté à la prendre en charge, lors d'une pulpite par exemple.(53)



**Fig 7.** Représentation des échanges au niveau de la pulpe lors d'une réaction inflammatoire causée par une attaque carieuse(55) SP: substance P; CGRP: calcitonin gene-related peptide; F: fibroblaste; DC: cellule dendritique; MC: mastocyte; MAC: macrophage; T: lymphocyte T; N: neutrophile; BV: Vaisseaux sanguins. ( D'après Hossain et al)(55)

### ***Aperçu de la dimension immunitaire***

L'attaque carieuse libère des toxines, nommés PAMPs pour *Pathogen-Associated Molecular Patterns*, qui sont reconnus par des récepteurs PRPs pour *Pattern-Recognition Receptors* localisés sur différents éléments du complexe dentino-pulpaire (odontoblaste, fibroblaste, cellule dendritique ou mastocyte ..). (72)

Dès lors, ces récepteurs initient la réponse immunitaire : les cellules de la pulpe libèrent des médiateurs inflammatoires (cytokines) et des immunomodulateurs (chimiokines) qui vont à leur tour recruter d'autres cellules immunitaires infiltrant la pulpe à travers la dilatation des vaisseaux sanguins. C'est une cascade inflammatoire moléculaire.(73)

Au cours de la réaction les odontoblastes vont progressivement diminuer la synthèse et la minéralisation de la matrice dentinaire pour orienter leur activité métabolique vers la production de molécules responsables de la réponse immunitaire.(72)

### ***Aperçu de la dimension vasculaire***

Les premières réactions vasculaires sont la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. (74) Les médiateurs inflammatoires activent des récepteurs des fibres nerveuses qui une fois sensibilisées vont pouvoir relâcher des neuropeptides comme la substance P et le CGRP et entraîner une augmentation du flux sanguin pulpaire FSP. Une étude a montré que l'administration exogène de ces derniers neuropeptides induit une vasodilatation de la pulpe camérale. (75)

L'augmentation locale de bradykinine et de prostaglandine dans les pulpites aurait également un rôle dans la régulation vasculaire, et notamment dans l'augmentation et la libération de CGRP.(76)

Des études ont montré que la « self strangulation » provoqué par l'œdème vasculaire dans une capsule quasiment close comme la chambre pulpaire ne se produit que rarement, et que finalement la vasodilatation responsable de l'augmentation de la pression tissulaire est un phénomène local restreint au site de la lésion.(77–79) La propagation progressive de l'inflammation et de la nécrose est circonférentielle au site de la lésion initiale.(77) La régulation de la pression serait assurée par l'absorption de fluide par le réseau lymphatique et les capillaires des tissus non enflammés à proximité.(77) De plus Rodd et Boissonade n'ont pas observé de différences de vascularisation entre des pulpes de dents cariées symptomatiques et asymptomatiques.(78) Ils suggèrent ainsi que l'augmentation de la pression liée au réseau vasculaire n'est pas forcément corrélée à la douleur dentaire.

### ***Aperçu de la dimension nerveuse***

La douleur dentaire est ressentie lors de l'exposition de la dent à divers stimuli externes. Trois théories sont largement répandues et coexistent pour comprendre la sensibilité dentinaire :

- Théorie de l'innervation dentinaire, dans laquelle il a été suggéré que les fibres nerveuses qui se projettent dans les tubules dentinaires répondent directement aux stimuli externes.(80)
- Théorie de la transduction odontoblastique, dans laquelle les odontoblastes eux-mêmes ont été suggérés comme transducteurs de douleur.(81)
- Théorie hydrodynamique du fluide dentinaire, proposée par Brännström, selon laquelle les stimuli externes provoquent le mouvement du liquide dentinaire qui excite finalement les fibres nerveuses de la pulpe et initie douleur.(82)

Shibukawa et *al.* ont proposé en 2015 la « Théorie hydrodynamique des récepteurs des odontoblastes », dans laquelle ils postulent que le mouvement du liquide dentinaire stimule mécaniquement les récepteurs sur les odontoblastes, induisant une activation intracellulaire et dont la libération de neurotransmetteurs par les odontoblastes stimulés comme l'ATP ou le glutamate permet la transmission des signaux sensitifs aux neurones dentinaires afférents DPA, ces neurotransmetteurs participent ainsi à la communication odontoblaste-odontoblaste et neurone-odontoblaste..(81) (84)

Au cours des dernières décennies, des canaux TRP pour transient receptor potential observés sur des odontoblastes et des DPA ont été nouvellement impliqués dans la transduction de stimuli externes en signaux de douleur dans la dent. (81)(80)

Les TRP, protéines membranaires, fonctionnent principalement comme des canaux ioniques non sélectifs. Ils sont activés par des stimuli exo ou endogènes de nature différente.(85)

Pour reprendre le cas particulier de l'inflammation pulpaire ; la réponse immunitaire enclenchée entraîne l'augmentation locale de neuropeptides (SP, CGRP..). La perméabilité vasculaire résultante permet l'extravasation de plasma et l'arrivée de leucocytes dans la pulpe. Divers médiateurs inflammatoires comme l'histamine, la bradykinine et la prostaglandine sont libérés par ces cellules immunitaires. Ces médiateurs sensibilisent les neurones périphériques dentaires et diminuent le seuil d'excitabilité des récepteurs à la douleur entraînant alors une hyperalgésie. (86)

Dans un article sur le rôle des TRP dans les douleurs dentaires (55), Hossain et ses collègues expliquent que les médiateurs inflammatoires pourraient également induire des modifications post-traductionnelles des canaux TRP, augmenter le trafic de ces canaux vers les terminaisons nerveuses et augmenter leur sensibilité aux stimuli. Ils suggèrent également que les TRP augmentent quantitativement au niveau des DPA et des odontoblastes et jouent un rôle dans l'hyperexcitabilité nerveuse en cas de pulpite.(55) L'observation microscopique d'une expansion ou arborisation du réseau nerveux au niveau du site pulpaire enflammé et donc d'une augmentation des fibres nerveuses et des canaux TRP, contribuerait aussi à cette hypersensibilité dentaire.(53)

De plus, dans la pulpite induite par des bactéries cariogènes, l'augmentation locale de lipopolysaccharide LPS provoque une surexpression de canaux TRP (87), qui d'ailleurs pourrait être directement activés par la LPS. (55)

TRPV1 fait partie d'une sous-famille des TRP, son activation induit la libération de neuropeptides (SP, CGRP), et pourrait alors aussi jouer un rôle dans l'inflammation

tissulaire par le biais d'une réaction vasculaire.(88) Il y a un lien étroit entre la dimension vasculaire et nerveuse dans la physiopathologie pulpaire.

La surexpression de TRPV1 a également été observée par le travail de Rodd et *al.* dans la pulpe de molaires MIH. Elle témoigne de l'inflammation pulpaire sous-jacente des molaires hypominéralisées et aide à expliquer l'hypersensibilité de certains patients atteints de cette pathologie.(54)

## 2.2 Intérêt des AINS dans l'anesthésie des pulpites

Les échecs anesthésiques sont une réalité clinique, les anesthésies locales semblent généralement moins efficaces quand elles sont réalisées dans un contexte inflammatoire.(89) Chez les enfants une étude a révélé que les patients avec des dents symptomatiques avant un traitement étaient plus à risque d'éprouver une douleur malgré l'anesthésie.(90) L'observation par Rodd et *al.* d'une inflammation pulpaire chez des molaires MIH symptomatiques pourrait également expliquer le contrôle inefficace de la douleur lors du traitement. (52)

Au fil des années plusieurs hypothèses ont été proposées pour comprendre ces échecs anesthésiques. Les causes anatomiques avec la présence d'une innervation accessoire et/ou croisée,(91) ou encore les causes psycho-comportementales liées à l'anxiété du patient et aux expériences douloureuses antérieures,(89) mais les conditions physiopathologiques de la pulpe sembleraient être le facteur prédominant des échecs anesthésiques.(69)

L'inflammation est à l'origine d'une acidification du pH tissulaire, cette diminution localisée du pH empêchent la pénétration des molécules anesthésiques qui restent piégées sous forme acide et sont incapables de traverser les membranes cellulaires.(89) Pourtant cette explication ne pourrait pas résoudre le problème d'échec lors d'injections à l'épine de Spix pour l'anesthésie du nerf alvéolaire inférieur rencontré dans les cas de pulpite irréversible.(92)

La vasodilatation induit par les médiateurs inflammatoires pourrait réduire la concentration de l'anesthésie locale en augmentant le flux sanguin et donc le taux d'absorption (93) mais les études n'ont pas montré une augmentation de l'efficacité de l'anesthésie lors de concentration plus élevée en vasoconstricteurs. (94)

Le système nerveux central est également altéré par les mécanismes inflammatoires. La sensibilisation des fibres nerveuses pulpaire entraîne un barrage des impulsions envoyées au cerveau et produit alors une sensibilisation centrale.(89) Cette sensibilisation centrale est considérée comme un mécanisme majeur de l'hyperalgésie. (69) Cette augmentation de l'amplitude de la perception de la douleur serait également responsable d'échec anesthésique.(89)

L'effet de l'inflammation sur l'innervation périphérique :

Lors d'une inflammation, les médiateurs vont activer les récepteurs nociceptifs et modifier le seuil de ces neurones normalement au repos. La sensibilisation des nocicepteurs peut être la cause d'une augmentation de la résistance des nerfs aux anesthésiques. (95)

En parallèle, les médiateurs inflammatoires, incluant certains facteurs de croissance sont responsables d'une arborisation des fibres nerveuses terminales, cette croissance neuronale est responsable d'une augmentation du nombre de nocicepteurs et d'une activation plus rapide des fibres nerveuses de la douleur.(53)

Les canaux sodiques voltage dépendant sont la cible des agents anesthésiques, on les trouve sur des cellules excitables comme les neurones ou les cellules cardiaques.(89) L'étude des mécanismes d'action des anesthésies locales a permis de découvrir plusieurs types de canaux sodiques.

Des chercheurs ont trouvé que certains de ces canaux, nommés les TTX résistant, localisés sur les fibres nerveuses nociceptives sont apparus moins sensibles aux agents anesthésiques.(96)

De plus les chercheurs ont relevé que l'augmentation de médiateurs inflammatoires comme la prostaglandine E2 doublait l'activité des canaux TTX résistant. Cette observation suggère que l'inflammation peut également altérer la composition, la distribution et l'activité des canaux sodiques exprimés sur les nocicepteurs. (96)

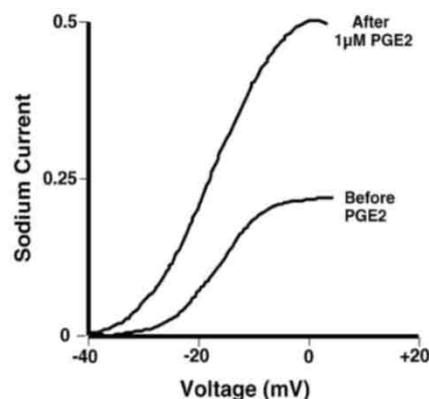


Fig. Effet de l'exposition de la prostaglandine E2 sur le seuil d'activation des canaux sodiques TTX résistant.

Le taux élevé de prostaglandines comme la PGE2 dans les pulpites jouerait donc un rôle dans la diminution de la réponse nerveuse aux solutions anesthésiques et constituerait un facteur important des échecs anesthésiques.(97)

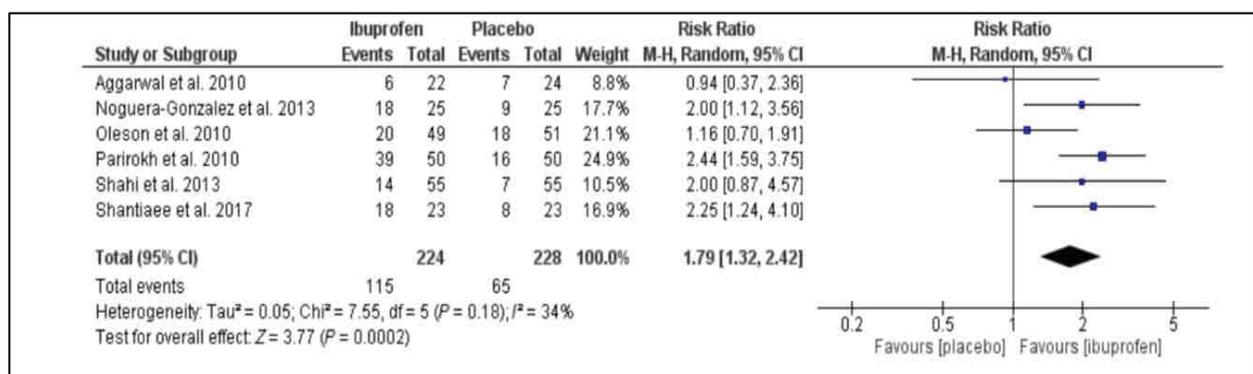
→ L'utilisation hypothétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS permettrait de réduire le niveau d'inflammation pulpaire. L'action inhibitrice sur la cyclooxygénase diminuerait la synthèse de prostaglandine.(98) L'objectif étant de diminuer la sensibilisation des nocicepteurs pour atténuer la résistance à l'anesthésie locale et diminuer également l'activité des canaux TTX résistant.(89)

Plusieurs études ont proposé la prise d'AINS 1 h avant l'administration d'anesthésique pour augmenter le succès du bloc du nerf alvéolaire inférieur chez les patients présentant une pulpite irréversible.(99–105) Mais les résultats sont contradictoires en raison de la disparité de méthodologie.(106)

Geus et al. se sont alors concentrés sur l'effet de l'ibuprofène et ont réalisé une méta analyse de la littérature en 2018 pour déterminer l'efficacité d'une prémédication à l'ibuprofène par rapport à un placebo en cas de pulpite irréversible.(107)

L'administration de l'ibuprofène est réalisée 1h avant les soins, la concentration varie de 200 à 800mg selon les études.

