



HAL
open science

Le traitement en urgence de la pulpite irréversible sur molaire mandibulaire : de l'hypothèse d'un traitement par corticothérapie per-os à la proposition d'un Protocole de Recherche Clinique

Léonard-Marie Jallon

► **To cite this version:**

Léonard-Marie Jallon. Le traitement en urgence de la pulpite irréversible sur molaire mandibulaire : de l'hypothèse d'un traitement par corticothérapie per-os à la proposition d'un Protocole de Recherche Clinique. Chirurgie. 2014. dumas-00941241

HAL Id: dumas-00941241

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00941241v1>

Submitted on 3 Feb 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année : 2014

Thèse N° : 6

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Léonard JALLON

Né le 18 décembre 1987 à Avignon (84)

Le 27 Janvier 2014

Le traitement en urgence de la pulpite irréversible sur molaire mandibulaire : De l'hypothèse d'un traitement par corticothérapie per-os à la proposition d'un Protocole de Recherche Clinique.

Directeur de thèse

M. R. DEVILLARD

Membres du Jury

M. J-C.FRICAÏN	Professeur des Universités	Président
Mme. D.ORIEZ	Maitre de Conférences des Universités	Assesseur
Mme. E.ARRIVE	Maitre de Conférences des Universités	Assesseur
M. C.BOU	Maitre de Conférences des Universités	Assesseur
M. R.DEVILLARD	Maitre de Conférences des Universités	Directeur

UNIVERSITE BORDEAUX SEGALEN

Président	M. Manuel TUNON de LARA
Vice Présidents	
Conseil scientifique	M. Pierre DOMINGUES DOS SANTOS
Conseil des études et de la vie universitaire	M. Nicole RASCLE
Conseil d'administration	M. Antoine de DARUVAR
Relations Extérieures	M. Vincent DOUSSET

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Directeur	M. Jean-François PELI	58-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Formation initiale	M. Yves DELBOS	56-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche	M. Jean-Christophe FRICAIN	57-02
Directeur Adjoint - Chargé des Relations Internationales	M. Jean-François LASSERRE	58-02
Coordonateur A.E.A.	M. Jean Marie MARTEAU	57-02

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-02
Mlle Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Jean	DAVID	Prothèse dentaire	58-02
Mme Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-02
M. J-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Melle Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-03
M. Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-02
M. Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Jean-Pierre	BLANCHARD	Prothèse dentaire	58-02
M. Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mlle Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M. Sylvain	CATROS	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M. Stéphane	CHAPENOIRE	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M. Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M. Reynald	DA COSTA NOBLE	Parodontologie	57-01
M. François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M. Raphael	DEVILLARD	Odontologie conservatrice- Endodontie	58-01
M. Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-02
M. Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M. Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-02

M. Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-02
M. Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme Dominique	ORIEZ	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. Jean-François	PELI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M. Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mlle Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mlle Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M. Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

ASSISTANTS

M. Terence	BARSBY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme Aurélie	BARSBY-EL-KHODER	Prothèse dentaire	58-02
Mme Mélanie	BOES-HULLMAN	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Julien	BROTHIER	Prothèse dentaire	58-02
Melle Caroline	CHANE-FANE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Mathieu	CLINKEMAILLIE	Prothèse dentaire	58-02
M. Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
M. Guillaume	CRESTE	Prothèse dentaire	58-02
Mme Hélène	DENOST	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mlle Aurélie	DUARTE	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. Guillaume	FENOUL	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mlle Geraldine	FERRERO-MOURGUES	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Nicolas	GLOCK	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Melle Sandrine	GROS	Orthopédie dento-faciale	56-02
Melle Amandine	LAVAUD	Odontologie pédiatrique	56-01
Melle Alice	LE NIR	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme Karine	LEVET	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Melle Maria-Gabriela	MARC	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. Matthieu	MEYER	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Melle Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
Melle Virginie	PANNEREC	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Melle Candice	PEYRAUD	Odontologie pédiatrique	56-01
M. Jean-Philippe	PIA	Prothèse dentaire	58-02
M. Mathieu	PITZ	Parodontologie	57-01
M. Cyril	VIDAL	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. François	VIGOUROUX	Parodontologie	57-01

MAJ 01/11/2013

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe FRICAIN

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier à la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université Bordeaux II

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales

D.E.A. Biologie Santé

C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale

Directeur adjoint-Chargé de la recherche

BORDEAUX

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse,

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Dominique ORIEZ

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier à la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'Université Bordeaux II

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

C.E.S d'Anthropologie

C.E.S de Parodontologie

C.E.S d'Odontologie Conservatrice

Responsable de la sous-section d'Odontologie Conservatrice Endodontie

BORDEAUX

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury de cette
thèse,*

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Mademoiselle le Docteur Elise ARRIVE

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier à la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université Bordeaux II

Docteur de l'Université Bordeaux II, Mention Sciences Biologiques et Médicales
Option Santé Publique et épidémiologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalier Universitaire à la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université Bordeaux II

D.U Prise en charge du VIH et des hépatites virales

D.U Santé communautaire

DEA Epidémiologie

DESS Projets de santé en situation de développement

BORDEAUX

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury de cette thèse,

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

Je vous remercie de la sollicitude et de l'aide précieuse que vous avez apportées tout au long de la mise en place de cette étude.

