

Protocole de l'étude

1 Schéma d'étude

1.1 Introduction

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal, le leader des médicaments anti-VEGF. Il a été le premier à être utilisé et à avoir prouvé son efficacité. Le bénéfice de la molécule a été démontré dans plusieurs études scientifiques dans lesquelles son ajout aux traitements conventionnels a permis une augmentation du taux de réponse et de la survie sans progression.

Ce médicament, comme tout traitement médical, n'est pas indemne d'effets secondaires. Il possède des effets sur le plan général, en plus de leurs effets sur la cavité buccale représentés, essentiellement, par les troubles de la cicatrisation et les complications hémorragiques.

La rareté d'études antérieures a suscité notre engouement de recherche dans ce domaine. Nous, nous intéressons ainsi à l'évaluation de ces effets secondaires sur la cavité buccale plus précisément leur impact sur la cicatrisation muqueuse après une avulsion dentaire en odontostomatologie.

Une étude cohorte, comparative et multicentrique a été menée pour pouvoir répondre à de nombreuses questions, à savoir :

- **Quel est l'impact du bévacizumab sur la cicatrisation muqueuse après une avulsion dentaire ?**
- **Quel est le risque hémorragique associé à cette thérapie ciblée (bévacizumab) suite à des avulsions dentaires ?**
- **Quels sont les effets indésirables relatifs à la toxicité de cette thérapie ciblée sur la muqueuse buccale ?**
- **L'analogie à un protocole consacré à la chirurgie générale résout-elle le problème de la prise en charge des patients soumis à cette médication antinéoplasique dans le cadre d'avulsions dentaires ?**
- **Le bévacizumab favorise-t-il réellement le développement d'une ostéochimionécrose des maxillaires après avulsion dentaire ?**

À travers un protocole d'avulsion dentaire bien documenté, nous avons tenté de répondre à ces questions et de lever certaines ambiguïtés. Ainsi, les patients ont subi des avulsions dentaires, en chirurgie buccale, sans interruption du traitement antinéoplasique (bévacizumab et/ou chimiothérapie).

Le protocole d'avulsion dentaire était soumis à certaines conditions, à savoir :

- Procédure atraumatique ;
- Sous antibioprophylaxie ;
- Anesthésique sans vasoconstricteur ;
- Sutures hermétiques et respect des recommandations postopératoires.

Par ailleurs, la cicatrisation alvéolaire a été évaluée et suivie avec une grande rigueur à 7, 15, 30, 60 et 90 jours, par le biais de signes cliniques et radiologiques.

Les informations ainsi obtenues, ont été recueillies à partir des documents sources du patient et lors d'un examen bucco-dentaire. Par la suite, ces informations ont été numérisées pour être stockées et analysées par le logiciel SPSS version 23.

1.2 Objectifs de l'étude

1.2.1 Objectif principal

Evaluer l'impact de **bévacizumab** sur la cicatrisation muqueuse après une avulsion dentaire, réalisée au niveau de la clinique dentaire Zabana (C.H.U Frantz Fanon Blida) chez des patients atteints d'une pathologie maligne.

1.2.2 Objectifs secondaires

- Evaluer le risque hémorragique lié à cette thérapeutique ciblée (le bévacizumab) suite à des avulsions dentaires.
- Evaluer la toxicité de cette thérapeutique ciblée anti-cancéreuse sur la muqueuse buccale.
- Intercepter et prévenir le risque d'ostéonécrose des maxillaires (ONM), sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le bevacizumab.
- Estimer le risque de développement de l'ostéonécrose des maxillaires.
- Elaborer une stratégie de prise en charge optimale des malades sous bévacizumab.

1.3 Matériel et méthodes

1.3.1 Type d'étude

La méthodologie reposait sur le schéma d'une étude cohorte, comparative, prospective et multicentrique.

1.3.2 Période d'étude

Notre étude s'est étendue sur une période de 3 ans et trois mois, de juin 2018 à septembre 2021, entravée par une longue période de pandémie Covid 19.

1.3.3 Population d'étude

Notre étude a été portée auprès de patients atteints de pathologie maligne sous bévacizumab avec ou sans chimiothérapie conventionnelle ; il s'agit donc d'un échantillon de patients atteints de cancer qui devaient subir des avulsions dentaires.

Cette population d'étude a été répartie en trois groupes de patients issus principalement du service d'oncologie du C.H.U Frantz Fanon (Blida), du centre anti-cancer (Blida) et avec la collaboration du service d'oncologie médicale du C.H.U de Beni Messous (Alger).

→ **Le premier groupe**

Patients sous chimiothérapie conventionnelle et bévacizumab.

→ **Le deuxième groupe**

Patients sous bévacizumab.

→ **Le troisième groupe**

Patients sous chimiothérapie conventionnelle.

Les patients des trois groupes ont bénéficié des avulsions dentaires, en chirurgie buccales, sans interruption du traitement antinéoplasique, bévacizumab et /ou chimiothérapie.