L'analyse des preuves est faite avec une technique recensée par Cochrane : GRADE qui est une approche systématique d'évaluation des preuves et au final seulement six études ont été retenues pour la méta-analyse.



**Fig 8.** Forest plot représentant le résultat du taux de succès de la prémédication à l'ibuprofène pour l'anesthésie du nerf alvéolaire inférieur *dans l'étude de Geus et al.* (RR = 1.79; 95% intervalle de confiance 1.32–2.42; P = 0.0002) (107)

Les résultats ont conclu que l'ibuprofène était bénéfique pour le succès de l'anesthésie du nerf alvéolaire inférieur car il réduit le risque de douleur après injection et lorsque la douleur persiste son intensité durant le soin est réduite .(107)

Toutefois il y a des limites inhérentes à cette étude :

- Une proportion d'articles insuffisante
- Différentes techniques pour évaluer l'efficacité de l'ibuprofène sur l'anesthésie (test de sensibilité pulpaire avec du froid ou électrique, ouverture de la chambre ou encore instrumentation), ce qui correspond à une trop grande hétérogénéité des protocoles, compliquant les interprétations.
- Problème de subjectivité dans l'évaluation de l'intensité de la douleur, même si la plupart des études ont utilisé la même échelle d'évaluation (Heft-Parker), la douleur est multifactorielle et influencée par l'environnement et le vécu de chacun.
- L'anesthésie du nerf alvéolaire inférieur est une technique opérateur dépendant.

### 2.3 Mécanismes d'action des AINS

L'inflammation induit la libération de l'acide arachidonique par les membranes cellulaires, celui-ci sera métabolisé par la voie des cyclooxygénases (COXs), induisant notamment la production des prostaglandines ou des cytokines inflammatoires. Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) induit une acétylation des enzymes cyclooxygénases et donc une inhibition de l'inflammation (Fig 5). (98)

En 1991 l'identification de 2 iso-enzymes de la COX permet une meilleure compréhension du mécanisme d'action des AINS (108):

- COX-1 est impliquée dans les mécanismes d'homéostasie, elle répond aux stimuli physiologiques et permet la synthèse de prostanoïdes (prostaglandine, prostacyclines et thromboxanes) qui ont un rôle dans la protection des organes.
- COX-2 est exprimée de façon constitutionnelle dans certains organes (reins, cerveau) mais est essentiellement inductible sous l'influence de stimuli inflammatoires (cytokine pro-inflammatoire, facteurs de croissance). Son expression conduit à la biosynthèse de prostaglandines responsables de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre.

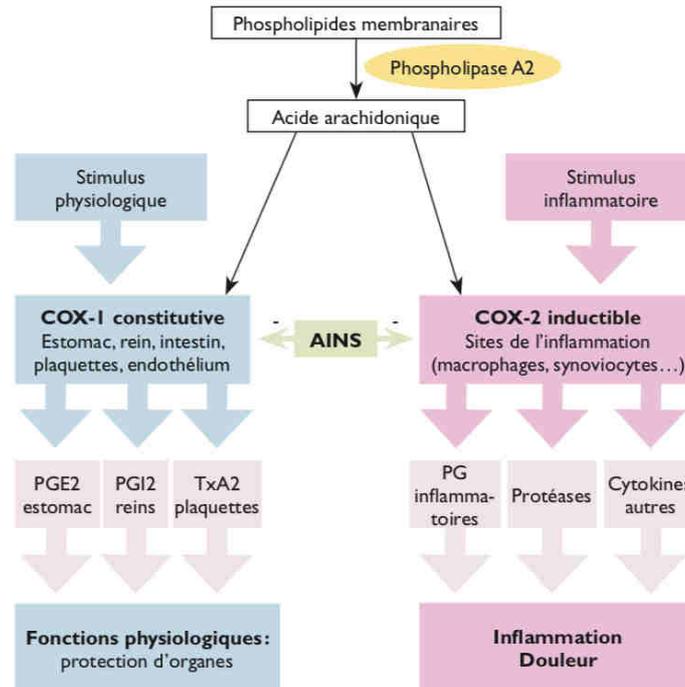
Les inhibiteurs dit « non sélectifs » ciblent traditionnellement les COX-1 et 2, exemple l'ibuprofène mais plus récemment et suite à l'isolement des iso-enzymes, les scientifiques ont créé des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 dans le but de limiter les effets indésirables. (109)

In vivo les études ont montré que les inhibiteurs sélectifs de COX-2, nommés coxib, étaient avant tout des molécules n'inhibant pas l'activité de COX-1.(110)

Le rofécoxib (VIOXX®) était un des AINS le plus sélectif de la COX-2, il a été retiré du marché pour sa grande toxicité cardiovasculaire, probablement liée au déséquilibre d'inhibition des COXs ce qui entraîne un excès de thromboxane plaquettaire pro-agrégante.(111)

Bhala et al. concluent que des posologies élevées d'ibuprofène (2400 mg/j) étaient probablement associées à une toxicité cardiovasculaire similaire aux coxibs.(112)

→ Le mécanisme d'action des AINS tient compte de leur sélectivité pour COX et de leur posologie.



**Fig 9.** Mécanismes d'action et effets des AINS. ( D'après Brandstätter H et al.) (113)

Il existe une grande variété d'AINS qui peuvent être classés en 4 groupes en fonction de leur sélectivité pour les COX. Les molécules de structure chimique proche présentent un risque plus élevé de réaction croisée.

Une étude menée en 2005 par Holt et *al.* a permis d'identifier et de quantifier le niveau d'expression des gènes *COX-1* et *COX-2* dans les pulpes des molaires enflammées de rats après l'administration de trois AINS: Celebrex, Vioxx et Advil. Une technique de PCR a été utilisée pour quantifier l'ARNm de *COX-1* et *COX-2*.(114)

L'analyse statistique a montré :

- Une surexpression de *COX-2* dans les tissus inflammatoires par rapport aux pulpes saines.
- Vioxx et Advil ont considérablement réduit les niveaux d'expression de *COX-2* par rapport aux pulpes inflammatoires ( $p < 0,05$ ).

⇒ Considérant *COX-2* comme un marqueur d'inflammation, ces résultats montrent l'action des AINS dans le contexte des pulpites par l'inhibition de ce dernier. L'ibuprofène a donc un effet anti inflammatoire sur la pulpe. Cependant les inhibiteurs sélectifs tels que Vioxx n'ont pas été plus efficaces, suggérant

que la réaction inflammatoire est plus complexe et fait appel à plus de médiateurs que la production seule de COX-2.(114)

### Les effets secondaires

Les effets indésirables induits par les AINS sont multiples et peuvent toucher le rein, la peau, l'appareil respiratoire et le foie, mais sont surtout associés aux atteintes de la muqueuse digestive, responsables de la majorité des décès.(109)

On peut également observer des réactions d'hypersensibilités imprévisibles et comparables à celles liées aux bêta-lactamines(113) : avec des formes d'urticaire et d'angioœdème, pouvant aller jusqu'au bronchospasme ou au choc anaphylactique. Les réactions croisées entre plusieurs AINS surexposent le patient à des réactions d'hypersensibilité. Le paracétamol a été décrit comme un inhibiteur faible de la COX-1 et plus sélectif de la COX-2, il peut donc entraîner une réaction croisée avec des AINS et sa prescription doit être vigilante chez des patients asthmatiques.(115)

L'incidence des réactions d'hypersensibilité aux AINS varie de 0,6% à 2,5% dans la population générale à 10-20% chez les sujets asthmatiques.(116)

Certaines molécules de cette classe sont considérées, à tort, comme « anodines » alors que leur utilisation et leur prescription par des professionnels de santé doivent être raisonnées.(109)

### Données sur la prescription pédiatrique de l'ibuprofène

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) recommandé en première intention pour soulager la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses chez l'enfant de plus de 3 mois. Il est commercialisé sous la forme de sirop ou de comprimé et sa posologie est de 10mg/kg toutes les 8 heures, sans dépasser 30 mg par kilogramme et par jour.(117)

L'ibuprofène et en incluant l'aspirine, sont les seuls AINS qui peuvent être obtenus sans ordonnance pour les enfants. Les autres AINS utilisables chez l'enfant sont le kétoprofène, le naproxène, le diclofénac, l'acide niflumique et l'acide tiaprofénique.(117)

Les AINS sont contre-indiqués en cas(118) :

- Insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque grave
- Antécédent d'allergie ou d'asthme provoqué par la prise d'AINS, y compris l'aspirine
- Antécédent d'hémorragie digestive au cours d'un précédent traitement par AINS
- Hémorragie ou ulcère gastroduodéal en cours
- Lupus érythémateux disséminé

Selon une enquête de l'ANSM, l'utilisation d'ibuprofène a été corrélée à des infections invasives de la peau et des tissus mous à Streptocoque Pyogenes et à des pneumonies aiguës communautaires chez l'enfant et l'adulte. Au travers de ces observations, la prise d'ibuprofène doit être contre-indiquer dans les circonstances à risque comme de lésions cutanées inflammatoires ou des manifestations respiratoires. La prescription doit être vigilante surtout lors de pathologies infantiles telles que la varicelle, la rougeole, la bronchiolite ou encore des infections pulmonaires ou cutanées sévères. (119)

L'absorption orale de l'ibuprofène est rapide et dépend de la formulation utilisée : le pic plasmatique est atteint en 30 à 45 minutes avec la suspension et en 1 heure avec un comprimé.(120)

La demi-vie plasmatique de l'ibuprofène est courte (environ 2 heures). Il est principalement métabolisé à 90% en métabolites inactifs au niveau hépatique par oxydation et glucuronidation, il est ensuite excrété en 24 heures par voie rénale.(120)

### 3. Réalisation du protocole d'étude clinique : Évaluation du succès anesthésique lors de la prise en charge de molaires MIH après prémédication à l'ibuprofène

#### 3.1 Tableau présentant le protocole d'étude

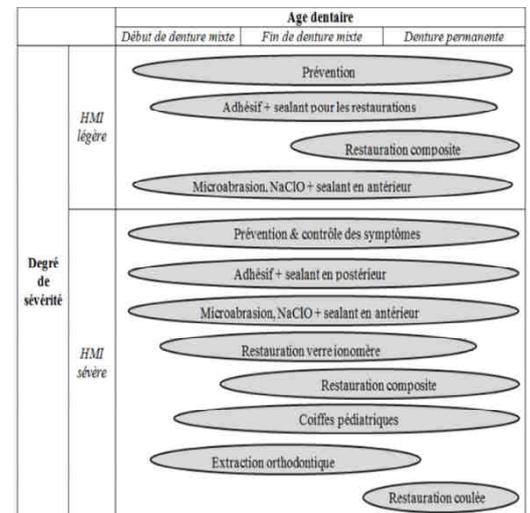
<b>Titre complet de la recherche :</b>	Évaluation du succès anesthésique lors de la prise en charge de molaires MIH après prémédication à l'ibuprofène
<b>Promoteur</b>	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
<b>Contacts</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pr François Clauss, PHU-PH, service d'odontologie pédiatrique du CHRU de Strasbourg. <a href="mailto:francois.clauss@chru-strasbourg.fr">francois.clauss@chru-strasbourg.fr</a></li> <li>• Claire Koenig, 0648373126, <a href="mailto:clairekoenig.3@gmail.com">clairekoenig.3@gmail.com</a></li> </ul>
<b>Justification de la pertinence de la recherche :</b>	<p>Au fil des années l'hypominéralisation des molaires et incisives (MIH) s'est imposée comme une anomalie amélaire dont la prévalence ne cesse d'évoluer, une récente étude épidémiologique estime la prévalence mondiale approximativement à 14%.<sup>(1)</sup> Les connaissances actuelles sur cette pathologie permettent aux chirurgiens-dentistes de l'appréhender au mieux dans leur pratique courante, sur les plans diagnostique et thérapeutique. Toutefois la prise en charge préventive est faible et la proportion de patients nécessitant des soins reste élevée ; selon une étude menée sur plus de 300 chirurgiens-dentistes français près de 48% ne savent pas reconnaître une molaire atteinte de MIH.<sup>(2)</sup> Ce défaut de connaissance entraîne un manque de prise en charge qui peut être dramatique pour un émail hypominéralisé.</p> <p>D'un point de vue histologique, l'émail d'une dent MIH montre des propriétés mécaniques inférieures à celle de l'émail sain<sup>(3)</sup> car l'organisation ultra-structurale des cristaux en son sein est plus lâche avec des espaces vides larges et facilement reconnaissables au microscope.<sup>(4)</sup></p>

Cliniquement, ces dents représentent un challenge pour les praticiens : difficulté à réaliser une anesthésie locale, échec des restaurations, diminution des forces de collage, rupture amélaire et anxiété.(5)

La pénétration des bactéries dans la dentine au travers de l'émail poreux entraînerait une inflammation pulpaire chronique, la dent devient alors hypersensible.(6) L'hypersensibilité liée à l'hypominéralisation amène deux problématiques : elle perturbe l'hygiène de vie de l'enfant, dans ses habitudes alimentaires ou dans la qualité de son brossage, au fur à mesure l'accumulation de la plaque dentaire sera responsable de futures lésions carieuses compliquant le MIH (7) et par ailleurs la pulpe inflammatoire devient réfractaire aux anesthésies locales(8).