A Monsieur le Docteur Raphaël DEVILLARD

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier à la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'Université Bordeaux II

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Paul Sabatier, Toulouse

C.E.S. d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie

Lauréat de la Faculté de Chirurgie-dentaire de Toulouse

BORDEAUX

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'avoir dirigé cette thèse et de
participer au jury,*

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

*Je vous remercie de la sollicitude et de l'aide précieuse que vous avez apportée
tout au long de mon travail de thèse et de la mise en place de cette étude.*

A Monsieur le Docteur Christophe BOU

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier à la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'Université Bordeaux II

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

C.E.S Prothèse maxillo-faciale

D.U Economie de la santé et organisation professionnelle en Odontologie

D.U Odontologie légale et Expertise

Doctorat de l'Université Toulouse III

DEA Anthropologie physique Bordeaux 1

Membre FRE 2960/ Laboratoire anthropologie Toulouse III

Responsable de la sous-section Santé Publique

Expert judiciaire en identification odontologique auprès de la Cour d'appel de
Bordeaux.

BORDEAUX

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de rapporter cette thèse et de
participer au jury,*

Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

Remerciements

Je dédie cette thèse à mes **parents** qui m'ont ouvert l'esprit vers les Sciences.

Je remercie mes **parents** qui m'ont soutenu pendant toutes mes études et ma **mère** pour sa relecture attentive et bienveillante.

Je remercie tous mes proches de leurs inestimables soutiens :

Mes **frères** et **sœur** dont je suis fier,

Mes amis et binômes **Bertrand JACQUIER** et **Emmanuel MASSON-REGNAULT** qui m'ont accompagné tout au long de mes études,

Tous **mes amis** pour la solide amitié qu'ils me portent.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

Sommaire

INTRODUCTION	16
1. La pulpite irréversible.....	18
1.1. Etiologie	18
1.2. Sémiologie	18
1.2.1. Douleurs spontanées.....	19
1.2.2. Douleurs provoquées	19
1.3. Diagnostic	19
1.3.1. Diagnostic clinique	19
1.3.2. Diagnostic radiologique.....	20
1.3.3. Diagnostic différentiel et classification des différentes pulpopathies.....	20
1.4. Innervation pulpaire	20
1.5. Rappels histologiques	21
1.5.1. Spécificité des réactions pulpo-dentaires	21
1.5.2. Dynamique de l'inflammation pulpaire	22
1.5.3. Phénomènes algiques	24
1.6. Traitements.....	25
1.6.1. Prise en charge de référence de la pulpite irréversible aiguë en urgence	25
1.6.2. Circonstances d'échecs au niveau des molaires mandibulaires	26
1.6.3. Les techniques anesthésiques alternatives	29

2.	Intérêt thérapeutique des glucocorticoïdes de synthèse	31
2.1.	Rappel théoriques.....	31
2.1.1.	Pharmacocinétique	31
2.1.2.	Effets métaboliques	31
2.1.3.	Effets secondaires	32
2.1.4.	Interactions médicamenteuses (79)	32
2.1.5.	Précautions d'emploi (79)	33
2.1.6.	Indications (79).....	33
2.1.7.	Contre-indications	33
2.2.	Utilisation thérapeutique en Médecine Bucco-dentaire.....	34
2.2.1.	Données de la littérature	34
2.2.2.	Mécanisme de l'action anti-inflammatoire des corticoïdes	35
3.	Questionnaire sur la prise en charge en urgence de la pulpite irréversible aigue sur molaire mandibulaire en pratique libérale.	37
3.1.	Contexte et Problématique	37
3.2.	Objectifs.....	37
3.3.	Matériel et méthodes.....	38
3.3.1.	Schéma d'étude.....	38
3.3.2.	Création d'un questionnaire	38
3.3.3.	Analyse statistique	40
3.4.	Résultats	40
3.5.	Discussion	46

3.6. Conclusion	50
4. Réponse à un appel d'offre interne de recherche clinique au C.H.U de Bordeaux et rédaction d'un protocole d'essai clinique. Du projet à la réalisation.	51
4.1. Contexte.....	51
4.1.1. Historique	51
4.1.2. Réglementation et éthique actuelle de la recherche clinique en France	52
4.2. Matériel et méthodes.....	54
4.2.1. La méthodologie de l'essai clinique	54
4.2.2. Les acteurs de la recherche biomédicale	55
4.2.3. Le Protocole de recherche biomédicale.....	57
4.2.4. Le plan global type	58
4.3. Réalisation du projet de recherche « Pulpisolone » au C.H.U de Bordeaux	58
4.3.1. Contexte	58
4.3.2. Objectifs de « Pulpisolone ».....	59
4.3.3. Présentation du projet « Pulpisolone »	60
4.3.4. Méthodologie et démarches personnelles pour « Pulpisolone » au C.H.U de Bordeaux.	62
4.3.5. Soumission du dossier AOI à la DCRI.....	65
4.4. Discussions.....	66
CONCLUSION	68