1.3.3.1 Taille de l'échantillon

Le nombre de l'effectif nécessaire a été calculé en tenant compte des paramètres suivants :

- Alpha $\alpha = 5\%$ où le niveau de confiance bilatérale est de 95%, avec une puissance de 80%, le rapport de non exposé sur les exposés dans l'échantillon est égale à 1, le pourcentage des exposés avec un résultat de 7%.
- Un risque relatif pour mettre en évidence une relation égale à 4, donc la taille de l'échantillon était égale à 78 patients.
- En considérant un taux d'abandon de 10%, la taille de l'échantillon minimale nécessaire pour effectuer ce travail était de 86 patients.

Cette taille a été calculée en utilisant le calculateur Open Epi.

1.3.3.2 Critères d'inclusion

- Patients plus de 18ans ;
- Patients sous bévacizumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie conventionnelle ;
- Patients traités seulement par une chimiothérapie conventionnelle ;
- Patients présentant une indication d'avulsion dentaire ;
- Patients ayant un bilan biologique récent, permettant une avulsion dentaire en toute sécurité (FNS), $PN \geq 1500/mm^3$, plaquette $\geq 50\ 000/mm^3$.
- Patients devraient donner leur consentement éclairé.

1.3.3.3 Critères de non inclusion

Sont exclus de cette étude :

- Patients sous traitement antiangiogénique autre que le bévacizumab ;
- Patients qui ont été soumis à un traitement par bisphosphonate ou devant être programmés pour recevoir un traitement par bisphosphonate dans les trois mois qui suivent la date prévue de l'avulsion dentaire ;
- Patients sous anticoagulants et anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- Diabétiques non équilibrés ;
- Patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique ;
- Cardiopathes dont l'état général hémodynamique est instable ;
- Patients atteints d'une maladie auto-immune ;
- Patients ayant un trouble de l'hémostase ;
- Patients précédemment irradiés au niveau de la sphère ORL ou devant subir une irradiation au cours des trois mois suivant la date prévue d'avulsion dentaire ;
- Patients ayant des troubles psychiatrique ;
- Toute avulsion dentaire difficile nécessitant une alvéolectomie ;
- Patients ayant une infection buccale aiguë, et ceux qui refusent de participer à cette étude.

1.4 Déroulement pratique de l'étude

Notre étude a comporté les étapes suivantes :

1.4.1 Première consultation

Un examen dentaire des patients sous bévacizumab et chimiothérapie a été effectué au niveau du service d'oncologie du CHU Frantz Fanon -Blida-. Ces mêmes patients ont bénéficié d'une motivation et d'un enseignement des méthodes d'hygiène bucco-dentaire.

Par la suite le centre anti cancer de Blida, ainsi que le service d'oncologie médicale de Beni Messous ont été sollicités pour avoir un échantillon plus large, surtout devant le manque des patients sous bévacizumab en monothérapie.

Les patients nécessitant des avulsions dentaires ont ensuite été orientés vers la clinique dentaire Zabana pour une éventuelle prise en charge, munis d'une fiche navette soigneusement remplie par le médecin traitant. (A l'attention du médecin traitant : Annexe II)

Ces fiches navettes ont permis de renseigner d'une façon exhaustive sur :

- Etat général actuel du malade (Type, classification, stade du cancer, localisation métastatique et ligne thérapeutique) ;
- Antécédents chirurgicaux ;
- Médications en cours ;
- Date de la dernière cure de chimiothérapie et ou de bévacizumab, ou autre thérapeutique anti-cancéreuse concomitante ;
- Date de la reprise de chimiothérapie et ou de bévacizumab, ou autre thérapeutique anti-cancéreuse concomitante ;
- Nombre de cures de bévacizumab et ou chimiothérapie reçus par le patient ;
- Dose reçue de bévacizumab.

1.4.2 Deuxième consultation

Le patient s'est présenté au service de chirurgie dentaire de la clinique Zabana, déjà muni de sa fiche navette ; cela permet de limiter le nombre de rendez-vous chez des patients très fatigués, atteints d'une pathologie lourde, et également de minimiser le risque de contamination des patients qui ont été pris en charge dans une période critique de la pandémie de Covid 19.

Le médecin dentiste a examiné d'une façon minutieuse et complète le patient (examen clinique, radiologique en cas de nécessité), afin de récolter les renseignements concernant l'état civil du patient (l'âge, sexe, profession, adresse), les antécédents médico- chirurgicaux (maladie outre que le cancer et les traitements concomitants avec les traitements cytotoxiques) et les habitudes alcool tabagiques.

L'hygiène bucco-dentaire a été évaluée et la cavité buccale a été soigneusement examinée sous un bon éclairage afin d'apprécier les effets de la toxicité de cette molécule sur la cavité orale. Toutes les lésions élémentaires ont été identifiées.