Le diagnostic précoce permet au praticien d'éviter l'ensemble de ces complications. Diagnostiquer, classer la sévérité permet d'adapter au mieux la thérapeutique.(9,10) Une prise en charge préventive et individuelle donne les meilleurs résultats sur le long terme.(11)

Index	Définition
Index 0	Aucune atteinte de MIH
Index 1	MIH sans hypersensibilité et sans défaut
Index 2	MIH sans hypersensibilité et avec défaut
2a	Étendue de la lésion <1/3 de la couronne dentaire
2b	< 2/3
2c	> 2/3 ou présence d'une restauration atypique
Index 3	MIH avec hypersensibilité et sans défaut
Index 4	MIH avec hypersensibilité et avec défaut
4a	Étendue de la lésion <1/3 de la couronne dentaire
4b	< 2/3
4c	> 2/3 ou présence d'une restauration atypique



**Fig 1.** Représentation de la classification MIH TNI (tableau de gauche) associée au guide clinique élaboré par EAPD (tableau de droite) pour le traitement des Molaires MIH selon le degré de sévérité.(9,10)

Dans la situation où la molaire MIH n'a pas pu être prise en charge assez précocement et qu'un soin est indiqué sous anesthésie, la littérature scientifique montre l'efficacité de l'anesthésie ostéo-centrale, qui s'avère performante chez l'enfant.(12) Dixit et Joshi ont comparé l'anesthésie ostéo-

centrale à l'anesthésie locale dans le soin des molaires MIH, seuls 7,4% des patients ont nécessité une nouvelle anesthésie par rapport à 44,4% des patients du groupe avec infiltration locale.(13)

L'anesthésie ostéocentrale nécessite cependant du matériel particulier et une formation pour une prise en main en toute sécurité. (14) Les radiographies rétro alvéolaires sont recommandées pour valider la quantité suffisante d'os autour de la dent à traiter et écarter tout risque d'obstacle anatomique ou physiologique avant l'injection.(15)

L'infiltration de l'anesthésie à travers l'os dense de la mandibule et l'inflammation pulpaire sont deux points qui compliquent le succès de l'anesthésie des molaires MIH mandibulaires.(16) L'anesthésie locorégionale à l'épine de Spix qui est recommandée lors de soins sur des molaires mandibulaires, présente un taux d'échec plus important chez l'enfant.(14) Un test d'aspiration positive est retrouvé dans 36 % car l'épine de Spix est plus difficile à repérer, elle est située d'autant plus bas et en arrière que l'enfant est jeune, avec en outre de possibles variabilités anatomiques.(14)

Les injections intra ligamentaires qui peuvent compléter l'anesthésie du nerf alvéolaire inférieur sont douloureuses car réalisées sous pression et à risque de léser le germe de la dent permanente sous-jacent,(17) leur pratique reste recommandée chez l'enfant mais avec une assistance électronique pour contrôler la pression.(18)

D'autres techniques de complément aux anesthésies locales ont été proposées pour améliorer la prise en charge des molaires MIH :

Un traitement préopératoire facile suggère l'utilisation d'un dentifrice désensibilisant avant le jour du traitement. L'étude a évalué une diminution de l'hypersensibilité des dents MIH chez des enfants avant et après 120 jours d'utilisation d'une mousse à base de phosphopeptide de caséine et du phosphate de calcium CPP-ACP(19). Le CPP-ACP est connu pour ses propriétés désensibilisantes, reminéralisantes et protectrices, il permet une minéralisation des couches superficielles de l'émail.(20) Le délai d'action est l'inconvénient majeur de cette technique, par contre utilisée en

prévention elle permet de supprimer l'hypersensibilité et de diminuer le risque carieux.

Discepolo propose un traitement en deux étapes à l'aide d'une restauration provisoire sédative.(8) Ces restaurations provisoires doivent être prises en compte lorsque le confort du patient pendant le traitement n'est pas obtenu. Une obturation sédative à base de verre ionomère est mise en place pour calmer l'hypersensibilité, après une à deux semaines la dent serait plus facilement anesthésiée, le traitement pourra être terminé et une restauration définitive est mis en place.(19)

L'anxiété peut être un des facteurs d'échec de l'anesthésie.(22) Le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) présente des avantages, en termes d'anxiolyse et d'analgésie de surface, surtout chez des patients atteints de MIH pour qui la prévalence de l'anxiété est importante (23). De plus les dents permanentes des enfants ont une chambre pulpaire plus large avec un apport de vaisseaux sanguins et de nerfs plus important,(24) cette caractéristique permettrait aux jeunes pulpes d'être plus réactives au N<sub>2</sub>O. En dehors de ses propriétés anxiolytiques, le N<sub>2</sub>O a également un effet analgésique, AAPD le recommande d'ailleurs pour les patients chez qui une anesthésie locale profonde ne peut pas être obtenue.(25) D'après les recommandations de Fayle la sédation par inhalation de protoxyde d'azote et d'oxygène appelée aussi MEOPA peut être un complément utile à l'anesthésie locale des molaires MIH, en particulier là où une anesthésie locale adéquate s'avère difficile à réaliser.(5)

La prémédication avec de l'ibuprofène a également été évoquée par Discepolo dans son article sur les compléments aux anesthésies dans la prise en charge de l'hypominéralisation des molaires et incisives mais aucune étude n'a encore été réalisée pour évaluer cette hypothèse.(8)

L'ibuprofène est une des molécules la plus utilisées pour réduire la douleur et l'inflammation chez les enfants,(26) c'est un anti-inflammatoire non stéroïdien avec peu d'effets indésirables toutefois son utilisation doit respecter les posologies et la durée du traitement préconisés par le médecin ou le pharmacien.

Les échecs aux anesthésies locales représentent une réalité clinique mais leur explication n'a pas encore été clairement définie, ils sont vraisemblablement multifactoriels, le contexte inflammatoire pouvant expliquer en partie ce phénomène :

L'anesthésie locale agit sur les canaux sodiques des nocicepteurs mais lors d'une inflammation, des médiateurs interagissent avec ces nocicepteurs pour les amplifier(22), on observe aussi une croissance des fibres nerveuses terminales dans la chambre pulpaire(27) et une altération de la composition, distribution et de l'activité des canaux sodiques exprimés sur les nocicepteurs.(28) La prostaglandine E2 est un médiateur inflammatoire responsable de l'augmentation des canaux sodiques TTX résistant,(29) cette classe de canaux sodique résistant à la tétrodoxine ont la particularité d'être insensibles à la lidocaïne.(30)

En parallèle les canaux TRP dont TRPV1 témoin de l'inflammation des molaires MIH(31), subissent une modification post traductionnelle avec augmentation du flux vers les fibres nerveuses pulpaires mais aussi augmentation de leur nombre entraînant ainsi une hypersensibilité aux stimuli.(32) Cette hyperexcitabilité nerveuse peut être la cause d'une anesthésie difficile.(33)

L'utilisation hypothétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS permettrait de réduire le niveau d'inflammation pulpaire. L'ibuprofène en inhibant la cyclooxygénase diminue la synthèse de prostaglandine.(34) L'objectif étant de diminuer l'hypersensibilisation des nocicepteurs pour atténuer la résistance à l'anesthésie locale et diminuer également l'activité des canaux TTX résistant.(22)

Plusieurs études ont cherché à évaluer l'efficacité d'une prémédication avec des AINS pour améliorer le traitement des molaires mandibulaires en pulpite irréversible, les plus réfractaires aux anesthésies locales. Geus et *al.* ont réalisé une méta-analyse de la littérature scientifique sur ce sujet ; ils ont analysé les résultats de plusieurs études sur l'administration de l'ibuprofène 1 heure avant le soin et ils concluent que l'ibuprofène est bénéfique au succès de l'anesthésie du nerf alvéolaire inférieur car il réduit le risque de

douleur après l'injection et le cas échéant l'intensité de la douleur est réduite.(35)

Les études sur la prémédication avec des AINS en odontologie pédiatrique sont beaucoup plus rares, toutefois les méthodes décrites précédemment chez les adultes peuvent être également appliquées chez l'enfant. Une étude récente a voulu déterminer l'effet du MEOPA sur le succès de l'anesthésie pour des molaires permanentes en pulpite irréversible. Tous les enfants ont reçu 10mg/kg d'ibuprofène sous forme galénique de sirop pédiatrique après un repas et 1 heure avant le traitement. (36)

Actuellement, il n'y a aucune étude clinique sur l'utilisation d'ibuprofène en prémédication pour la prise en charge des enfants nécessitant des soins sur des molaires MIH. Par conséquent le but de cette étude préliminaire est de comparer les taux de réussite de l'anesthésie pulpaire entre l'utilisation de l'ibuprofène et un placebo chez des patients de moins de 15 ans avec des soins à réaliser sur les molaires inférieures atteintes de MIH et nécessitant une anesthésie.

En odontologie pédiatrique l'anesthésie est limitée par le poids et l'âge.(14) Différents choix de molécules anesthésiques sont proposés 2% lidocaïne, 4% articaïne et 3% mepivacaïne selon certaines études il n'y a pas d'efficacité supérieure de l'un ou l'autre agent utilisé.(37,38)

Les solutions injectables à usage dentaire utilisées au service d'odontologie pédiatrique du CHU sont les cartouches de 1,7ml de produit : SEPTANEST 40 mg/mL ADRENALINEE AU 1/200 000. Le nombre de cartouches correspondant à la dose maximale de 7 mg/kg peut être calculé comme suit : Poids du patient (kg) x dose maximale d'articaïne(mg/kg) /Quantité d'articaïne par cartouche (mg).(39)

Poids corporel du patient (kg)	Dose maximale de chlorhydrate d'articaïne (mg)	Dose d'adrénaline (mg)	Volume total (ml) et équivalent en nombre de cartouches (1,7 mL)
20	140	0,018	3,5 (2,1 cartouches)
30	210	0,026	5,3 (3,1 cartouches)
40	280	0,035	7,0 (4,1 cartouches)
55	385	0,048	9,6 (5,6 cartouches)

**Fig 2.** Tableau du nombre de cartouches d'anesthésie maximales autorisées pour la formule SEPTANEST 40 mg/mL ADRENALINEE AU 1/200 000 en fonction du poids de l'enfant.(38)

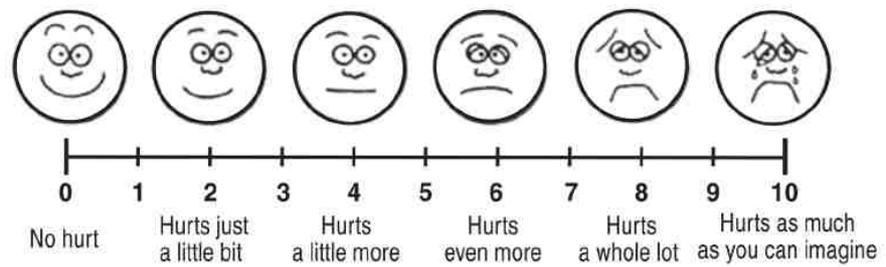
Les méthodes suggérées dans la littérature pour la confirmation clinique de l'anesthésie comprennent l'utilisation de Testeur de pulpe électrique (EPT) ou tests thermiques utilisant des stimuli au froid.(40)

Les dents permanentes immatures présentent un seuil de test plus élevé et nécessitent une stimulation plus importante pour déclencher une réponse.(41) En effet, les dents font leur éruption et deviennent fonctionnelles avant l'achèvement du développement neuronal au niveau pulpaire.(42) Dans ces conditions, les tests au froid se sont révélés plus fiables que l'EPT.(41) (40)

Pour estimer la douleur ressentie par le patient, l'opérateur utilise une échelle d'auto-évaluation visuelle analogique EVA. La capacité à reconnaître la douleur se développe à mesure qu'ils deviennent aptes à comprendre l'intensité des ressentis, et cette capacité se développe généralement avec l'âge et l'expérience. L'enfant est capable de s'autoévaluer à partir de 6 ans mais la mise en confiance est primordiale avant toute évaluation de la douleur.(43)

L'échelle de Wong Baker est une échelle analogique visuelle d'auto-évaluation adaptée à l'enfant représentée par 6 visages avec des scores de 0 à 10, 0 correspondant à une absence totale de douleur et 10 à la pire douleur qui puisse exister. C'est une des méthodes d'évaluation la plus utilisée dans les études cliniques et préférée par les enfants et le personnel médical. Elle peut être couplée à une échelle analogique numérique. Cela

facilite la transformation des données ordinales en données quantitatives.(44)



**Fig 3.** Échelle visuelle analogique de Wong Baker WBFPS.(43)

Pour les patients sous MEOPA, la sédation ne doit pas compromettre leur coopération pour l'évaluation de la douleur. Elle doit être minimale c'est-à-dire que le patient continue de répondre normalement aux commandes vocales et tactiles. (45)

Toutefois l'évaluation personnelle du praticien durant le soin sera également prise en compte grâce à l'échelle comportementale de Houpt. Les niveaux sont donnés à partir des items évalués suivants : Les pleurs, la coopération, l'appréhension, l'attention et l'évaluation de l'efficacité clinique de la séance. (45)

- |          |  |
|----------|--|
| Niveau 1 | Séance "blanche"- aucun traitement n'a pu être réalisé               |
| Niveau 2 | Un traitement partiel a pu être réalisé mais il a dû être interrompu |
| Niveau 3 | Traitement presque achevé mais interrompu à la fin du traitement     |
| Niveau 4 | Traitement achevé mais difficile                                     |
| Niveau 5 | Mouvements très limités, en général au moment de l'anesthésie        |
| Niveau 6 | Excellent - pas de pleurs ni de mouvements                           |

**Fig 4.** Échelle de Houpt.(45)

*In fine* les résultats de l'auto et hétéro évaluation de la douleur permettront de vérifier l'efficacité de l'anesthésie locale pour la réalisation du soin. Pour répondre à l'objectif principal de l'étude chaque séance sera alors classée en succès ou échec.