ABREVIATIONS

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CGRP : Calcitonine-Gen Related Peptide
PGE2 : Prostaglandine E2
COX : Cyclo-oxygénase
IL : Interleukine
TNF : Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumorale)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
HAS : Haute Autorité de Santé
NOS : Nitric Oxide Synthase
AIS : Anti-Inflammatoires Stéroïdiens
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens
CO2 : Dioxyde de Carbone
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ORL : Oto-rhino-laryngologie
ICH : International Conference on Harmonization
CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes participant à une Recherche Biomédicale
ABID : Avec Bénéfice Individuel Direct
SBID : Sans Bénéfice Individuel Direct
CPP : Comité de Protection des Personnes
AC : Autorité Compétente
CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
ARC : Attaché de Recherche Clinique
ISAS : Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale
EN : Echelle Numérique
TRC : Technicien de Recherche Clinique
CMG : Centre de Méthodologie et de Gestion des données
USMR : Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique
CETD : Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur
MCU-PH : Maître de conférences des universités – Praticien Hospitalier
ASNM : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé
PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique
ADF : Association des Dentistes de France

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Point d'action des corticoïdes sur le métabolisme de l'acide arachidonique.....	35
Figure 2 : Appréhension du praticien face à la prise en charge en urgence de la pulpite irréversible mandibulaire.....	40
Tableau 1 : Méthodes anesthésiques en fonction de leurs intentions.....	42
Figure 3 : Efficacité estimée de l'anesthésie lors de la prise en charge en urgence de la pulpite irréversible mandibulaire.....	42
Figure 4 : Confort du soin estimée pour le patient par le praticien lors de la prise en charge en urgence de la pulpite irréversible mandibulaire.....	43
Figure 5 : Prescription médicamenteuse réalisée à la suite de la prise en charge en urgence de la pulpite irréversible sur molaire mandibulaire.....	45
Figure 6 : Auto-évaluation de la prise en charge globale en urgence de la pulpite irréversible mandibulaire par les chirurgiens-dentistes.....	45

Le traitement en urgence de la pulpite irréversible sur molaire mandibulaire : De l'hypothèse d'un traitement par corticothérapie per-os à la proposition d'un Protocole de Recherche Clinique.

INTRODUCTION

La pulpite irréversible est un état inflammatoire de la pulpe dentaire, algique, et un des principaux motifs de consultation en urgence dentaire. La littérature fait état de difficultés majeures à obtenir une anesthésie suffisante à la mandibule, notamment au niveau des molaires, pour réaliser le traitement d'urgence. Claffey et Aggarwal ont démontré un taux de succès anesthésique dans cette situation de seulement 24% et une absence de douleurs rapportée dans 30 à 40% des cas (1)(2). Ce défaut d'analgésie entraîne souvent un soin extrêmement algique pour le patient.

Depuis longtemps les praticiens rencontrent des difficultés pour contrôler l'algie du patient se présentant en urgence dans cette situation.

De nombreuses études proposent des alternatives thérapeutiques et notamment l'utilisation d'anti inflammatoires. En prémédication d'abord, ils ont permis d'augmenter légèrement les taux de succès anesthésiques (3). Puis les anti-inflammatoires stéroïdiens ont été utilisés dans plusieurs études par voie intra-osseuse en association avec des antalgiques, et un bénéfice significatif dans la sédation de la douleur à été mis en évidence (4)(5).

Cependant, l'injection intra-osseuse nécessite une instrumentation spécifique incluant une formation (6) et une co-morbidité non négligeable propre à cette technique à été démontré (7).

Il apparaissait alors pertinent de proposer la mise en place d'une corticothérapie orale de courte durée afin d'éviter les effets secondaires de ce type de prescription, tout en bénéficiant de l'action inflammatoire et antalgique de la molécule.

Après un rappel théorique sur la pulpite irréversible et sur la corticothérapie, les résultats d'un recueil d'opinion auprès des praticiens sur leur pratique quotidienne et la

prise en charge en urgence de la pulpite irréversible sur molaire mandibulaire seront exposés.

Dans une seconde partie, un protocole de recherche rédigé dans le cadre de l'appel d'offre interne du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux sera présenté et nous décrirons les étapes de développement d'un protocole de recherche clinique au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. La pulpite irréversible

La pulpite aigue irréversible est un état inflammatoire de la pulpe dentaire, associé à des signes cliniques et histologiques. L'état initial sain ne peut être rétabli quelque soit la thérapeutique mise en œuvre (8).

1.1. Etiologie

L'irritation pulpaire peut être provoquée par différents agents infectieux, physiques ou chimiques susceptibles d'entraîner une inflammation irréversible de la pulpe dentaire (9)(10)(11).

Les causes infectieuses regroupent l'inoculation septique au travers de caries, de fractures et fêlures, des mécanismes d'érosions et abrasions ou des fautes d'asepsie.

Les causes physiques regroupent les éléments mécaniques tels que les traumatismes et microtraumatismes (troubles occlusaux, bruxisme) ainsi que des éléments thermiques dus à une augmentation iatrogène de la température lors du fraisage ou à la prise exothermique de matériaux de restauration.

On peut également rencontrer des causes chimiques avec des médicaments dentaires (formol, arsénieux, phénol) ou produits dentaires (ciments, résines, composites, vernis) (12).