Les mucites ont été classées selon la classification de l'OMS qui semble la plus adaptée pour caractériser les grades des mucites induites par les thérapies ciblées, elle repose essentiellement sur les signes fonctionnels induits par la mucite :³⁰³(voir chapitre répercussion du bévacicumab sur la cavité buccale, classification des mucites, page 77)

L'examen dentaire à la recherche des dents irrécupérables, des foyers infectieux bucco-dentaires potentiels et latents, dont l'indication de l'avulsion est posée, afin éviter les accidents aigus qui nous contraignent alors à travailler dans l'urgence et parfois avec des compromis qui peuvent être aléatoires.

Une fois l'indication d'avulsion dentaire posée, le patient a été programmé loin de la phase d'hypoplasie médullaire (en intercure) et sans interruption du traitement antiangiogénique.

En fin de consultation, une ordonnance préopératoire a été délivrée incluant une antibiothérapie préventive. L'antibiothérapie a été systématique pour prévenir le risque de surinfection lié à la thérapeutique antinéoplasique.

Une antibioprophylaxie s'est avérée nécessaire et justifiée, la molécule de choix a été l'amoxicilline à raison de 2 g par jour en deux prises, celle-ci était débutée la veille et poursuivie après l'intervention pendant 7 jours pour prévenir le risque infectieux. La poursuite de l'antibiothérapie en cas de complications infectieuses jusqu'à cicatrisation muqueuse complète (une à deux semaines) était parfois inévitable, chez les patients qui ont eu des complications de cicatrisations post-extractionnelles.

En cas d'allergie à la pénicilline, le recours aux macrolides a été notre alternative. (Exemple : Pristinamycine 1g par jour en deux prises) selon les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) de juillet 2011.

Un bilan biologique préopératoire type FNS a été préalablement demandé. Ce bilan devait être réalisé par le patient au plus tard 24 à 48 heures avant la date prévue de l'avulsion dentaire.

Tous les patients avaient donné leur consentement à l'utilisation de leurs données médicales et avertis des risques possibles liés à l'intervention dentaire. (Consentement éclairé du patient : Annexe III)

1.4.3 Intervention d'avulsion dentaire

- Les avulsions dentaires ont été planifiées secteur par secteur avec un délai de 2 mois entre deux interventions d'avulsions dentaires.
- Les patients qui sont sous médication cytotoxique ont été pris en charge à **distance de la phase d'hypoplasie médullaire**, soit au moins 10 jours après la dernière cure de chimiothérapie, après contrôle biologique.
- En dehors de patients traités par un schéma thérapeutique antinéoplasique d'intercycle de 2 semaines, pour lesquels un cycle de traitement a été mis à l'arrêt, **le traitement antiangiogénique (bévacizumab) n'a jamais été interrompu.**
- Les trois groupes ont été pris en charge dans les mêmes conditions et par le même praticien.
- **Les patients ont utilisé d'un bain de bouche antiseptique** type Chlorhexidine 30 secondes avant toute anesthésie, afin de diminuer la charge bactérienne.
- **Une anesthésie locale ou locorégionale sans adrénaline « Mépivacaine à 3% »** a été pratiquée, selon l'indication, afin d'éviter l'ischémie locale due à la vasoconstriction provoquée par l'adrénaline ; cependant, l'anesthésie intra-ligamentaire, intra-septale et intra-osseuse ont été contre-indiquées, pour les mêmes raisons que celles mentionnées ci-dessus.
- **Une syndesmotomie minutieuse** suivie d'une luxation afin de sectionner les fibres desmodentales moyennes, ont conduit à l'avulsion dentaire à l'aide d'un davier approprié.
- **Les extractions ont été atraumatiques sans déchirure muqueuse**, les papilles gingivales ont été supprimées, ce qui a permis d'obtenir deux berges rectilignes faciles à suturer d'une façon hermétique ; les alvéoles ont été vérifiées à la curette. Les septas inter dentaires ont été réséqués à minima, les esquilles osseuses et les tissus de granulation intra-alvéolaires ont été curetés, car ils peuvent constituer des obstacles mécaniques à la formation d'un caillot hémostatique de qualité « maître d'œuvre de la cicatrisation ».
- Selon la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO), les procédures d'avulsion dentaire présentant des risques hémorragiques modérés, ont été contrôlés par des mesures d'hémostase locale.
- **Une compression bi digitale continue, contrôlée**, chaque 30 secondes à l'aide d'un chronomètre mis en marche dès la première seconde d'avulsion dentaire, a permis de calculer la durée nécessaire à l'arrêt du saignement.
- **Les produits hémostatiques ont été exceptionnellement utilisés**, afin de ne pas biaiser notre étude. Par ailleurs, nous avons exclu de notre étude tous les produits cellulotiques de type

surgicel, qui peuvent provoquer des nécroses muqueuses liées à l'action chimique du composant soluble (acide uronique) du produit, entravant ainsi le processus de cicatrisation.

Nous avons fait appel à des produits à base de collagène (éponges hémostatiques en collagène) ou à des gouttières hémostatiques (à base d'élastomère de synthèse), lors de complications hémorragiques.