	<p>La posologie de l'ibuprofène est de 10 mg/kg, le conditionnement de l'ibuprofène pour les enfants est de 200mg par comprimé et il ne faut pas dépasser la dose maximale de 30mg/kg/j. Les recommandations pour la prise de ce médicament sont les suivantes(46) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 11 ans) : 1 comprimé, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures. Ne pas dépasser 3 comprimés par jour.</li> <li>- Enfant de plus de 30 kg (environ plus de 11 ans) : 1 ou 2 comprimés, à renouveler si nécessaire toutes les 6 heures. Ne pas dépasser 6 comprimés par jour.</li> </ul> <p>Selon une étude les enfants touchés par le MIH avaient suivi un traitement dentaire de leurs premières molaires environ dix fois plus que les enfants du groupe témoin sain, les traitements avaient souvent été entrepris sans anesthésie locale.(23) Il est important que le praticien ne sous-estime pas l'inconfort que les soins dans le cadre du MIH peuvent causer, à plus forte raison sans anesthésie locale adéquate. Réduire la douleur ou l'inconfort en anticipant les problèmes et notamment à l'aide de multiples techniques analgésiques profitera à la fois au patient et au praticien. De plus le coût de cette étude préliminaire est faible et les moyens entrepris facilement réalisables.</p>
<p><b>Bibliographie</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zhao D, Dong B, Yu D, Ren Q, Sun Y. <i>The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. International Journal of Paediatric Dentistry.</i> 2018;28(2):170-9.</li> <li>2. Craveia J, Rouas P, Carat T, Manton D, Boileau M, Garot E. <i>Knowledge and Management of First Permanent Molars with Enamel Hypomineralization among Dentists and Orthodontists. Journal of Clinical Pediatric Dentistry.</i> janv 2020;44(1):20-7.</li> <li>3. Mahoney EK, Rohanizadeh R, Ismail FSM, Kilpatrick NM, Swain MV. <i>Mechanical properties and microstructure of hypomineralised enamel of permanent teeth. Biomaterials.</i> 1 sept 2004;25(20):5091-100.</li> <li>4. Xie Z-H, Mahoney EK, Kilpatrick NM, Swain MV, Hoffman M. <i>On the structure–property relationship of sound and hypomineralized enamel. Acta Biomaterialia.</i> 1 nov 2007;3(6):865-72.</li> <li>5. Fayle SAF. <i>Molar incisor hypomineralisation: restorative management. European journal of paediatric dentistry : official journal of European Academy of Paediatric Dentistry.</i> 2003;4(3):121-6.</li> </ol>

6. *Rodd HD, Boissonade FM, Day PF. Pulpal status of hypomineralized permanent molars. Pediatr Dent. déc 2007;29(6):514-20.*
7. *Raposo F, de Carvalho Rodrigues AC, Lia ÉN, Leal SC. Prevalence of Hypersensitivity in Teeth Affected by Molar-Incisor Hypomineralization (MIH). Caries Res. 24 janv 2019;1-7.*
8. *Discepolo KE, Baker S. Adjuncts to traditional local anesthesia techniques in instance of hypomineralized teeth. N Y State Dent J. nov 2011;77(6):22-7.*
9. *Steffen R, Krämer N, Bekes K. The Würzburg MIH concept: the MIH treatment need index (MIH TNI): A new index to assess and plan treatment in patients with molar incisor hypomineralisation (MIH). Eur Arch Paediatr Dent. oct 2017;18(5):355-61.*
10. *Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. Eur Arch Paediatr Dent. avr 2010;11(2):75-81.*
11. *Fütterer J, Ebel M, Bekes K, Klode C, Hirsch C. Influence of customized therapy for molar incisor hypomineralization on children's oral hygiene and quality of life. Clin Exp Dent Res. 13 sept 2019;6(1):33-43.*
12. *Sixou J-L, Barbosa-Rogier ME. Efficacy of intraosseous injections of anesthetic in children and adolescents. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 1 août 2008;106(2):173-8.*
13. *Dixit UB, Joshi AV. Efficacy of Intraosseous Local Anesthesia for Restorative Procedures in Molar Incisor Hypomineralization-Affected Teeth in Children. Contemp Clin Dent. sept 2018;9(Suppl 2):S272-7.*
14. *Sixou J-L. L'anesthésie locale chez l'enfant. Le fil dentaire. sept 2009;(n°45):24.*
15. *Marie-Cousin A, Sixou J-L. Evolution de l'anesthésie dentaire chez l'enfant. Clin. juill 2008;(Vol 29):9.*
16. *Borowski M, Dehaynin E, Delfosse C, Trentesaux T, Laumaille M. Apport de l'anesthésie intraosseuse pour les patients atteints de MIH. LEFILDENTAIRE magazine dentaire. juin 2014;(94):34-8.*
17. *Ashkenazi M, Blumer S, Eli I. Effect of computerized delivery intraligamental injection in primary molars on their corresponding permanent tooth buds: Hypoplasia following C-CLAD-ILI. International Journal of Paediatric Dentistry. juill 2010;20(4):270-5.*
18. *American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on use of local anesthesia for pediatric dental patient. Reference Manual of Pediatric Dentistry. 2015;v 37(No 6).*
19. *Pasini M, Giuca MR, Scatena M, Gatto R, Caruso S. Molar incisor hypomineralization treatment with casein phosphopeptide and amorphous calcium phosphate in children. Minerva Stomatol. févr 2018;67(1):20-5.*

20. Shen P, Bagheri R, Walker GD, Yuan Y, Stanton DP, Reynolds C, et al. Effect of calcium phosphate addition to fluoride containing dental varnishes on enamel demineralization. *Aust Dent J.* 2016;61(3):357-65.
21. Hansen EK. Dentin hypersensitivity treated with a fluoride-containing varnish or a light-cured glass-ionomer liner. *Scand J Dent Res.* déc 1992;100(6):305-9.
22. Hargreaves KM, Keiser K. Local anesthetic failure in endodontics: Mechanisms and Management. *Endodontic Topics.* mars 2002;1(1):26-39.
23. Jälevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2002;12(1):24-32.
24. Bernick S, Nedelman C. Effect of aging on the human pulp. *Journal of Endodontics.* 1 mars 1975;1(3):88-94.
25. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on use of nitrous oxide for pediatric dental patients. *Pediatr Dent.* oct 2013;35(5):E174-178.
26. Dao K, Laubscher B, Buclin T. Paracétamol et ibuprofène en pédiatrie: 2016;27(2):5.
27. Byers MR, Taylor PE, Khayat BG, Kimberly CL. Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. *J Endod.* févr 1990;16(2):78-84.
28. Byers MR, Narhi MVO. Dental Injury Models: Experimental Tools for Understanding Neuroinflammatory Interactions and Polymodal Nociceptor Functions. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* 1 janv 1999;10(1):4-39.
29. Gold MS, Reichling DB, Shuster MJ, Levine JD. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  current in nociceptors. *PNAS.* 6 févr 1996;93(3):1108-12.
30. Roy ML, Narahashi T. Differential properties of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci.* juin 1992;12(6):2104-11.
31. Rodd HD, Morgan CR, Day PF, Boissonade FM. Pulpal expression of TRPV1 in molar incisor hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent.* déc 2007;8(4):184-8.
32. Hossain MZ, Bakri MM, Yahya F, Ando H, Unno S, Kitagawa J. The Role of Transient Receptor Potential (TRP) Channels in the Transduction of Dental Pain. *Int J Mol Sci.* 27 janv 2019;20(3).
33. Rood JP, Pateromichelakis S. Inflammation and peripheral nerve sensitisation. *Br J Oral Surg.* mars 1981;19(1):67-72.
34. Jouzeau J-Y, Daouphars M, Benani A, Netter P. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* avr 2004;28:7-17.
35. Geus JL de, Wambier LM, Boing TF, Loguercio AD, Reis A. Effect of ibuprofen on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: A meta-analysis. *Australian Endodontic Journal.* 2019;45(2):246-58.

	<p>36. Chompu-Inwai P, Simprasert S, Chuveera P, Nirunsittirat A, Sastraruji T, Srisuwan T. Effect of Nitrous Oxide on Pulpal Anesthesia: A Preliminary Study. <i>Anesth Prog.</i> 2018;65(3):156-61.</p> <p>37. Claffey E, Reader A, Nusstein J, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. <i>J Endod.</i> août 2004;30(8):568-71.</p> <p>38. Mikesell P, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. <i>J Endod.</i> avr 2005;31(4):265-70.</p> <p>39. Avis de la commission de transparence Xylonor 20mg/L Adrealinée au 1/80 000 [Internet]. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18112_XYLONOR_PIS_INS_Avis1_CT18112.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18112_XYLONOR_PIS_INS_Avis1_CT18112.pdf</a></p> <p>40. Fuss Z, Trowbridge H, Bender IB, Rickoff B, Sorin S. Assessment of reliability of electrical and thermal pulp testing agents. <i>Journal of Endodontics.</i> 1 janv 1986;12(7):301-5.</p> <p>41. Fulling HJ, Andreasen JO. Influence of maturation status and tooth type of permanent teeth upon electrometric and thermal pulp testing. <i>Scand J Dent Res.</i> sept 1976;84(5):286-90.</p> <p>42. Johnsen DC. Innervation of teeth: qualitative, quantitative, and developmental assessment. <i>J Dent Res.</i> avr 1985;64 Spec No:555-63.</p> <p>43. Brand K, Al-Rais A. Pain assessment in children. <i>Anaesthesia &amp; Intensive Care Medicine.</i> 1 juin 2019;20(6):314-7.</p> <p>44. Tomlinson D, Baeyer CL von, Stinson JN, Sung L. A Systematic Review of Faces Scales for the Self-report of Pain Intensity in Children. <i>Pediatrics.</i> 1 nov 2010;126(5):e1168-98.</p> <p>45. Cote CJ, Wilson S, American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. <i>PEDIATRICS.</i> 1 juill 2016;138(1):e20161212-e20161212.</p> <p>46. Ibuprofène Arrow 200 mg - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <a href="https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp683-IBUPROFENE-ARROW-200-mg.html">https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp683-IBUPROFENE-ARROW-200-mg.html</a></p>
<b>Objectif principal</b>	Comparer les taux de succès de l'anesthésie locale sur les molaires mandibulaires MIH entre une prémédication à l'ibuprofène et un placebo lors de séances de soins conservateurs.
<b>Objectifs secondaires</b>	1. Évaluer le bon déroulement du soin en relevant le niveau de douleur du patient après les tests au froid et durant tout le long du traitement pour ajuster au mieux les niveaux d'anesthésie.

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Comparer le succès de l'anesthésie en fonction du degré de sévérité de la MIH pour la molaire traitée.</li> <li>3. Comparer le succès de l'anesthésie en fonction de la nature de l'acte à réaliser.</li> </ol>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p>A la fin de chaque traitement, l'opérateur confirme le succès ou l'échec de l'anesthésie en fonction des évaluations de la douleur durant le traitement.</p> <p>Évaluations réalisées par l'EVA de Wong Baker et par l'échelle comportementale de Houpt.</p>
<b>Critères de jugements secondaires</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La douleur ressentie est évaluée par l'échelle visuelle analogique de Wong Baker, lorsque le score est inférieur ou égal à 4, le traitement peut continuer, l'anesthésie est considérée comme obtenue.</li> <li>2. Le degré de sévérité est apprécié par le classement MHI TNI ainsi chaque dent obtient un indice qui renseigne sur son état et sa sensibilité.</li> <li>3. L'acte est renseigné dans le bordereau de saisie.</li> </ol>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Il s'agit d'une étude clinique prospective monocentrique pilote randomisée et contrôlée en simple aveugle. Elle est menée à l'unité fonctionnelle d'odontologie pédiatrique du Pôle de Médecine et de Chirurgie Bucco-dentaires du CHRU de Strasbourg.</p> <p>Lors de leur première consultation les patients bénéficient de l'examen clinique habituel, quand le diagnostic de MIH est posé, la sévérité du tableau clinique est ensuite évaluée selon le MIH-TNI en tenant compte de la structure dentaire mais aussi de son hypersensibilité. L'indice de MIH TNI sert de base à l'élaboration du plan de traitement.</p> <p>Si le patient est admissible à l'étude alors une fiche récapitulative de l'essai clinique et du protocole de soin lui est expliqué et remis ainsi qu'aux parents / tuteurs responsables de l'enfant. Ensuite un délai de réflexion (délai entre la consultation et le rendez-vous de soin) de 7 jours au minimum est laissé à la famille.</p>

Les patients seront inclus à la réception du consentement éclairé signé par ses représentants légaux. Les opérateurs sont des praticiens travaillant dans l'unité fonctionnelle d'odontologie pédiatrique des HUS.

Le dossier du patient est alors créé à partir d'un fichier sur Microsoft Excel, hébergé sur le réseau du CHRU et sécurisé par un mot de passe. La fonction ALEA sur Excel permet la répartition aléatoire du sujet dans l'un des deux groupes suivants :

- Groupe I : prémédication à l'ibuprofène selon la posologie pédiatrique de rigueur
- Groupe P : groupe contrôle placebo

Il s'agit d'un essai en simple insu, seulement les opérateurs sont informés de la nature de la prémédication.

- La prémédication

La prise de l'ibuprofène est réalisée devant l'opérateur, elle fait suite à un repas (petit déjeuner ou repas du midi) et précède l'intervention d'une heure afin de respecter la pharmacocinétique de l'AINS.

L'enfant patiente en salle d'attente et reste sous la surveillance des parents et de l'équipe médicale. Lorsque le pic plasmatique de l'ibuprofène est atteint soit approximativement une heure après l'ingestion, le patient est installé sur le fauteuil.

Avant l'anesthésie, l'opérateur relève pour la première fois le niveau de douleur en utilisant l'échelle des visages de Wong-Baker WBFPS. Ce premier relevé permet de laisser le temps à l'opérateur de présenter clairement à l'enfant la signification des visages de l'échelle WBFPS et de déterminer si la dent est douloureuse ou non avant le soin.

- L'anesthésie

Pour commencer, chaque enfant reçoit la même dose de solution soit une anesthésie para apicale avec 1 carpule de 1,8ml de SEPTANEST 40 mg/mL ADRENALINEE AU 1/200 000 en vestibulaire de la dent à traiter et ½ carpule en lingual.