La pulpite irréversible peut succéder à une pulpite réversible et résulter de l'exacerbation d'une inflammation chronique, ayant progressé à bas bruit pendant un temps plus ou moins long, ou apparaitre de façon aigue (13).

1.2. Sémiologie

Le tableau clinique de la pulpite aigue regroupe des symptômes fonctionnels principalement liés à des phénomènes algiques.

1.2.1. Douleurs spontanées

Les douleurs spontanées sont pulsatiles ; liées aux diverses poussées congestives propre à l'évolution de l'inflammation pulpaire. Les douleurs se présentent sous la forme de crises douloureuses paroxystiques, séparées par des périodes de rémission complète (14).

L'intensité de la douleur dépend de l'importance de l'inflammation et du recrutement des fibres nerveuses pulpaires (au sein de sa cavité camérale) et de leur excitabilité.

La douleur peut durer quelques secondes, ou se prolonger plusieurs minutes, voire des heures (14). Les crises commencent et cessent brusquement car elles sont liées à des phénomènes de congestion et décongestion rapide, en rapport avec la situation anatomique de la pulpe (15).

La douleur est irradiante et peut-être projetée aux dents contigües, aux antagonistes et aux régions voisines, elles sont toujours homolatérales. Les douleurs de pulpites peuvent miner une névralgie faciale (14).

Lors de l'interrogatoire, l'ensemble des signes cliniques qui indiquent une atteinte sévère et irréversible de la pulpe sont : douleur spontanée, vive, lancinante (voir irradiante), pulsatile avec des exacerbations (15).

1.2.2. Douleurs provoquées

Contrairement aux douleurs dentinaires classiques, les douleurs des pulpites aiguës irréversibles se poursuivent un certain temps après l'action causale, au point de déclencher une nouvelle crise douloureuse (16).

1.3. Diagnostic

1.3.1. Diagnostic clinique

Dans le cas d'une pulpite aiguë irréversible, l'application de stimuli thermiques est douloureuse (air, cryospray, apposition de chaleur) et la réponse de la pulpe est intense, immédiate et se prolonge dans le temps (17). Il conviendra d'effectuer des percussions légères pour reconnaître la dent causale des dents adjacentes, par la localisation d'une inflammation ligamentaire associée.

1.3.2. Diagnostic radiologique

C'est un examen complémentaire permettant éventuellement de mettre en évidence la cause de l'inflammation pulpaire et d'établir le diagnostic différentiel (15).

1.3.3. Diagnostic différentiel et classification des différentes pulpopathies

La classification des pulpopathies basée sur l'étiologie et l'histopathologie n'est pas appropriée dans ce type de situation. Une classification clinique simple, basée sur les seuls symptômes révélés lors de l'observation clinique est préférable. Elle comprend : la pulpe normale, le syndrome dentinaire, la pulpite réversible, la pulpite irréversible et la nécrose pulpaire (18).

1.4. Innervation pulpaire

La pulpe est un tissu conjonctif lâche spécialisé et fibreux. Elle assure des fonctions dentinogéniques, nutritives, sensorielles et de défense de l'organe dentaire (19).

L'intensité de la douleur dépend du nombre et du type de fibres nerveuses dentaires (17). On distingue au sein du conjonctif pulpaire :

- Les fibres A- δ , myélinisées de conduction rapide (12 à 30 m/s) et de seuil d'excitation bas. La grande majorité se trouvent dans la pulpe coronaire au niveau des cornes pulpaires (20) où elles pénètrent les tubuli sur 150 à 200 μ m. Elles répondent à la stimulation des tubuli dentinaires(21). Ces fibres évoquent une douleur de pique, en éclair, violente, type décharge électrique de courte durée.
- Les fibres C, amyéliniques donc de conduction plus lente (0,5 à 2 m/s) avec un seuil d'excitation haut. Elles sont localisées dans le corps de la pulpe dans la région riche en cellules. Elles entraînent une douleur sourde, lente et irradiante à la manière d'une brûlure. Elles répondent, de part leur proximité, à la bradykinine et à la capsaïcine.

Lors de l'application d'un stimulus nociceptif, deux manifestations se produisent. La première est l'activation des nocicepteurs connectés aux fibres A- δ , responsable des douleurs vives de type pique. La seconde, plus tardive, de type diffus et irradiant, correspond à l'activation des nocicepteurs connectés aux fibres C.

Ainsi, les fibres A- δ sont impliquées dans la sensibilité dentinaire et les fibres C dans l'inflammation pulpaire (21). Ces fibres sont particulièrement sensibles aux stimulations chimiques, notamment aux molécules algogènes excitatrices produites au cours d'un phénomène inflammatoire.

1.5. Rappels histologiques

Les facteurs d'agressions entraînent à terme une inflammation pulpaire responsable de douleurs.