La cicatrisation de première intention est rapide du fait qu'elle se déroule dans un environnement protégé des agressions bactériennes et physiques par pression du bol alimentaire lors de la mastication. La phase inflammatoire est raccourcie, le caillot est rapidement formé, ce qui permet d'éviter les complications relatives à la cicatrisation dues au traitement par bévacizumab.

Pour les arguments précédemment évoqués, **une cicatrisation de première intention a été recherchée**. Ainsi, les berges ont été suturées le plus hermétiquement possible à l'aide d'un fil de suture classique « Vicryl 3.0 ». Tout en minimisant la tension exercée sur les tissus.

- **Une prescription d'antalgique de type paracétamol** a été préconisée en cas de douleur à raison de 2g par jour, sans dépasser les 4g par 24H.
- **Une prescription antiseptique** (bains de bouche), à base de la chlorhexidine a été recommandée 48h après avulsion dentaire, afin de ne pas perturber la formation du caillot sanguin.
- **Les recommandations post opératoires ont été bien expliquées au patient** : ne pas fumer, ne pas solliciter le site d'extraction par la langue, éviter les aliments chauds, privilégier les aliments mous et tièdes et maintenir une bonne hygiène.
- **Les suites opératoires ont fait l'objet d'un protocole de surveillance strict** applicable à l'ensemble des malades. Elles ont été enregistrées scrupuleusement dans le dossier du malade et tout accident ou incident a été rapporté. (Fiche clinique annexe I)

Protocole d'avulsion dentaire chez un patient sous bévacizumab

- Concertation avec le médecin traitant ;
- Bilan biologique récent : $PN \geq 1500/mm^3$, plaquette $\geq 50\ 000/mm^3$;
- Prendre en charge le patient en intercure du traitement « Bévacizumab », loin de la phase d'aplasie médullaire pour les patients sous bithérapie ;
- Antibioprophylaxie : 1 g d'amoxicilline la veille de l'avulsion et poursuivre l'antibiotique pendant 7 jours (Macrolide en cas d'allergie) ;
- Bain de bouche à la chlorhexidine pendant 30 secondes avant l'anesthésie ;
- Anesthésique sans vasoconstricteur ;
- Procédure atraumatique ;
- Sutures hermétiques sans tension ;
- Contrôle rigoureux d'hémostase ;
- Respect des recommandations post opératoires ;
- Contrôles cliniques.

En cas de complications.

Complication hémorragique

- **Recours à des produits hémostatiques à base de collagène ;**
- **Gouttière hémostatique à base d'élastomère de synthèse.**

Complication de cicatrisation

- **Poursuivre l'antibioprophylaxie jusqu'à cicatrisation muqueuse complète (pendant 21jours) ;**
- **Bain de bouche antiseptique à base de chlorhexidine ;**
- **Contrôle clinique et radiologique.**

1.4.4 Protocole d'évaluation

Bien entendu, la prise en charge de ces patients s'est réalisée compte tenu d'un examen clinique minutieux basé sur un dossier clinique adapté à ce type de pathologie que nous avons établie préalablement dans notre service et tel qu'il est décrit en annexe I.

Dans le cadre d'un protocole rigoureux d'évaluation, afin d'éviter au maximum le risque d'erreur, ces patients ont nécessité un suivi dont le rythme de contrôle a été basé sur les différents critères de jugement précédemment cités. Il a été élaboré et fixé selon le tableau ci-dessous.

Tableau I: Rythme de contrôle des patients selon les différents critères de jugement.

Contrôle	Rythme						
	H1	H48 à H72	J7	J15	J30	J60	J90
Clinique							
Hémorragie	X	X					
Œdème			X	X	X		
Douleur			X	X	X		
Infection			X	X	X		
Os alvéolaire exposé			X	X	X		
Cicatrisation muqueuse			X	X	X		
Radiologique						X	X

H : heure. J : Jour

1.4.4.1 Contrôle clinique à une heure (1H)

Un contrôle d'hémostase secondaire après une heure (1h) de temps a été assuré en clinique par le praticien. Le patient n'était pas autorisé à rentrer chez lui avant que le saignement ne soit parfaitement maîtrisé.

1.4.4.2 Contrôle clinique quarante-huit à soixante deux heures (48 à 72H)

Idéalement le patient devait être revu après **48 h à 72 h**, afin de contrôler le bon déroulement de la phase de la fibrinolyse, mais vu les contraintes liées à la difficulté de déplacement du patient ainsi que le risque accru lié à la contamination par la Covid 19. Ces contrôles ont été optionnels.

Les 3 jours qui suivent l'acte chirurgical représentent la période postopératoire qui comporte le plus de risque de saignement : le patient doit en être averti et le moindre saignement persistant doit le conduire à consulter.

1.4.4.3 Contrôle clinique et ablation du fil au septième jour (J7)

L'œdème, l'infection et un os alvéolaire exposé ont fait l'objet d'un contrôle minutieux et sous un bon éclairage.