L'opérateur laisse quelques minutes pour que le produit se propage et commence à agir, temps disponible pour la mise en place de la digue si nécessaire. La première évaluation de l'anesthésie est alors réalisée avec un test au froid, à l'unité fonctionnelle d'odontologie pédiatrique il s'agit d'un spray réfrigérant à base de difluorodichlorométhane. Les patients sont alors questionnés sur leur niveau de douleur en indiquant le visage correspondant toujours sur l'échelle EVA de Wong Baker.

Si le score est inférieur ou égal à 4 alors le soin se poursuit sinon une nouvelle injection d'anesthésique est faite. Si au cours du soin, l'enfant nécessite le besoin d'interrompre l'opérateur pour une douleur alors le niveau de douleur sera de nouveau enregistré grâce à l'échelle EVA. L'opérateur continue les anesthésies sans dépasser la dose maximale précédemment calculée, lorsque la dose est atteinte et le soin n'est pas terminé, la séance est interrompue, c'est un échec de l'anesthésie.

- L'évaluation

A la fin de la séance, lorsque le soin est terminé ou non, l'opérateur relève dans le dossier le nombre total de cartouches d'anesthésique utilisées et le score de WBFPS pour chaque étape où une anesthésie supplémentaire a été requise. Il note également le niveau obtenu sur l'échelle de Houpt pour évaluer selon lui, le déroulement des soins. Cette dernière évaluation donnée par l'opérateur doit être de 5 ou 6 sinon la séance est considérée comme un échec. Le succès de l'anesthésie est donc considéré comme suit :

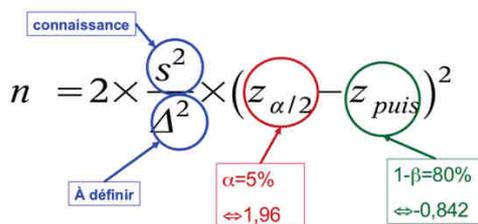
- **0 < WBFPS < 2 → Succès de l'anesthésie**

- **2 < WBFPS ≤ 4 → Succès (La douleur est réduite et le soin est possible)**

- **WBFPS > 5 ou traitement interrompu → Échec de l'anesthésie**

- **Si évaluation impossible ou niveau 1 de Houpt → l'enfant est exclu de l'étude**

<p><b>Description des populations étudiées</b></p>	<p>Les sujets inclus dans l'étude sont sélectionnés parmi la patientèle de l'unité fonctionnelle d'odontologie pédiatrique du CHRU de Strasbourg.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Des enfants des deux sexes âgés de 6 à 15 ans inclus.</li> <li><input type="checkbox"/> Soins à réaliser nécessitant une anesthésie, sur au moins une des molaires permanentes mandibulaires hypominéralisées.</li> <li><input type="checkbox"/> Dent symptomatique ou hypersensible.</li> <li><input type="checkbox"/> Enfant calme et coopérant. Toutefois une sédation consciente par inhalation de MEOPA peut être proposé au patient.</li> <li><input type="checkbox"/> Enfant parlant français, capable de comprendre l'objectif et la réalisation des soins.</li> <li><input type="checkbox"/> Enfant bénéficiant d'un régime de sécurité sociale</li> </ul> <p><u>Critère de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Consultation en urgence.</li> <li><input type="checkbox"/> Signes cliniques et radiologiques d'une infection péri apicale.</li> <li><input type="checkbox"/> Enfant présentant une allergie aux produits utilisés.</li> <li><input type="checkbox"/> Enfant présentant une des contre-indications à la prise d'ibuprofène.</li> <li><input type="checkbox"/> Altération de l'état de santé de l'enfant, état fébrile, traitement médicamenteux en cours comprenant un autre anti inflammatoire ou du paracétamol.</li> <li><input type="checkbox"/> Autre essai clinique en cours.</li> <li><input type="checkbox"/> Diagnostic de MIH non confirmé sur la plan clinique (discussion d'un diagnostic différentiel avec une forme d'amélogenèse imparfaite de phénotype hypoplasique ou hypomature)</li> </ul> <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Le praticien ne parvient pas à réaliser le soin, l'enfant refuse de coopérer.</li> <li><input type="checkbox"/> Évaluation du succès de l'anesthésie impossible</li> </ul>
--	---

<p><b>Estimation du nombre de sujet prévu</b></p>	<p>On compare les moyennes des deux groupes indépendants I et P en termes de scores de douleur pour savoir lequel des traitements entre l'ibuprofène ou le placebo sera le plus efficace.</p> <p>Il s'agit d'une étude pilote et il n'y a pas de références dans la littérature scientifique pour estimer les proportions des futurs groupes I et P. Toutefois les résultats des travaux de Dixit et <i>al.</i> sur l'efficacité de l'injection intra-osseuse IO par rapport à l'anesthésie par infiltration pour les soins des molaires MIH chez les enfants, basés sur un total de 60 dents permanentes MIH a permis de donner une estimation du nombre de sujet minimum.</p> <p>Pour calculer le nombre de sujets nécessaire <math>n</math> :</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p><b>Fig 5.</b> Formule de calcul du nombre sujet nécessaire dans une étude clinique. ( <i>D'après le site Biosta en collaboration avec Inserm et Univeristé de médecine Sorbonne</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le risque de 1<sup>ère</sup> espèce de 5%</li> <li>- une puissance statistique de 80%</li> <li>- s une variabilité connue d'après l'étude de Dixit et <i>al.</i> de 0,63</li> <li>- <math>\Delta</math> le bénéfice minimum cliniquement intéressant fixé à 60%</li> </ul> <p><math>n = 7, 65</math></p> <p>L'échantillon minimum nécessaire dans chaque groupe pour détecter une différence significative entre les deux groupes est de 8 enfants (soit 16 sujets pour toute l'étude).</p>
<p><b>Recueil des données</b></p>	<p>Les données sont collectées par l'opérateur au cours de la séance à l'aide d'un bordereau de saisie ( cf Annexe).</p>

	Le bordereau est enregistré avec le numéro d'anonymat du sujet, il est ensuite saisi dans un fichier informatique utilisable par le logiciel statistique.
<b>Analyses statistiques</b>	<p>Le test statistique de Student permet la comparaison des moyennes des deux groupes I et P de sujets indépendants sur le succès de l'anesthésie, défini par l'évaluation de la douleur à partir de l'échelle de Wong Baker.</p> <p>Les analyses sont réalisées grâce à un logiciel de traitement des données statistiques tel que SAS / STATA / Epidata ..</p>
<b>Mise en place d'un comité de surveillance ou justification de son absence</b>	Pas de comité de surveillance sollicité, l'étude est monocentrique et à petite échelle, elle est menée en simple insu ce qui permet à l'opérateur de veiller plus facilement au bon déroulement de l'essai et à la sécurité des sujets.
<b>Informations et du consentement patient</b>	<p>Lors de la première consultation, une note d'information ainsi qu'un formulaire de consentement éclairé sont remis à la famille du patient.</p> <p>Les documents signés et datés seront ensuite récoltés lors du prochain rendez-vous pour inclure l'enfant dans l'étude. ( cf Annexes )</p>
<b>Durée de l'étude</b>	<p>La participation du sujet s'arrête à la fin de la séance. Le recueil des données est réalisé durant le soin.</p> <p>Cas particulier si des complications liées à l'anesthésie ou à la prise de l'ibuprofène apparaissent dans les heures qui suivent la séance : l'enfant n'est plus suivi au service, il est demandé à la famille d'être vigilant à l'apparition des effets indésirables listés et de respecter la conduite à tenir renseignée dans la fiche d'information remise et signée par les parents/tuteurs de l'enfant.</p>
<b>Financement</b>	Le seul frais supplémentaire à ceux rencontrés habituellement dans les soins est la mise à disposition des comprimés d'ibuprofène ou de placebo.
<b>Bénéfices / risques</b>	<p>L'intérêt pour les chirurgiens-dentistes d'une prémédication bénéfique consiste en pour plusieurs points :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La réalisation de traitement indolore rassure autant l'enfant que le praticien.</li> </ul>

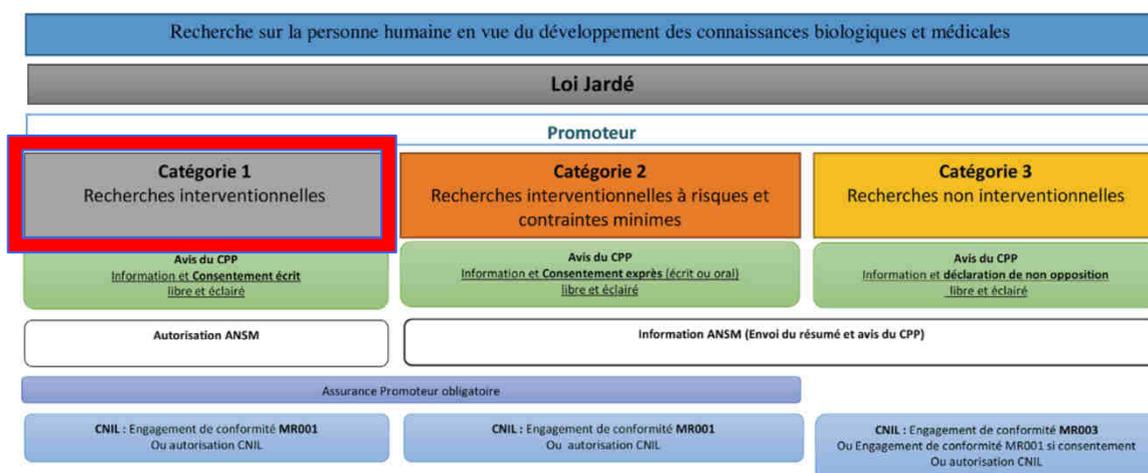
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Améliorer les connaissances sur cette affection récente qu'est le MIH.</li> <li>- Avoir une alternative thérapeutique supplémentaire pour faire face aux situations cliniques difficiles.</li> </ul> <p>Les risques doivent être pris en compte mais les effets indésirables de l'ibuprofène sont rares et leurs apparitions sont d'autant plus limités que les recommandations sur ce médicament sont respectées.</p>
--	---

### 3.2 Les modalités règlementaires et éthiques de la recherche clinique sur les personnes humaines (Loi Jardé et RIPH : Recherches impliquant la Personne Humaine)

La conduite à tenir pour effectuer un recherche est règlementée (121):

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, distingue 3 catégories de recherches. La recherche interventionnelle portant sur le médicament est systématiquement considérée comme des recherches de catégorie 1.

Elles correspondent à ce qui était défini antérieurement comme « recherches biomédicales ». Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) (article L. 1121-4 du CSP).



**Fig 13.** Démarches règlementaires en fonction du type de recherche impliquant la personne humaine. ( *D'après Michaud et al.*)(121)

▫ **Assurance :**

Le rôle du promoteur dans la mise en œuvre du projet : il contractera une assurance en responsabilité civile pour la mise en œuvre du protocole. Préalablement à la demande d'autorisation de l'ANSM et du CPP, le promoteur doit obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche dans la base de données européenne des essais cliniques de médicaments à usage humain, dénommée EudraCT, établie par l'Agence européenne des médicaments. Ce numéro, dénommé numéro EudraCT, est destiné à identifier chaque recherche conduite dans un ou plusieurs lieux de recherches situés sur le territoire de l'Union européenne.

▫ **Tirage au sort du Comité de Protection des Personnes CPP :**

Le CPP est l'organisme en charge de la protection des personnes, de l'évaluation de la pertinence de la recherche, du bénéfice-risque et de l'indemnisation des patients. La loi dispose que le CPP compétent pour examiner un projet de recherche, préalablement à sa mise en œuvre, est désigné aléatoirement (article L. 1123-6 du CSP). A compter du 2 juillet 2018, les échanges entre les promoteurs et les CPP sont désormais gérés par le système d'information des recherches impliquant la personne humaine (SI RIPH).

La demande au CPP doit comprendre un courrier et le formulaire de demande d'avis, le protocole de recherche, le document d'information destiné au patient, le cahier d'observation et de recueil des données, la liste des investigateurs, leur curriculum vitæ et la description de l'utilisation des données. L'avis est rendu dans les 45 jours.

Depuis la loi Jardé, les CPP sont les seules instances éthiques reconnues, néanmoins les revues médicales surtout anglo-saxonnes exigent souvent une autorisation favorable d'un comité éthique pour toute publication.

- **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM :**

L'ANSM délivre une autorisation de recherche des essais cliniques de catégorie 1 au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. Elle est également l'autorité compétente pour surveiller et inspecter les recherches de catégorie 1, il s'agit d'un pouvoir de police sanitaire.

- **Déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés CNIL :**

Les données médicales sont des données à caractère personnel et sont soumises au règlement général sur la protection des données (RGPD). La CNIL a mis en œuvre des méthodologies de référence MR pour le traitement de données à caractère personnel dans le cadre des recherches du domaine de la santé. La MR-001 est la méthodologie de référence pour les recherches de santé nécessitant un consentement éclairé (catégorie 1 et 2 voir Fig.).

Les moyens et finalités du traitement des données sont déterminés par un responsable chargé de la protection des données désigné en ligne sur le site internet du CNIL.

- **L'information au patient :**

Pour les recherches de catégorie 1 l'information doit être individuelle et le consentement libre, éclairé et recueilli par écrit. Il doit être daté et signé par l'investigateur et le patient en double exemplaire pour que ce dernier puisse participer à l'étude. Chacun conservera un exemplaire du document original signé. L'information doit contenir :

- l'identité et les coordonnées du responsable du traitement des données,
- la finalité et la base juridique du traitement de données,
- la nature des informations qui seront utilisées dans la recherche,
- les destinataires des données,
- les droits d'accès, de rectification, d'opposition, à l'effacement et à la limitation du traitement des données,
- le caractère facultatif de la participation,

- la durée de conservation des données à caractère personnel ou les critères utilisées pour déterminer cette durée.