1.5.1. Spécificité des réactions pulpo-dentaires

La pulpe est enfermée dans une cavité aux parois inextensibles et possède une circulation collatérale réduite. D'après Iijima et al., cet état explique l'extension fréquente du processus inflammatoire à l'ensemble du tissu pulpaire lorsque l'agression est violente ou continue (19). Si l'irritation est discrète, l'augmentation de la pression intrapulpaire reste localisée à la zone inflammatoire et on assiste à un drainage lymphatique ainsi qu'à une absorption des exsudats par les capillaires de la pulpe saine voisine. Si l'agression cesse, il y a rémission et guérison de l'inflammation : nous sommes dans une pulpite réversible. Si l'agression se poursuit, la réaction inflammatoire s'étend, produisant des lésions irréversibles de la pulpe camérale et radulaire : c'est une pulpite irréversible. Le traitement de référence est la pulpectomie : l'éviction de la totalité de la pulpe dentaire. En urgence, il est d'usage de pratiquer une pulpotomie : l'élimination partielle de la pulpe contenue dans la chambre pulpaire permet une sédation des douleurs (22).

La vasodilatation provoque une augmentation de la pression intra-pulpaire responsable de l'activation spontanée des fibres nerveuses pulpaires (14). La douleur pulpaire est liée à une augmentation de la pression intra-pulpaire : elle est de 34,5mm/Hg dans une pulpe inflammatoire et de 10 mm/Hg dans une pulpe normale. Ce mécanisme permet une meilleure diffusion des protéines par la perméabilité des vaisseaux lymphatiques et une élimination des produits pro-inflammatoires. L'augmentation de la pression interstitielle balancée par l'augmentation de la pression intravasculaire est donc un phénomène protecteur de l'organe pulpaire (23)(24)(25).

L'inflammation conduit à une augmentation locale de la pression interstitielle et de l'afflux sanguin. Cette augmentation initie la hausse de l'afflux lymphatique et de

l'absorption de ces fluides dans les capillaires sains situés à proximité. La participation des tissus non inflammatoires à proximité contribue à empêcher la hausse de volume tissulaire et la pression locale. Cela va aussi favoriser l'écoulement vers l'extérieur du fluide interstitiel à travers les tubuli dentinaires exposés à l'agression et protéger l'organe pulpaire de la pénétration de substances nocives (24)(25).

1.5.2. Dynamique de l'inflammation pulpaire

L'agression pulpaire provoque la libération de nombreux médiateurs chimiques d'origine plasmatique et tissulaire. Leurs interventions synergiques composent le phénomène inflammatoire et peuvent provoquer des lésions.

L'explication de la phase neuro-vasculaire permet de démontrer le caractère purement inflammatoire de la pulpite irréversible.

1.5.2.1. La phase neurovasculaire

1.5.2.1.1. Rôle des médiateurs de l'inflammation pulpaire

Dans toute lésion pulpaire, la rupture des membranes cellulaires entraînent :

- La libération d'acide arachidonique duquel dérivent ; les prostanoides (thromboxane) produites par la cyclo-oxygénase ; et les leukotriènes produits par la lipoxygénase. Il en résulte une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une diapédèse ainsi qu'un chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles.
- La libération de bradykinine et de prostaglandines qui provoquent un œdème. Les fibres nerveuses nociceptives sont sensibilisées et un état pulpaire hyperalgique s'installe. Les fibres nerveuses stimulées libèrent de la substance P et du Calcitonine-Related Peptide (CGRP) qui agissent comme des facteurs pro-inflammatoires. Les terminaisons nerveuses participent aussi au développement de l'inflammation. Le processus inflammatoire forme une boucle permanente à rétrocontrôle positif et s'auto-entretient. La bradykinine est un puissant médiateur de douleur et d'inflammation, elle stimule les terminaisons des fibres nerveuses périphériques provoquant des douleurs et exacerbe la sensibilité des fibres aux stimuli thermique, chimique et mécanique. Il est prouvé que le taux de

bradykinine dans les pulpites irréversibles est 13 fois supérieur à celui trouvé dans la pulpe normale (26).

La prostaglandine E2 (PGE2) a été suggérée comme indicateur de la pulpite irréversible des dents permanentes (27)(28). Le taux de PGE2 dans les pulpes enflammées est 9,3 fois plus important que dans les pulpes saines. Cette hausse s'associe à une augmentation de la perméabilité vasculaire.

La cyclo-oxygénase (COX) est une enzyme clef dans la synthèse des prostaglandines car elle catalyse leur conversion à partir de l'acide arachidonique. Deux isoformes COX-1 et COX-2 ont été décrites :

- COX-1 est exprimée de manière constitutive par les cellules (29).
- COX-2 est régulée par des stimuli extracellulaires tels que les lipopolysaccharides et des cytokines (IL1 β , TNF α) (30). COX-2 est impliquée dans l'inflammation et n'est presque pas retrouvée dans la pulpe normale (31). Les macrophages pulpaire qui participent à la production de PG par COX-2 peuvent être impliqués dans la pathogénie des pulpites irréversibles (32).

La Nitric Oxide Synthase (NOS) est un médiateur important dans la pathogénie des pulpites et sa concentration se modifie lors de la transition du processus inflammatoire en pulpite irréversible (33). Le NO a des effets néfastes sur le tissu pulpaire. Ses hautes concentrations entraînent une vasodilatation excessive et une augmentation de la perméabilité vasculaire et donc de la pression intrapulpaire. Cette cascade est responsable de la nécrose pulpaire par compression des veinules pulpaire et diminution de la perfusion pulpaire (34).