La douleur postopératoire a été évaluée selon l'échelle visuelle analogique (EVA) de 10 unités, une échelle de notion graphique qui varie entre 0 (aucune douleur) à 10 (douleur intense). Cette échelle d'auto-évaluation, est sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleur chronique.³⁰⁴

L'échelle analogique visuelle « EVA » se présente sous la forme d'une règlette en plastique de 10 cm graduée en mm, qui peut être présentée au patient horizontalement ou verticalement. Sur la face présentée au patient, se trouve un curseur qu'il mobilise le long d'une ligne droite dont l'une des extrémités correspond à "Absence de douleur" et l'autre à "Douleur maximale imaginable".

Le patient doit, le long de cette ligne, positionner le curseur à l'endroit qui situe le mieux sa douleur. Sur l'autre face, se trouvent des graduations millimétrées vues seulement par le soignant. La position du curseur mobilisé par le patient permet de lire l'intensité de la douleur, mesurée en millimètres.

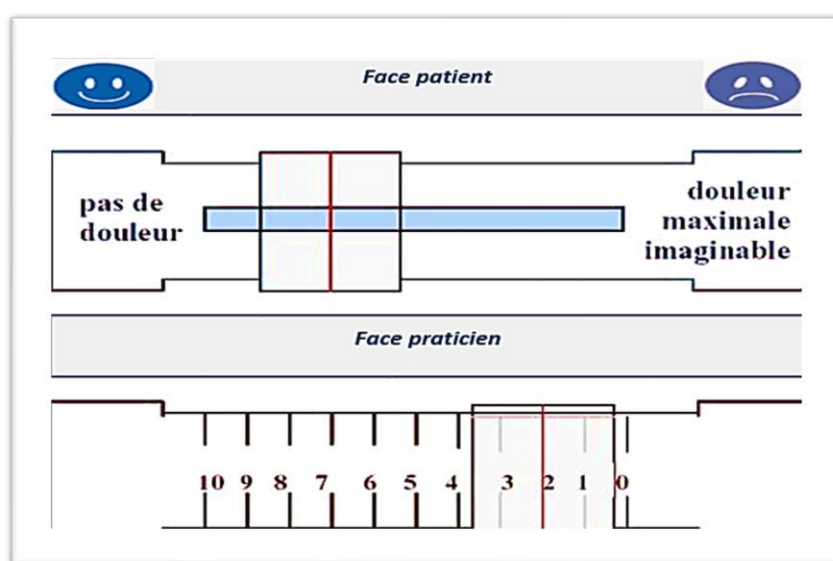


Figure 1: L'échelle analogique visuelle (EVA)³³⁰

1.4.4.4 Contrôle clinique, au quinzième jour (J15)

La douleur, l'œdème, l'infection et ou un os alvéolaire exposé ont fait l'objet d'un contrôle minutieux.

1.4.4.5 Contrôle clinique, au vingt-huitième jour (J28)

Nous avons recherché principalement à un mois le recouvrement total et la fermeture de l'alvéole (épithélialisation complète de l'alvéole).

1.4.4.6 Contrôle clinique et radiologique à deux mois (J60)

Un examen clinique et radiologique type RVG ont permis de rechercher ou de mettre en évidence les éventuelles complications d'ostéochimionécrose des maxillaires (ONM).

1.4.4.7 Contrôle au troisième mois (J90)

Un examen radiologique type RVG a permis de contrôler l'ossification osseuse et d'intercepter les complications d'ostéonécrose des maxillaires (ONM).

Ces intervalles de contrôles cliniques et radiologiques ont été mis au point en se basant sur le processus de cicatrisation préalablement décrit dans le chapitre « Cicatrisation ». Les séquences de contrôles cliniques ont été basées sur le calendrier de « SCHROEDER ». (Voir page 51)

La cicatrisation implique la participation de nombreux processus physiologiques, où voisinent entre autres les phénomènes d'hémostase, d'inflammation et de réparation.

A chaque étape, celle-ci peut être entravée ou retardée dans son déroulement sous l'influence de divers facteurs. Il revient donc au praticien soucieux d'éviter toute complication postopératoire de les identifier et de les prendre en compte.

1.5 Critères de jugement

1.5.1 Critère principal

1.5.1.1 Retard de cicatrisation muqueuse

Il est essentiellement basé sur la persistance de l'un des signes cliniques, précédemment documentés :

- Douleur,
- Infection,
- Œdème,
- Os alvéolaire exposé,
- Absence de recouvrement muqueux ; au-delà du **délai moyen de cicatrisation muqueuse** , estimé **de 2 à 3 semaines**, pour l'avulsion dentaire.¹⁰³

La présence de l'un des signes cliniques précédemment cités, **lors du contrôle clinique à 1 mois**, a été jugée comme « **Retard De Cicatrisation** », ce qui constitue notre critère de jugement.