### 3.3 Annexes des documents nécessaires à l'essai

Pour les mineurs, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale, mais l'information sur le déroulement de l'essai doit être adaptée à la compréhension du mineur.

- **Annexe 1 : Note d'information**

**Etude : Évaluation du succès anesthésique lors de la prise en charge de  
molaires MIH après prémédication à l'ibuprofène**

**Promoteur : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Nous proposons à votre enfant de participer à une étude qui a pour objectif d'évaluer l'apport d'une prémédication à l'ibuprofène pour l'anesthésie des molaires hypominéralisées atteintes de MIH (Hypominéralisation Molaire Incisive), qui correspond à une anomalie du développement de l'émail ayant différentes origines. Les patients inclus dans cette étude sont les enfants atteints de l'affection MIH et nécessitant un soin dentaire sous anesthésie locale.

Ces molaires ont un émail plus fragile et la thérapeutique doit être adaptée. Certaines molaires peuvent être hypersensibles et compliquer alors le succès de l'anesthésie. Il est nécessaire de continuer les recherches en odontologie pédiatrique pour améliorer la prise en charge indolore des jeunes patients.

L'objectif de cette étude est d'augmenter l'efficacité de l'anesthésie grâce à la prise d'ibuprofène, qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien, une heure avant l'intervention. Il n'y a aucune modification du plan de traitement ou des soins à réaliser chez l'enfant et un éventuel refus de faire participer votre enfant à cette étude n'aura aucune conséquence sur sa prise en charge.

Cependant deux impératifs à tenir :

- ✓ Prévoir une séance longue entre la prise du médicament et le déroulement du soin, approximativement 1h30 à 2h.
- ✓ La séance sera prévue après la prise d'un repas (recommandation liée à l'ibuprofène) soit en début de matinée ou en début d'après-midi.

L'étude est contrôlée c'est-à-dire que les patients sont divisés aléatoirement en deux groupes : un groupe recevra une dose d'ibuprofène en prémédication et l'autre groupe un comprimé sans principe actif, dit placebo. L'enfant ne sera pas informé de son groupe.

La prise d'ibuprofène est un acte médical, pour assurer la sécurité durant l'étude, des critères stricts d'inclusion et de non-inclusion seront respectés. Les effets indésirables possibles ont été listés à partir de la notice patient du médicament :

*-Nausées, vomissements, gastrite.*

*Rarement et le plus souvent liés à des prises répétées :*

*-Ulcère de l'estomac ou du duodénum, hémorragie du tube digestif (vomissements sanglants, selles noires, ou le plus souvent pertes de sang imperceptibles, responsables de l'apparition progressive d'une anémie) le plus souvent lors d'un traitement de longue durée ou à forte dose ;*

*-Réaction allergique : éruption cutanée, démangeaisons, œdème, crise d'asthme, malaise avec chute brutale de la tension artérielle ;*

*-Vertiges, maux de tête ;*

*-Troubles de la vision nécessitant un examen ophtalmologique ;*

*-Anomalie de la numération formule sanguine (augmentation des transaminases).*

L'ibuprofène est éliminé du corps au bout de 24 heures, toutefois si un des effets secondaires est observés, contactez le numéro de téléphone prévu à cet effet.

L'incident sera également déclaré auprès de l'agence nationale de sécurité du médicament. En dehors de la surveillance recommandée durant la prise de l'ibuprofène, la participation du patient s'arrête lorsque la séance est terminée. Il n'y a pas de suivi sur le long terme, le patient poursuit normalement son plan de traitement.



Le prochain rendez-vous à l'unité fonctionnelle d'odontologie pédiatrique se poursuivra comme décrit ci-dessous :

Première partie, la prémédication : votre enfant est pris en charge directement par un opérateur qui lui délivre l'ibuprofène en prémédication. Après la prise du traitement, l'enfant et son représentant légal patientent en salle d'attente.

Deuxième partie, le soin : Au bout d'une heure, le patient est installé au fauteuil. Une première évaluation de la douleur, à l'aide d'une échelle adaptée aux enfants, permet d'indiquer le niveau d'hypersensibilité ressentie.

L'anesthésie permet d'endormir la sensibilité nerveuse d'une dent. Un test de sensibilité avec un coton froid est réalisé sur la dent, en fonction du score sur l'échelle d'évaluation de la douleur le soin pourra alors commencer. Le déroulement est expliqué par l'opérateur, chaque étape est précisée et l'opérateur reste à l'écoute de l'enfant afin qu'il soit rassuré durant la séance.

Troisième partie, le suivi : A la fin de la séance et durant les heures qui suivent, vous devez être vigilant sur deux points : surveiller la survenue du réflexe de mordillage de la joue à cause de la dent endormie et les possibles effets indésirables (listés sur la première page) suite à la prise de l'ibuprofène.

L'enfant est au centre de cette étude, sa coopération et votre consentement éclairé sont nécessaires à sa participation. Vous avez la liberté à tout moment de vous rétracter. L'investigateur peut à tout moment décider d'interrompre votre participation à l'étude s'il estime qu'elle peut avoir des conséquences négatives sur la santé de votre enfant.

- **Annexe 2 : Formulaire de recueil de consentement éclairé**

**Étude : Évaluation du succès anesthésique lors de la prise en charge de  
molaires MIH après prémédication à l'ibuprofène**

**Promoteur : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg**

Le Pr François CLAUSS investigateur principal de l'étude a proposé à mon enfant de participer à une recherche organisée par le CHRU de Strasbourg intitulée :

**Évaluation du succès anesthésique lors de la prise en charge de molaires MIH  
après prémédication à l'ibuprofène**

On m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude, un éventuel refus n'aura pas de conséquence sur la qualité des soins et la prise en charge ultérieure de mon enfant au CHRU de Strasbourg.

Après lecture de la note d'information ci-dessus, je déclare avoir été informé(e) :

- De la nature du projet de recherche et de ses objectifs (succès ou échec du traitement) ainsi que de la finalité du traitement des données (la prise en charge indolore pour des soins dentaires chez les enfants et l'enrichissement des connaissances sur la pathologie MIH) ;
- Des personnes physiques ou morales destinataires de ces données (Unité fonctionnelle d'odontologie pédiatrique du CHRU de Strasbourg) et de mon droit d'accès, d'opposition et de rectification au traitement des données ;
- D'avoir reçu toutes les réponses à mes questions ;
- De la liberté de ma participation à cette étude et si je le désire de pouvoir m'arrêter à tout moment en informant l'investigateur principal ;
- D'avoir noté les coordonnées de l'investigateur principal où je pourrai à tout moment lui demander des informations complémentaires ou signaler les effets indésirables inattendus (listés ci-dessus) ;

- De la stricte confidentialité des données sur ma personne et mon enfant. L'accès à ces données n'est autorisé que par les personnes désignées qui collaborent à la recherche ;

- Des éléments réglementaires de la recherche avec avis favorable du Comité de Protection des Personnes, autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et de la souscription du promoteur de cette recherche a une assurance de responsabilité.

Je soussigné(e).....

....., parents / tuteurs de

l'enfant..... déclarent accepter,

librement et de façon éclairée, que ce dernier participe à l'étude mise en place dans le service d'odontologie pédiatrique du CHU de Strasbourg, dans le cadre de ses soins et dans les conditions précisées ci-dessus.

Date : ..../..../....

Signatures :

Précédées de la mention « lu et approuvé »

Responsables légaux de l'enfant

Investigateur

• **Annexe 3 : le bordereau de saisie des données**

Date :			
Nom de l'opérateur :			
Numéros d'anonymat du patient :			
Sexe : F / M	Age :	Poids : Kg	Indice MIH TNI :
Acte à réaliser :		<input type="checkbox"/> Exérèse carieuse <input type="checkbox"/> Coiffage pulpaire directe <input type="checkbox"/> Pulpotomie partielle <input type="checkbox"/> Traitement endodontique <input type="checkbox"/> Autre :	
Auto-évaluation du patient sur l'EVA :		Avant l'anesthésie	
		Après le premier test au froid	
		Si recours à une autre anesthésie 1 <sup>ère</sup> tentative	
		2 <sup>ème</sup> tentative	
		3 <sup>ème</sup> tentative	
		Dose maximale d'anesthésie atteinte ( ..... tentative)	
Nombre de cartouches d'anesthésique utilisés :			
Niveau relevé sur l'échelle de Houpt :			
Évaluation finale de l'efficacité anesthésique :		Succès	Échec
Remarques liées au traitement :			
Remarques liées au suivi du patient :			

- Annexe 4 : Schéma récapitulatif de l'étude

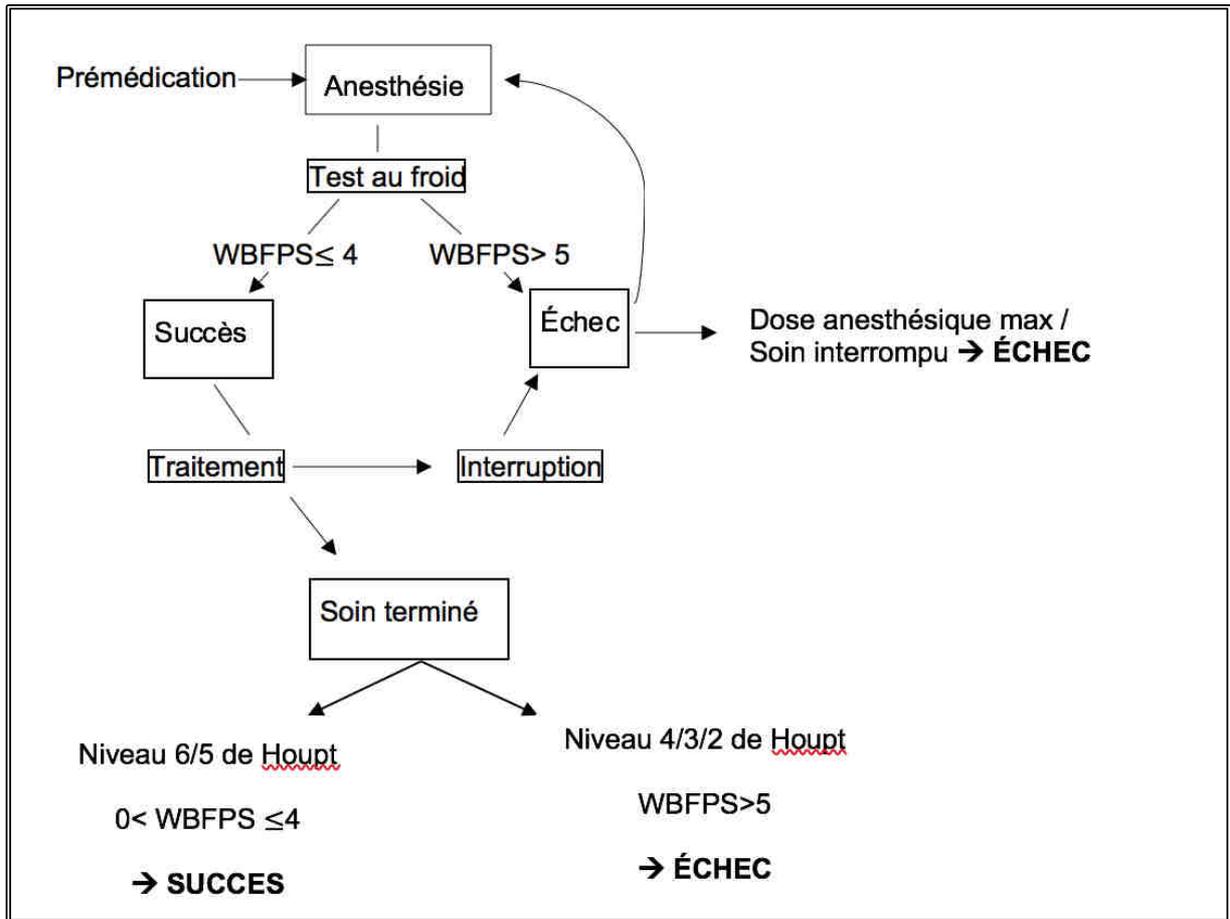


Fig 6. Représentation schématique de l'étude

## Conclusions

---

L'étude proposée dans cette thèse découle des observations des difficultés de prise en charge des molaires MIH chez les enfants et plus particulièrement les molaires mandibulaires plus réfractaires aux anesthésies.

Au fil des années les connaissances portant sur la MIH ont évolué, l'étude microscopique de l'émail pathologique a montré des anomalies dans son architecture et sa composition. L'observation au microscope à fluorescence a mis en évidence l'expression de marqueurs inflammatoires intra-pulpaire.

Actuellement la prévalence du MIH ne cesse d'augmenter et malgré les données évolutives issues de la recherche sur la pathologie et le diagnostic, la prise en charge de ces patients reste difficile pour les praticiens : risque carieux plus élevé, échec des restaurations, anxiété, hypersensibilité et difficulté anesthésique.

La dent MIH peut être symptomatique et cela même en l'absence de lésion carieuse, elle est hypersensible, c'est ainsi que se traduit l'inflammation pulpaire chronique sous-jacente. Lorsque le soin nécessite une anesthésie, cet état inflammatoire diminue l'efficacité des solutions anesthésiques.

A cela se combine l'anxiété liée aux expériences passées et au jeune âge du patient.

Pour une prise en charge indolore et optimale, le praticien peut recourir à différentes techniques qui ont fait leur preuve telles que l'anesthésie ostéo-centrale ou la sédation consciente, mais leur maîtrise, ainsi qu'une formation spéciale pour la sédation par inhalation de mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote sont toutefois obligatoires pour en bénéficier en toute sécurité.

C'est à partir de ce constat que la réflexion sur une prémédication aux anti-inflammatoires pour la prise en charge des molaires mandibulaires atteintes de MIH s'est imposée afin d'ajouter une nouvelle corde à l'arc thérapeutique du chirurgien-dentiste.