1.5.2.1.2. Rôle des neuropeptides dans l'inflammation pulpaire

Les terminaisons nerveuses périphériques sensibles, stimulées au cours des pulpites par la bradykinine et les PGs libèrent différents neuropeptides impliqués dans l'inflammation de la pulpe (35) :

- La substance P, impliquée dans l'inflammation et la douleur, présente un taux significativement plus élevé dans les dents présentant un diagnostic de pulpite irréversible que dans les pulpes normales (36).
- Le CGRP est produit par le corps des cellules trigéminales puis transporté aux terminaisons nerveuses des fibres C amyéliniques pulpaire. Sa concentration est supérieure dans les pulpites irréversibles par rapport aux pulpes saines mais identique au pulpe en début de phase inflammatoire (37)(38). Il serait donc un marqueur du caractère irréversible de la pulpite.

1.5.2.1.3. Rôle des cytokines dans l'inflammation pulpaire

Les cytokines sont des protéines relarguées lors du processus inflammatoire qui potentialisent l'action des autres cellules. Elles sont produites par les cellules inflammatoires comme les macrophages, les mastocytes, les monocytes, mais aussi par les cellules non inflammatoires comme les fibroblastes ou les lymphocytes. On distingue :

- Les cytokines pro-inflammatoires : IL-1 et TNF- α . Elles peuvent induire des pulpites chez le rat (39) et TNF- α est présent en plus grande quantité dans les pulpites irréversibles symptomatiques par rapport au tissu pulpaire sain (40).
- Les cytokines anti-inflammatoires : IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 et IL-13 sont synthétisées par les lymphocytes T et régulent la réponse immunitaire. Le taux d'IL-6 est 3000 fois plus élevé dans les dents à symptomatologie douloureuse que dans la pulpe saine (41).
- Les chemokines tel IL-8 : elles sont de puissantes cytokines pro-inflammatoires agissant sur la migration des cellules immunocompétentes. IL-8 à un rôle dans la destruction tissulaire et un patient atteint d'une pulpite irréversible présente un taux 23 fois plus important d'IL-8 qu'un patient sain (42).

1.5.3. Phénomènes algiques

La douleur est une « *expression sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion réelle ou potentielle tissulaire ou décrite en termes d'une telle lésion* ». Cette définition est reconnue par l'OMS. Ici la douleur est d'origine somatique par excès de nociception : c'est la douleur de type mécanique et de type inflammatoire due à une

hyperstimulation au niveau périphérique du système de transmission des messages nociceptifs vers les structures centrales.

Les symptômes douloureux sont corrélés à l'état histopathologique et neurovasculaire de la pulpe. Les variations de l'état inflammatoire de la pulpe sont responsables de l'hypersensibilité des fibres nerveuses.

1.6. Traitements

1.6.1. Prise en charge de référence de la pulpite irréversible aiguë en urgence

Dans le cadre de la prise en charge en urgence, l'élimination partielle de la pulpe contenue dans la chambre pulpaire est réalisable et permet une sédation des douleurs (22).

1.6.1.1. Recommandations

Le traitement endodontique doit être réalisé lorsque la pulpe est atteinte de manière irréversible (43). Il consiste à éliminer entièrement le contenu du réseau canalaire sous champ opératoire puis à réaliser une obturation étanche (44). Dans le cadre des urgences, l'élimination partielle de la pulpe contenue dans la chambre pulpaire est réalisable et permet une sédation des douleurs (22). Le traitement endodontique définitif sera ensuite réalisé selon les modalités définies par la Haute Autorité de Santé (HAS) en septembre 2008 .

Ce geste est une pulpotomie d'urgence (un traitement endodontique partiel). Il permet une diminution de la douleur dans 90% des cas (45)(46).

1.6.1.2. Prescriptions

Dans les recommandations officielles de l'HAS sur le traitement endodontique datant de 2008 (47), aucune référence ne préconise l'emploi d'antalgique, d'anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou non-stéroïdiens (AINS) pour la prise en charge de l'analgésie du patient après ou pendant le traitement. Pourtant il est d'usage de prescrire des antalgiques après une pulpotomie d'urgence.

1.6.1.3. Limites

A la mandibule, ce traitement est chronophage et peut être difficile à mettre en œuvre si le niveau d'anesthésie n'est pas satisfaisant. Il peut nécessiter le report de l'acte ou l'utilisation de techniques anesthésiques supplémentaires (48)(6). L'anesthésie complète est difficilement obtenue et l'absence de douleurs n'est reportée que dans 30 à 40% des cas (2).

Une étude de 2004 effectuée sur 72 patients se présentant en urgence avec une pulpite irréversible sur molaire mandibulaire, révélait que le taux de succès d'analgésie du bloc alvéolaire inférieur par anesthésie loco-régionale, était de 24% pour l'articaine et 23% pour la lidocaïne (1). Ces taux de réussite, restent insuffisants pour le confort du patient pendant le soin. Afin d'augmenter le pourcentage de réussite de l'anesthésie, des stratégies thérapeutiques telles que l'anesthésie intra ligamentaire ou l'injection de ketorolac AINS dérivé de l'acide propionique ont été étudiées mais leur balance bénéfique/risque n'apparaissait pas comme favorable (49)(50).