1.5.2 Critères secondaires

1.5.2.1 Complications hémorragiques post-extractionnelles

Dans la plupart des études, une hémorragie buccale est comptabilisée lorsqu'un geste local d'hémostase a été réalisé ou lorsqu'une prise en charge générale a été nécessaire.³⁰⁵

En médecine dentaire, il est important de différencier trois types de complications hémorragiques :

→ **Les complications hémorragiques mineures** : où le saignement est arrêté par une simple compression mécanique ;

→ **Les complications hémorragiques modérées** : nécessitant la reprise de l'hémostase locale au fauteuil dentaire, par les moyens d'hémostase locaux ;

→ **Les complications hémorragiques majeures** : une prise en charge générale est nécessaire avec transfusion plaquettaire et/ou hospitalisation.

Le critère d'évaluation des complications hémorragiques a été le **pourcentage (%) des complications hémorragiques recensées** au cours de notre étude.

1.5.2.2 Toxicité du bévacizumab sur la muqueuse buccale

Les mucites ont été classées selon la classification de l'OMS.³⁰³(voir page 77: classification de mucites ; tableau III).

1.5.2.3 Ostéochimionécrose des maxillaires

- Cliniquement :

La présence d'os exposé dans la région alvéolaire, depuis plus de 8 semaines, chez des patients ayant subi d'avulsion dentaire au cours d'un traitement par bévacizumab.

- Radiologiquement :

On observe des images d'épaississement de la lamina dura, une ostéolyse, une sclérose diffuse, un os dense d'aspect « sucre mouillé », une déposition osseuse sous-périostée et une absence ou mauvaise cicatrisation d'un site d'avulsion. Il est possible aussi de voir des séquestres osseux.

1.6 Définition des variables

1.6.1 Variables liées au patient

- L'âge : Défini comme l'âge du patient au moment de l'inclusion dans l'étude ;
- Sexe du patient : Masculin ou féminin ;
- Motif de consultation : Le patient consulte pour une raison fonctionnelle objectivée par la douleur, une remise en état de la cavité buccale ou un motif prothétique ;
- Hygiène de vie : Tabac et alcool (Oui, Non) ;
- Tares associées : Maladie chronique concomitante (diabète équilibré, HTA, désordre thyroïdien, autres).

1.6.2 Variables liées à la maladie néoplasique

- **Type de tumeur** : Localisation de la tumeur primitive.
- **Classification du cancer** : Classification TNM
Les tumeurs malignes seront identifiées selon la classification internationale T.N.M. Le système T.N.M. basé sur l'évaluation de trois éléments, permet de catégoriser facilement chaque situation tumorale. (Voir page 12, classification TNM)
- Localisation des métastases : une localisation secondaire du cancer a été classée selon qu'il s'agisse d'une localisation hépatique ou extrahépatique.
- **Stade du cancer** :
 - Stade I : Maladie très localisée ;
 - Stade II : Maladie localisée ;
 - Stade III : Maladie localement avancée ;
 - Stade IV : Maladie avec des métastases à distance.

1.6.3 Variables liées au traitement antinéoplasique

- **Chimiothérapie / Thérapie ciblée (Bévacizumab)** :
 - Date de début : date de la première administration du traitement ;
 - Protocole (médicaments, doses) : combinaison des médicaments, leurs doses et modalités d'administration ;
 - Type de chimiothérapie : Adjuvante ou néoadjuvante ;
 - Date de la dernière cure de chimiothérapie : la date de la dernière administration du traitement (chimiothérapie) par rapport à la date d'avulsion dentaire ;
 - Date de la dernière cure du bévacizumab : la date de la dernière administration du traitement (bévacizumab) par rapport à la date d'avulsion dentaire ;
 - Date de reprise de traitement : la date de reprise de traitement par chimiothérapie conventionnelle et ou thérapie ciblée (bévacizumab) après l'avulsion dentaire ;
 - Protocole d'intercycle bévacizumab : chaque 15jours ou bien chaque 21jours.

1.6.4 Variables liées à l'état de la cavité orale

- Hygiène buccale : bonne ou mauvaise ;
- Mucite buccale : stomatite buccale classée selon la classification d'OMS ;
- Langue géographique : la langue présente des aires de dépapillation cernée par une bordure serpiginieuse surélevée. La topographie de ces lésions varie dans le temps, d'une façon imprévisible, ce qui constitue un élément déterminant pour le diagnostic.
- Pigmentation de la muqueuse buccale : une dyschromie de la muqueuse orale.
- Dent à extraire (siège) : localisation maxillaire ou mandibulaire.
- Dent à extraire (anatomie) : pluriradiculées ou monoradiculées.

1.6.5 Variables liées aux durées moyennes des traitements antinéoplasiques

○ Bévacizumab :

- Durée moyenne d'intervalle libre du bévacizumab avant l'avulsion dentaire : Durée par jour calculée entre la dernière administration du bévacizumab et l'acte d'avulsion dentaire.
- Durée moyenne d'intervalle libre du bévacizumab après avulsion dentaire (Délai de reprise) : Durée par jour calculée depuis le jour de l'avulsion dentaire jusqu'à la reprise du traitement par le bévacizumab.
- Durée moyenne totale d'intervalle libre du bévacizumab : Durée moyenne d'intervalle libre du bévacizumab avant l'avulsion dentaire + Durée moyenne d'intervalle libre du bévacizumab après avulsion dentaire.