L'utilisation hypothétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettrait de réduire le niveau d'inflammation pulpaire. Bien que la complexité de la physiopathologie pulpaire ne peut proposer uniquement l'action inhibitrice de l'ibuprofène sur la cyclooxygénase pour diminuer la synthèse de prostaglandine et la sensibilisation des nocicepteurs pour permettre une meilleure action anesthésique ; cette utilisation hypothétique du médicament a été envisagée par les chercheurs. Plusieurs études cliniques ont proposé la prise d'AINS 1 h avant l'administration d'anesthésique pour augmenter le succès du bloc du nerf alvéolaire inférieur chez les patients présentant une pulpite irréversible. Mais les résultats sont contradictoires en raison de la disparité de méthodologie.

Les études portant sur la prémédication avec des AINS en odontologie pédiatrique sont beaucoup plus rares, mais l'ibuprofène est une des molécules très utilisées pour réduire la douleur et l'inflammation chez les enfants. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens présentent peu d'effets indésirables en pédiatrie, toutefois leur utilisation doit respecter les posologies et la durée du traitement.

Le protocole d'étude mis au point dans le cadre de cette thèse propose aux jeunes patients atteints de MIH et nécessitant un soin sur une molaire mandibulaire d'être pris en charge avec une prémédication à l'ibuprofène 1h avant le traitement.

Des critères d'inclusion et de non inclusion précis ont été définis, avec une fiche d'information et de consentement éclairé signée par les représentants légaux. Les opérateurs sont des praticiens travaillant dans l'unité fonctionnelle d'odontologie pédiatrique des HUS de Strasbourg. Il s'agira d'une étude clinique prospective monocentrique pilote randomisée en deux groupes et contrôlée en simple aveugle.

Objectif principal de l'étude : Comparer les taux de succès de l'anesthésie sur les molaires mandibulaires MIH entre le groupe « prémédication à l'ibuprofène » et le groupe contrôle placebo lors de séances de soins conservateurs.

Pour évaluer le succès ou l'échec de l'anesthésie à la fin du soin le critère de jugement sera basé sur des évaluations de la douleur du patient.

Deux techniques d'évaluation de la douleur seront prises en compte : une auto-évaluation de la douleur ressentie par le patient grâce à l'échelle de Wong Baker et une hétéro-évaluation comportementale réalisée par le praticien à partir de l'échelle comportementale de Houpt qui prend en compte les pleurs, la coopération, l'appréhension, l'attention et l'évaluation de l'efficacité clinique de la séance.

L'anesthésie est jugée inefficace lorsque le score de Wong Baker WBFPS est supérieur à 5 et que le niveau 4 de Houpt n'est pas dépassé. Si lors du traitement, le patient interrompt le soin alors le score WBFPS est de nouveau enregistré et une nouvelle anesthésie est réalisée sans dépasser la dose maximale.

*In fine* les résultats de l'auto et hétéro-évaluation de la douleur permettront de répondre à l'objectif principal de l'étude et chaque séance sera récapitulée sur un bordereau de saisie de données et classée en succès ou échec.

Lors du soin, l'opérateur renseigne le bordereau de données sur l'acte réalisé, l'enfant sous couvert d'anonymat (sexe/âge/poids), l'indice MIH TNI, le nombre d'anesthésies réalisées et accompagnés d'un score WBFPS et enfin le score sur l'échelle de Houpt. Ces différents renseignements permettront d'enrichir les résultats et détailler les conclusions car le succès anesthésique peut tenir compte d'autres variantes.

L'intérêt d'une prémédication par AINS se trouve principalement dans la prévention des difficultés anesthésiques et des douleurs per-opératoires, plus prévalentes dans le cadre du MIH, elle rassure aussi bien l'enfant que le praticien. Les autres avantages potentiels de cette approche par prémédication AINS sont l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie du MIH, ainsi que la maîtrise d'une nouvelle alternative thérapeutique qui permettrait aux praticiens de développer leur polyvalence professionnelle et de faire face à des situations cliniques complexes, comme dans le contexte du MIH.

Ces travaux doivent toutefois rester focalisées sur l'enfant dont la prise en charge indolore permet d'obtenir une relation de confiance avec son chirurgien-dentiste et ainsi entretenir une attitude positive en matière de santé dentaire tout au long de sa

vie. Le praticien doit encourager la coopération de son patient et de ses parents en délivrant des informations claires sur la pathologie et ses complications afin d'améliorer le déroulement des soins ; grâce à l'utilisation de produits désensibilisants ou envisager une possible prise d'ibuprofène préopératoire.

## SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : KOENIG Claire

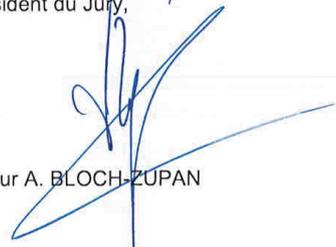
Titre de la thèse : Intérêt de la prémédication aux anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prise en charge des molaires MIH : revue systématique de la littérature et mise au point d'un protocole d'étude clinique

Directeur de thèse : Professeur François CLAUSS

VU

Strasbourg, le : 2/05/2020  
Le Président du Jury,

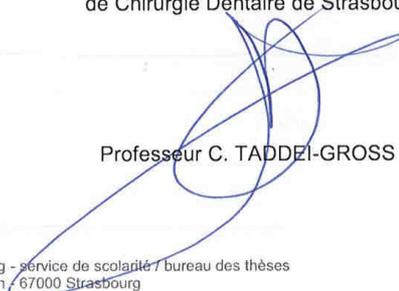
Professeur A. BLOCH-ZUPAN



VU

Strasbourg, le : 24 SEP. 2020  
Le Doyen de la Faculté  
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,

Professeur C. TADDEI-GROSS



## Références bibliographiques

1. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar–Incisor Hypomineralisation. *CRE*. 2001;35(5):390-1.
2. Weerheijm KL, Mejäre I. Molar incisor hypomineralization: a questionnaire inventory of its occurrence in member countries of the European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD): Molar incisor hypomineralization. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 11 nov 2003;13(6):411-6.
3. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015;16(3):235-46.
4. Zhao D, Dong B, Yu D, Ren Q, Sun Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2018;28(2):170-9.
5. Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent*. 2018;68:10-8.
6. d'Arbonne F, Foray H. Hypominéralisation molaires incisives. //www.em-premium.com/data/traites/mb/28-54416/ [Internet]. 23 déc 2016 [cité 25 oct 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/article/1098183/resultatrecherche/1>
7. Strub M, Jung S, Siebert T, Clauss F. Hypominéralisation Molaire-Incisive (MIH): Hétérogénéité des tableaux cliniques et incidences thérapeutiques. *Rev Orthop Dento Faciale*. 1 févr 2019;53(1):51-61.
8. Kellerhoff N-M, Lussi A. ["Molar-incisor hypomineralization"]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2004;114(3):243-53.
9. van Amerongen WE, Kreulen CM. Cheese molars: a pilot study of the etiology of hypocalcifications in first permanent molars. *ASDC J Dent Child*. août 1995;62(4):266-9.
10. Garot E, Manton D, Rouas P. Peripartum events and molar-incisor hypomineralisation (MIH) amongst young patients in southwest France. *Eur Arch Paediatr Dent*. août 2016;17(4):245-50.
11. Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC, Assunção LR da S, Brancher JA, Reis A, et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2019;47(5):407-15.

12. Silva MJ, Kilpatrick NM, Craig JM, Manton DJ, Leong P, Burgner D, et al. Etiology of Hypomineralized Second Primary Molars: A Prospective Twin Study. *J Dent Res.* janv 2019;98(1):77-83.
13. Taji SS, Seow WK, Townsend GC, Holcombe T. Enamel hypoplasia in the primary dentition of monozygotic and dizygotic twins compared with singleton controls. *Int J Paediatr Dent.* mai 2011;21(3):175-84.
14. Wu X, Wang J, Li Y-H, Yang Z-Y, Zhou Z. Association of molar incisor hypomineralization with premature birth or low birth weight: systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* mai 2020;33(10):1700-8.
15. Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HJ. Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent.* mars 2002;3(1):9-13.
16. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Liodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol.* juill 2013;183(1):108-18.
17. Laisi S, Kiviranta H, Lukinmaa P-L, Vartiainen T, Alaluusua S. Molar-incisor-hypomineralisation and dioxins: new findings. *Eur Arch Paediatr Dent.* déc 2008;9(4):224-7.
18. Serna C, Vicente A, Finke C, Ortiz AJ. Drugs related to the etiology of molar incisor hypomineralization: A systematic review. *J Am Dent Assoc.* févr 2016;147(2):120-30.
19. Lignon G, Dure-Molla M de la, Dessombz A, Berdal A, Babajko S. L'émail - Un autoassemblage unique dans le monde du minéral. *Med Sci (Paris).* 1 mai 2015;31(5):515-21.
20. Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol.* oct 2013;58(10):1434-42.
21. Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura L de FA de D, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2018;28(2):198-206.
22. Vieira AR. On the genetics contribution to molar incisor hypomineralization. *Int J Paediatr Dent.* janv 2019;29(1):2-3.
23. Steffen R, Krämer N, Bekes K. The Würzburg MIH concept: the MIH treatment need index (MIH TNI): A new index to assess and plan treatment in patients with molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur Arch Paediatr Dent.* oct 2017;18(5):355-61.
24. Vieira AR, Manton DJ. On the Variable Clinical Presentation of Molar-Incisor Hypomineralization. *CRE.* 2019;53(4):482-8.

25. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent.* avr 2010;11(2):75-81.
26. Wright JT. Diagnosis and treatment of molar-incisor hypomineralization. In: *Handbook of Clinical Techniques in Pediatric Dentistry* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 5 nov 2019]. p. 99-106. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118998199.ch12>
27. Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC, Lygidakis NA, Mariño RJ, Weerheijm KL, et al. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent.* août 2017;18(4):225-42.
28. Bloch-Zupan A. Les amélogénèses imparfaites. *Clinic.* 2010;31:5.
29. Crawford PJ, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2007;2(1):17.
30. Rozier RG. Epidemiologic indices for measuring the clinical manifestations of dental fluorosis: overview and critique. *Adv Dent Res.* juin 1994;8(1):39-55.
31. Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update.* févr 2004;31(1):9-12.
32. Kulkarni D, Singh G, Trivedi A, Trivedi S, Banda NR, Mishra N, et al. Evaluation of Eruption Pattern and Caries Occurrence among Children Affected with Fluorosis. *The Journal of Contemporary Dental Practice.* oct 2019;20(10):1217-22.
33. La Monaca G, Pranno N, Voza I, Annibali S, Polimeni A, Bossù M, et al. Sequelae in permanent teeth after traumatic injuries to primary dentition. *Minerva Stomatol.* déc 2019;68(6):332-40.
34. Seow WK. Clinical diagnosis of enamel defects: pitfalls and practical guidelines. *Int Dent J.* juin 1997;47(3):173-82.
35. Sundararaj D, Venkatachalapathy S, Tandon A, Pereira A. Critical evaluation of incidence and prevalence of white spot lesions during fixed orthodontic appliance treatment: A meta-analysis. *J Int Soc Prev Community Dent.* déc 2015;5(6):433-9.
36. Marie Clément et Clara Marcoux. *Les Dyschromies Dentaires.* CdP. 2018. 208 p. (Guide Clinique).
37. Xie Z-H, Mahoney EK, Kilpatrick NM, Swain MV, Hoffman M. On the structure–property relationship of sound and hypomineralized enamel. *Acta Biomaterialia.* 1 nov 2007;3(6):865-72.
38. Warshawsky H. Organization of crystals in enamel. *Anat Rec.* juin 1989;224(2):242-62.

39. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 1 avr 2010;11(2):53-8.
40. Fearne J, Anderson P, Davis GR. 3D X-ray microscopic study of the extent of variations in enamel density in first permanent molars with idiopathic enamel hypomineralisation. *Br Dent J.* mai 2004;196(10):634-8.
41. Jälevik B, Norén JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2000;10(4):278-89.
42. Mahoney EK, Rohanizadeh R, Ismail FSM, Kilpatrick NM, Swain MV. Mechanical properties and microstructure of hypomineralised enamel of permanent teeth. *Biomaterials.* 1 sept 2004;25(20):5091-100.
43. Neboda C, Anthonappa RP, King NM. Tooth mineral density of different types of hypomineralised molars: a micro-CT analysis. *Eur Arch Paediatr Dent.* déc 2017;18(6):377-83.
44. Taube F, Marczewski M, Norén JG. Deviations of inorganic and organic carbon content in hypomineralised enamel. *Journal of Dentistry.* 1 févr 2015;43(2):269-78.
45. Farah RA, Monk BC, Swain MV, Drummond BK. Protein content of molar–incisor hypomineralisation enamel. *Journal of Dentistry.* 1 juill 2010;38(7):591-6.
46. Mahoney E, Holt A, Swain M, Kilpatrick N. The hardness and modulus of elasticity of primary molar teeth: an ultra-micro-indentation study. *J Dent.* nov 2000;28(8):589-94.
47. Mahoney E, Ismail FSM, Kilpatrick N, Swain M. Mechanical properties across hypomineralized/hypoplastic enamel of first permanent molar teeth. *European Journal of Oral Sciences.* 2004;112(6):497-502.
48. Da Costa-Silva CM, Ambrosano GMB, Jeremias F, De Souza JF, Mialhe FL. Increase in severity of molar-incisor hypomineralization and its relationship with the colour of enamel opacity: a prospective cohort study. *Int J Paediatr Dent.* sept 2011;21(5):333-41.
49. Bozal CB, Kaplan A, Ortolani A, Cortese SG, Biondi AM. ULTRASTRUCTURE OF THE SURFACE OF DENTAL ENAMEL WITH MOLAR INCISOR HYPOMINERALIZATION (MIH) WITH AND WITHOUT ACID ETCHING. *Acta Odontol Latinoam.* 2015;28:7.
50. Xie Z, Kilpatrick NM, Swain MV, Munroe PR, Hoffman M. Transmission electron microscope characterisation of molar-incisor-hypomineralisation. *J Mater Sci: Mater Med.* 26 avr 2008;19(10):3187.
51. Fayle SAF. Molar incisor hypomineralisation: restorative management. *European journal of paediatric dentistry : official journal of European Academy of Paediatric Dentistry.* 2003;4(3):121-6.