Du fait de la peur de l'acte et des douleurs associées, les patients pratiquent une automédication pouvant avoir des effets généraux délétères d'intoxication médicamenteuse, par exemple par prise répétée de paracétamol (51). De même, la prescription irrationnelle d'antibiothérapie est une réponse observée au sein des services d'urgences (52)(53).

La prise en charge de la douleur dans une grande majorité des cas est essentiellement symptomatique avec des prescriptions à visée anti inflammatoire et antalgique afin de compléter le geste thérapeutique (54). Il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique ou technique d'anesthésie capable de contrôler efficacement, de façon reproductible et durable la douleur inhérente à une pulpite irréversible à la mandibule (55)(56).

La difficulté de cette prise en charge en exercice libéral à pour conséquence directe la référence aux structures publiques et donc à l'encombrement des services d'urgences.

1.6.2. Circonstances d'échecs au niveau des molaires mandibulaires

L'échec de la prise en charge de cette urgence repose principalement sur la non-reproductibilité d'une anesthésie efficace permettant l'analgésie complète du patient. Cette cause d'échec peut être attribuée aux variations anatomiques ou biochimiques, selon l'état physiologique, psychologique ou pathologique du patient, ou à une faute technique du praticien.

1.6.2.1. Causes anatomiques

L'os mandibulaire est un os spongieux trabéculaire enveloppé par un os compact. Sa structure est constante mais la qualité de ses constituants est variable. Lekholm et Zarb en 1985 proposent une classification de la qualité de l'os en quatre catégories (57). Elle est, encore aujourd'hui, la classification la plus utilisée pour la densité osseuse, notamment en implantologie :

- Qualité 1 : La totalité de l'os est composée d'os compact homogène, la traversée de la corticale peut se révéler impossible. Elle est rarement rencontrée.
- Qualité 2 : Une épaisse couche d'os compact entoure un noyau d'os trabéculaire dense.
- Qualité 3 : Une mince couche d'os cortical entoure un noyau trabéculaire dense.
- Qualité 4 : Une mince couche d'os cortical entoure un noyau trabéculaire peu dense. Ici, la diffusion de l'agent anesthésique est aisée.

Dans la pratique, la qualité 3 est la plus fréquente, suivie par les qualités 4 et 2. Plus la numérotation dans cette classification augmente, plus la diffusion de la solution anesthésique est aisée.

La grosseur, l'âge, la génétique, la fonction, sont des processus physiologiques affectant l'os mandibulaire (58) et ces variations de densité influencent la diffusion de l'agent anesthésique et peuvent être donc à l'origine des difficultés rencontrées pour obtenir une anesthésie suffisante.

Les variations anatomiques du nerf mandibulaire ne sont pas négligeables et des cas de dédoublement du nerf avant que celui-ci ne pénètre dans la mandibule, ont été recensés (59). Dans ce cas, l'infiltration loco-régionale ne serait pas suffisante pour obtenir une anesthésie locale. Des cas de nerf alvéolaire trifide ont aussi été rapportés (60). Chaque division du nerf alvéolaire inférieur peut être à l'origine d'une ramification nerveuse susceptible de compromettre l'efficacité de l'anesthésie.

A la mandibule, le nerf lingual pourrait, par le nerf mylo-hyoïdien, innerver toute une partie des dents mandibulaires (61), apportant ainsi une sensibilité aux molaires inférieures.

Comme ce nerf prend naissance au dessus de l'épine de Spix, une infiltration loco-régionale à ce niveau peut être insuffisante (62).

L'anatomie des racines des molaires mandibulaires est variable selon les individus. Leur nombre, leur forme, leur divergence ou leur longueur peuvent avoir des conséquences sur la prise de l'anesthésie. D'où l'intérêt d'une radiographie pré-opératoire.

1.6.2.2. Causes pathologiques

Nous sommes ici en présence d'un phénomène inflammatoire au cours duquel le pH tissulaire diminue. Cette baisse a plusieurs origines :

- Accumulation tissulaire d'acides et de CO² durant une hypoxie et une ischémie
- Libération d'acides par les cellules lésées
- Sécrétion d'acide lactique par les leucocytes
- Dégranulation des contenus vésiculaires.

Cette acidose contribue directement à l'apparition de la douleur et à l'hypersensibilité locale (63). La croissance de l'intensité de la douleur est inversement proportionnelle à celle du pH (64). L'acidose tissulaire a un effet sur l'action anesthésique.

Un agent anesthésique bloque les canaux sodiques et potassiques au niveau de la membrane du neurone. Le passage membranaire des ions potassium et sodium ne s'effectue plus. Le potentiel d'action ne se déclenche pas car la dépolarisation membranaire n'atteint pas le seuil électrique nécessaire. Le message nociceptif est bloqué avant son arrivée au cerveau. Pour se fixer correctement, les molécules d'anesthésie locale doivent obligatoirement atteindre la bouche interne du canal sodium et se trouver sous la forme cationique (65). Pour passer la barrière plasmique, l'agent anesthésique doit être sous forme non ionisée uniquement, les cations ne passent pas. Dans un terrain sain, la molécule anesthésique passe sous la forme cation et se fixe au récepteur. L'acidose tissulaire favorise la forme cationique de l'agent anesthésique avant son passage intra-cellulaire. Il se présente ionisé à l'entrée du canal sodium et ne peut pas diffuser à travers la membrane lipoprotéique. L'anesthésie est rendue inefficace (65)(66).