○ Chimiothérapie :

- Durée moyenne d'intervalle libre de chimiothérapie avant l'avulsion dentaire : durée par jour calculée entre la dernière administration de la chimiothérapie et l'acte d'avulsion dentaire.
- Durée moyenne d'intervalle libre de chimiothérapie après avulsion dentaire (Délai de reprise) : Durée par jour calculée entre le jour d'avulsion dentaire et la reprise de traitement par chimiothérapie.
- Durée moyenne totale d'intervalle libre de chimiothérapie : Durée moyenne d'intervalle libre de chimiothérapie avant l'avulsion dentaire + Durée moyenne d'intervalle libre de chimiothérapie après avulsion dentaire.

1.6.6 Variables liées à l'avulsion dentaire proprement dite

- Une formule de numération sanguine (FNS) : globule blanc (GB), globule rouge (GR), plaquettes (PLT), hémoglobine (HG).
- Durée de saignement : le temps nécessaire à l'arrêt du saignement après l'avulsion dentaire.
- Le recours à des produits hémostatiques : l'obtention d'une hémostase correcte requiert l'emploi des produits hémostatiques.
- Le recours à des gouttières hémostatiques : l'obtention d'une hémostase correcte

requiert l'emploi des gouttières hémostatiques.

- Temps d'intervention : le temps nécessaire (min) pour accomplir l'intervention d'avulsion dentaire.

1.6.7 Variables liées à la prescription médicamenteuse

- **L'antibioprophylaxie** :
 - Respectée : implique une durée d'antibioprophylaxie de 8 jours à partir de la veille de l'intervention d'avulsion dentaire.
 - Non respectée : une durée de prise d'antibiotique inférieure à 8 jours.
 - Prolongée à 15 jours : une prise d'antibiotique pendant une durée de 15 jours.
 - Prolongée à 21 jours : une prise d'antibiotique pendant une durée de 21 jours.
- **Antalgique** (oui, non) : une douleur réclame une prise ou non d'antalgique, après l'avulsion dentaire.
- **Bains de bouche** (oui, non) : l'utilisation d'un bain de bouche ou pas 48h après l'avulsion dentaire.

1.6.8 Variables liées aux manifestations cliniques post opératoires

- **Douleur** : une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable évaluée selon l'échelle visuelle analogique (EVA).
- **Œdème** : tuméfaction en regard de la dent extraite, légèrement douloureuse, déformant parfois le visage, élastique, plus ou moins ferme, ne prend pas le godet.
- **Infection** : l'infection post opératoire peut toucher : les tissus mous (cellulite) ou le tissu osseux (ostéite).
- **Os alvéolaire exposé non cicatrisé** : os mis à nu non recouvert par le tissu muqueux.
- **Fermeture de l'alvéole** : La fusion des lèvres épithéliales (épithélialisation complète de l'alvéole).

1.6.9 Variables liées aux complications post-extractionnelles

- **Complications hémorragiques** : modérées ou sévères.
- **Retard de cicatrisation** : la persistance de l'un des signes cliniques (douleur, œdème, infection, os exposé, l'absence d'épithélialisation d'alvéole) au-delà du délai moyen de cicatrisation. (Deux à trois semaines).
- **Ostéochimionécrose** : os exposé nécrosé au-delà de 8 semaines au maxillaire ou à la mandibule, provoquée par l'avulsion dentaire.

1.7 Recueil et analyse d'informations

Les informations ont été recueillies à partir des documents sources du patient (dossier médical, bilans sanguins, bilan radiologique), transcrits sur une fiche de renseignements pour chaque patient dans l'étude. (Fiche clinique : voir annexe I)

Les données ainsi obtenues ont été numérisées pour être stockées et analysées. L'analyse a été effectuée avec le logiciel SPSS version 23.

1.8 Analyse statistique

L'analyse statistique consiste à estimer les effectifs et le pourcentage pour les variables qualitatives, les moyennes et les écarts-types, pour les variables quantitatives.

Le test de khi-deux (χ^2) a été utilisé pour comparer deux pourcentages lorsque la variable était qualitative, et le test de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à cinq. Le Test (T) de Student pour comparer deux moyennes lorsque la variable était quantitative.

Le test de tendance (χ^2 de Mantel) a été utilisé pour choisir le seuil optimal en vue de dichotomiser les variables avec plusieurs niveaux d'exposition (classes d'une variable quantitative). Le χ^2 de Mantel-Haenszel a été utilisé comme test d'ajustement pour neutraliser l'effet d'une tierce variable dans l'étude de la relation entre deux variables.

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer deux moyennes lorsque la référence à la loi normale n'était pas possible et/ou lorsque le test de Bartlett montrait que les variances des deux groupes différaient significativement. Erreur de risque α était fixé à 5 %.