52. Rodd HD, Boissonade FM, Day PF. Pulpal status of hypomineralized permanent molars. *Pediatr Dent.* déc 2007;29(6):514-20.
53. Byers MR, Taylor PE, Khayat BG, Kimberly CL. Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. *J Endod.* févr 1990;16(2):78-84.
54. Rodd HD, Morgan CR, Day PF, Boissonade FM. Pulpal expression of TRPV1 in molar incisor hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent.* déc 2007;8(4):184-8.
55. Hossain MZ, Bakri MM, Yahya F, Ando H, Unno S, Kitagawa J. The Role of Transient Receptor Potential (TRP) Channels in the Transduction of Dental Pain. *Int J Mol Sci.* 27 janv 2019;20(3).
56. Morgan CR, Rodd HD, Clayton N, Davis JB, Boissonade FM. Vanilloid receptor 1 expression in human tooth pulp in relation to caries and pain. *J Orofac Pain.* 2005;19(3):248-60.
57. Craveia J, Rouas P, Carat T, Manton D, Boileau M, Garot E. Knowledge and Management of First Permanent Molars with Enamel Hypomineralization among Dentists and Orthodontists. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* janv 2020;44(1):20-7.
58. Americano GCA, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent.* janv 2017;27(1):11-21.
59. Fagrell TG, Dietz W, Jälevik B, Norén JG. Chemical, mechanical and morphological properties of hypomineralized enamel of permanent first molars. *Acta Odontologica Scandinavica.* 1 juill 2010;68(4):215-22.
60. Fagrell TG, Lingström P, Olsson S, Steiniger F, Norén JG. Bacterial invasion of dentinal tubules beneath apparently intact but hypomineralized enamel in molar teeth with molar incisor hypomineralization. *International Journal of Paediatric Dentistry.* sept 2008;18(5):333-40.
61. Ebel M, Bekes K, Klode C, Hirsch C. The severity and degree of hypomineralisation in teeth and its influence on oral hygiene and caries prevalence in children. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2018;28(6):648-57.
62. Lygidakis NA. Treatment modalities in children with teeth affected by molar-incisor enamel hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* avr 2010;11(2):65-74.
63. William V, Burrow MF, Palamara JE. Microshear bond strength of resin composite to teeth affected by molar hypomineralization using 2 adhesive systems. *Pediatric dentistry.*
64. Krämer N, Bui Khac N-HN, Lückner S, Stachniss V, Frankenberger R. Bonding strategies for MIH-affected enamel and dentin. *Dental Materials.* 1 févr 2018;34(2):331-40.

65. Jälevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2002;12(1):24-32.
66. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Behavior Guidance for the Pediatric Dental Patient. *Pediatr Dent*. oct 2016;38(6):185-98.
67. Raposo F, de Carvalho Rodrigues AC, Lia ÉN, Leal SC. Prevalence of Hypersensitivity in Teeth Affected by Molar-Incisor Hypomineralization (MIH). *Caries Res*. 24 janv 2019;1-7.
68. Borowski M, Dehaynin E, Delfosse C, Trentesaux T, Laumaille M. Apport de l'anesthésie intraosseuse pour les patients atteints de MIH. *LEFILDENTAIRE magazine dentaire*. juin 2014;(94):34-8.
69. Hargreaves KM, Keiser K. Development of new pain management strategies. *Journal of Dental Education*. 1 janv 2002;66(1):113-21.
70. Discepolo KE, Baker S. Adjuncts to traditional local anesthesia techniques in instance of hypomineralized teeth. *N Y State Dent J*. nov 2011;77(6):22-7.
71. Zanini M, Meyer E, Simon S. Pulp Inflammation Diagnosis from Clinical to Inflammatory Mediators: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*. 1 juill 2017;43(7):1033-51.
72. Farges J-C, Alliot-Licht B, Baudouin C, Msika P, Bleicher F, Carrouel F. Odontoblast control of dental pulp inflammation triggered by cariogenic bacteria. *Front Physiol*. 2013;4:326.
73. Yumoto H, Hirao K, Hosokawa Y, Kuramoto H, Takegawa D, Nakanishi T, et al. The roles of odontoblasts in dental pulp innate immunity. *Jpn Dent Sci Rev*. août 2018;54(3):105-17.
74. Heyeraas KJ, Kim S, Raab WH, Byers MR, Liu M. Effect of electrical tooth stimulation on blood flow, interstitial fluid pressure and substance P and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the low compliant cat dental pulp. *Microvasc Res*. mai 1994;47(3):329-43.
75. Gazelius B, Edwall B, Olgart L, Lundberg JM, Hökfelt T, Fischer JA. Vasodilatory effects and coexistence of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P in sensory nerves of cat dental pulp. *Acta Physiol Scand*. mai 1987;130(1):33-40.
76. Goodis HE, Bowles WR, Hargreaves KM. Prostaglandin E2 enhances bradykinin-evoked iCGRP release in bovine dental pulp. *J Dent Res*. août 2000;79(8):1604-7.
77. Heyeraas KJ, Berggreen E. Interstitial fluid pressure in normal and inflamed pulp. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1999;10(3):328-36.

78. Rodd HD, Boissonade FM. Vascular status in human primary and permanent teeth in health and disease. *Eur J Oral Sci.* avr 2005;113(2):128-34.
79. Bletsa A, Berggreen E, Fristad I, Tenstad O, Wiig H. Cytokine signalling in rat pulp interstitial fluid and transcapillary fluid exchange during lipopolysaccharide-induced acute inflammation. *J Physiol (Lond).* 15 mai 2006;573(Pt 1):225-36.
80. Solé-Magdalena A, Martínez-Alonso M, Coronado CA, Junquera LM, Cobo J, Vega JA. Molecular basis of dental sensitivity: The odontoblasts are multisensory cells and express multifunctional ion channels. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger.* 1 janv 2018;215:20-9.
81. Shibukawa Y, Sato M, Kimura M, Sobhan U, Shimada M, Nishiyama A, et al. Odontoblasts as sensory receptors: transient receptor potential channels, pannexin-1, and ionotropic ATP receptors mediate intercellular odontoblast-neuron signal transduction. *Pflugers Arch.* avr 2015;467(4):843-63.
82. Brännström M, Aström A. The hydrodynamics of the dentine; its possible relationship to dentinal pain. *Int Dent J.* juin 1972;22(2):219-27.
83. Horiuchi H, Matthews B. In-vitro observations on fluid flow through human dentine caused by pain-producing stimuli. *Arch Oral Biol.* févr 1973;18(2):275-94.
84. Nishiyama A, Sato M, Kimura M, Katakura A, Tazaki M, Shibukawa Y. Intercellular signal communication among odontoblasts and trigeminal ganglion neurons via glutamate. *Cell Calcium.* 2016;60(5):341-55.
85. Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol.* 2011;12(3):218.
86. Boucher Y, Toledo R. Pathologies pulpaire et périapicales et gestion de l'urgence. *CDP.* 2012. p 55-78. (Manuel d'endodontie).
87. Chung M-K, Lee J, Duraes G, Ro J. Lipopolysaccharide-induced Pulpitis Up-regulates TRPV1 in Trigeminal Ganglia. *Journal of dental research.* 28 juin 2011;90:1103-7.
88. Zhao R, Tsang SY. Versatile Roles of Intracellularly Located TRPV1 Channel. *J Cell Physiol.* août 2017;232(8):1957-65.
89. Hargreaves KM, Keiser K. Local anesthetic failure in endodontics: Mechanisms and Management. *Endodontic Topics.* mars 2002;1(1):26-39.
90. Nakai Y, Milgrom P, Mancl L, Coldwell SE, Domoto PK, Ramsay DS. Effectiveness of local anesthesia in pediatric dental practice. *The Journal of the American Dental Association.* déc 2000;131(12):1699-705.
91. Roda RS, Blanton PL. The anatomy of local anesthesia. *Tex Dent J.* mai 1998;115(5):15-25.

92. Wong YJ. Does oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) premedication in patients with irreversible pulpitis increase the success rate of inferior alveolar nerve block? *Evidence-Based Dentistry*. mars 2019;20(1):20-1.
93. Vandermeulen E. [Pain perception, mechanisms of action of local anesthetics and possible causes of failure]. *Rev Belge Med Dent* (1984). 2000;55(1):29-40.
94. Knoll-Köhler E, Förtsch G. Pulpal anesthesia dependent on epinephrine dose in 2% lidocaine. A randomized controlled double-blind crossover study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. mai 1992;73(5):537-40.
95. Rood JP, Pateromichelakis S. Inflammation and peripheral nerve sensitisation. *Br J Oral Surg*. mars 1981;19(1):67-72.
96. Roy ML, Narahashi T. Differential properties of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*. juin 1992;12(6):2104-11.
97. Henry MA, Hargreaves KM. Peripheral Mechanisms of Odontogenic Pain. *Dental Clinics of North America*. janv 2007;51(1):19-44.
98. Jouzeau J-Y, Daouphars M, Benani A, Netter P. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. avr 2004;28:7-17.
99. Modaresi J, Dianat O, Mozayeni MA. The efficacy comparison of ibuprofen, acetaminophen-codeine, and placebo premedication therapy on the depth of anesthesia during treatment of inflamed teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. sept 2006;102(3):399-403.
100. Parioikh M, Ashouri R, Rekabi AR, Nakhaee N, Pardakhti A, Askarifard S, et al. The Effect of Premedication with Ibuprofen and Indomethacin on the Success of Inferior Alveolar Nerve Block for Teeth with Irreversible Pulpitis. *Journal of Endodontics*. 1 sept 2010;36(9):1450-4.
101. Lapidus D, Goldberg J, Hobbs EH, Ram S, Clark GT, Enciso R. Effect of premedication to provide analgesia as a supplement to inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *The Journal of the American Dental Association*. 1 juin 2016;147(6):427-37.
102. Mokhtari F, Yazdi K, Mahabadi AM, Modaresi SJ, Hamzeheil Z. Effect of Premedication with Indomethacin and Ibuprofen on Postoperative Endodontic Pain: A Clinical Trial. *Iran Endod J*. 2016;11(1):57-62.
103. Brignardello-Petersen R. Preoperative oral ibuprofen and oxicam analgesics increase the rate of successful anesthesia of mandibular molars with irreversible pulpitis. *The Journal of the American Dental Association*. 1 mai 2017;148(5):e47.

104. Jena A, Shashirekha G. Effect of preoperative medications on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: A placebo-controlled clinical study. *J Conserv Dent*. 2013;16(2):171-4.
105. Shahi S, Mokhtari H, Rahimi S, Yavari HR, Narimani S, Abdolrahimi M, et al. Effect of premedication with ibuprofen and dexamethasone on success rate of inferior alveolar nerve block for teeth with asymptomatic irreversible pulpitis: a randomized clinical trial. *J Endod*. févr 2013;39(2):160-2.
106. Nouaille C. Effets de la prémédication orale sur l'efficacité de l'anesthésie au nerf alvéolaire inférieur dans les situations de pulpite irréversible. Aix Marseille; 2019.
107. Geus JL de, Wambier LM, Boing TF, Loguercio AD, Reis A. Effect of ibuprofen on the efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: A meta-analysis. *Australian Endodontic Journal*. 2019;45(2):246-58.
108. Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*. avr 1997;53(4):563-82.
109. Tréchet P, Jouzeau J-Y. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. *Revue Française d'Allergologie*. avr 2014;54(3):212-7.
110. Tréchet P, Jouzeau J-Y. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. /data/revues/18770320/v54i3/S1877032014000530/ [Internet]. 4 avr 2014 [cité 23 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/886099>
111. Berenbaum F. VIOXX et complications cardiovasculaires : une affaire de famille ? *Revue du Rhumatisme*. 1 janv 2005;72(1):1-3.
112. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 31 août 2013;382(9894):769-79.
113. Brandstätter H, Samer CF, Ribi C, Piguet V. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens: allergie ou pseudo-allergie? *Rev Med Suisse*. 30 juin 2010;6(255):1345-8, 1350.
114. Holt CI, Hutchins MO, Pileggi R. A Real Time Quantitative PCR Analysis and Correlation of COX-1 and COX-2 Enzymes in Inflamed Dental Pulps Following Administration of Three Different NSAIDs. *Journal of Endodontics*. 1 nov 2005;31(11):799-804.
115. Popiołek I, Piotrowicz-Wójcik K, Porebski G. Hypersensitivity Reactions in Serious Adverse Events Reported for Paracetamol in the EudraVigilance Database, 2007-2018. *Pharmacy (Basel)*. 17 janv 2019;7(1).
116. De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter

- study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(5):355-69.
117. Fournier-Charrière E, Tourniaire B, Association pour le traitement de la douleur de l'enfant (Paris). Douleur de l'enfant: l'essentiel. Guide de poche. 2015. (Pediadol).
  118. Ibuprofène Arrow 200 mg - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp683-IBUPROFENE-ARROW-200-mg.html>
  119. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves [Internet]. 2019 [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020>
  120. Dao K, Laubscher B, Buclin T. Paracétamol et ibuprofène en pédiatrie: 2016;27(2):5.
  121. Michaud M, Michaud Peyrot C. Réglementation de la recherche médicale en France. La Revue de Médecine Interne. 1 févr 2020;41(2):98-105.