La saisie des données, leur contrôle ainsi que leur analyse ont été réalisées par l'utilisation du logiciel SPSS version 23.

1.9 Echancier du programme du travail

Notre travail a débuté par une recherche bibliographique relative à notre sujet de recherche. Chaque document a fait l'objet d'une analyse minutieuse dans le contenu et l'apport sur cette question. Cette recherche a permis l'élaboration précise et détaillée de notre protocole d'application et de suivi.

Cette première phase comporte aussi le recrutement des malades et leur prise en charge par le protocole faisant l'objet de recherche. Pour chaque malade faisant partie de notre échantillon et lorsqu'une prise en charge a été nécessaire dans notre spécialité, un dossier a été établi. Cette première étape s'est étalée sur environ deux années.

La seconde étape a été consacrée à l'exploitation des dossiers et des résultats obtenus (favorables ou défavorable), ce qui nous a permis d'évaluer notre protocole, ses avantages, ses complications et ses inconvénients et de tirer les conclusions et les remarques éventuelles.

Durant la troisième année, la rédaction de la thèse a été effectuée, en se basant sur les résultats de la recherche ainsi que la discussion par rapport aux références bibliographiques, et ce après avoir établi un plan de travail préalablement corrigé par le directeur de la thèse.

1.10 Ressources

1.10.1 Personnels disponibles prévus pour l'exécution de la recherche

- Toutes les étapes cliniques ont été faites par le même opérateur.
- Une assistante dentaire a contribué à ce travail dans les limites de sa formation.
- Les oncologues traitants ont fourni des informations précises sur l'état du patient à travers une fiche navette soigneusement remplie et aussi ont collaboré par l'orientation des patients nécessitant des soins dentaires au sein de notre service de chirurgie dentaire.
- Médecins biologistes, et techniciens du laboratoire de biologie clinique du C.H.U Frantz Fanon de Blida, ont intervenu par la réalisation d'un bilan préopératoire.
- L'étape radiologique a été assurée par un technicien en radiologie au sein de la clinique dentaire Zabana.

1.10.2 Moyens matériels mis à notre disposition

1.10.2.1 Produits consommables

- Gants de chirurgie ;
- Anesthésique sans vasoconstricteur (mépivacaine 3%) ;
- Aiguilles jetables pour l'anesthésie locale ;
- Champs opératoires jetables ;
- Produits et solution antiseptiques ;
- Compresse ;
- Lame de bistouri ;
- Fil de sutures ;
- Mèches et produits d'hémostase et de compression intrinsèque : Collagène, éponges hémostatiques résorbables ;
- Les élastomères de synthèse pour la réalisation des gouttières hémostatiques ;
- Bain de bouche antiseptique type chlorhexidine ;
- Ces produits sont fournis en partie par le C.H.U Frantz Fanon et le département de médecine dentaire de la faculté de Blida.

1.10.2.2 Produits non consommables

- Fauteuil dentaire ;
- Seringues métalliques pour anesthésie locale ;
- Plateaux d'examen ;
- Matériels d'extractions : Daviers, Syndesmotomes, Elévateurs, Curettes ;
- Porte lame bistouri ;
- Pinces plates ;
- Pince à griffes ;
- Pinces gouge ;

- Pinces porte aiguilles ;
- Ciseaux coupe fils ;
- Appareil de radio retro alvéolaire avec la Radiovisiographie (RVG).

1.11. Contributions scientifiques

1.11.1 Unité de pathologie et chirurgie buccales de la clinique de chirurgie dentaire C.H.U de Blida

- Toute la partie expérimentale proprement dite a été réalisée au niveau de l'unité de pathologie et de chirurgie buccale " C.H.U de Blida, clinique de chirurgie dentaire Zabana " sous la responsabilité du professeur chef de service et du docteur chef d'unité.
- Prise en charge pour l'extraction dentaire, de même que les contrôles après l'acte opératoire.

1.11.2 Service d'oncologie du C.H.U de Blida, service d'oncologie médicale du centre anti-cancer de Blida et service d'oncologie du C.H.U de Beni Messous d'Alger

C'est principalement au niveau de ces services que le recrutement des malades sous traitement antiangiogénique par type anticorps monoclonal (bévacizumab) a été effectué.

Une lecture exhaustive du dossier médical a été effectuée en collaboration avec l'oncologue traitant afin d'apprécier d'une façon précise les traitements antinéoplasiques (type, nom, dose et durée de traitement...). Les patients qui ont nécessité une prise en charge bucco-dentaire ont été orientés au service de chirurgie dentaire.

1.11.3 Laboratoire central du C.H.U de Blida

Ce service a été sollicité pour tous les bilans biologiques (FNS) en fonction du protocole opératoire.

1.11.4 Service d'épidémiologie et de médecine préventive du C.H.U de Blida

Les méthodologistes ont joué un rôle capital dans notre étude ; ils ont contribué à la préparation et à la correction du protocole du plan d'analyse, à la définition des variables et à l'analyse des données.