1.6.2.3. Causes liées au praticien et au terrain

L'âge n'est pas un caractère déterminant, le patient peut être plus ou moins coopérant et sa sensibilité douloureuse peut être variable.

La perception de la douleur est un phénomène subjectif, qui dépend de l'équilibre psychique, émotionnel et nerveux du patient (anxiété, appréhension, dépression). Ces états émotionnels varient d'un patient à l'autre et peuvent exagérer la perception douloureuse (17). La perception de la douleur d'origine pulpaire est donc très variable. Les patients anxieux ou phobiques ayant eu des expériences dentaires algiques peuvent être persuadés qu'ils sont résistants ou « impossibles » à anesthésier. Cette mauvaise prédisposition se nourrit de leur propre expérience, de l'expérience des autres et des stéréotypes personnels du chirurgien-dentiste issu de leur éducation.

L'analgésie mandibulaire vise trois branches du nerf mandibulaire : le nerf alvéolaire inférieur, le nerf buccal et le nerf lingual. Le seul moyen de l'infiltrer est de l'aborder en amont du foramen mandibulaire au niveau de la branche montante de la mandibule. L'échec rencontré peut être imputé à la méconnaissance de l'anatomie particulière de la région par le praticien.

Les repères visuels habituels pour réaliser une infiltration loco-régionale peuvent être masqués par les tissus mous, une musculature puissante, une langue, une joue volumineuse ou une boule de Bichat volumineuse.

Le phénomène de tachyphylaxie peut aussi expliquer certains échecs anesthésiques (67). Les solutions anesthésiques sont acides avec un pH entre 3 et 5,5. La tachyphylaxie est un phénomène où l'effet d'un médicament décroît progressivement à la suite d'administrations successives et rapprochées (68). Il faut donc injecter la quantité d'anesthésique suffisante afin d'éviter les injections répétées qui risquent d'être inefficaces en raison de ce phénomène (69).

1.6.3. Les techniques anesthésique alternatives

Parmi les gestes techniques complémentaires à disposition, l'injection intra-osseuse au niveau mandibulaire de liquide d'anesthésie semble être une voie intéressante mais nécessite une instrumentation spécifique nécessitant une formation (6). De plus, ce type

d'injection entraîne des douleurs post opératoires au site d'injection plus importantes que les injections traditionnelles au niveau des muqueuses (7).

Récemment, ce type d'injection intra-osseuse a été utilisé à la mandibule afin de placer au niveau de l'apex de la dent causale une solution de méthylprednisolone. Cette utilisation de corticoïdes par voie intra-osseuse en association avec des antalgiques sans autre intervention a montré un bénéfice significatif dans la sédation de la douleur par rapport à la prescription d'antalgiques seuls (4)(5).

Les glucocorticoïdes de demi-vie courte (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) sont un bon moyen de diminuer considérablement des états inflammatoires aigus localisés (et donc les phénomènes algiques associés) et ceci de façon rapide (1 à 4 heures) (70)(71)(72) grâce à leur biodisponibilité élevée (90%). Leur action anti-inflammatoire et antalgique puissante ont été mises en évidence pour les chirurgies orales, les sinusites à la posologie de 1mg/kg/j (72). Une étude in vivo dans un modèle murin a démontré son efficacité à diminuer l'inflammation du peri-apex dentaire (73). De plus, un traitement de courte durée permet de diminuer de manière significative les effets secondaires observés au cours des corticothérapies (74).

La pulpite irréversible remplit pleinement les conditions pour une prise en charge par corticothérapie courte du fait de son effet sur les fibres nociceptives C (75) et la production de médiateurs de l'inflammation (76) et par une balance bénéfice/risque favorable.

La littérature rapporte que l'efficacité et la rapidité d'action de la molécule prednisolone est identique que l'administration soit *per os* ou intra-veineuse (77) et donc que la voie *per os* peut être une administration alternative efficace et pratique à l'intra-veineuse.

2. Intérêt thérapeutique des glucocorticoïdes de synthèse

2.1. Rappel théoriques

Les principaux glucocorticoïdes de synthèse sont des stéroïdes composés d'au moins 21 atomes de carbone. Ils stimulent la néoglucogénèse et possèdent de nombreuses propriétés pharmacologiques, ce qui explique leur larges indications (anti-inflammatoires, anti-allergiques, antalgiques, anti-pyrétiques) mais aussi leurs nombreux effets indésirables (immunosuppressives).

2.1.1. Pharmacocinétique

Bien absorbés par voie digestive, les corticoïdes ont une biodisponibilité élevée, voisine de 90%. Ils sont aussi bien absorbés par la conjonctive, la peau, la synoviale et peuvent être administrés par voie intramusculaire ou intraveineuse à l'état d'esters hydrosolubles (78). Cependant, la littérature rapporte que l'efficacité et la rapidité d'action de la prednisolone est identique que l'administration soit *per os* ou intra-veineuse (77).

Leur métabolisme, essentiellement hépatique, aboutit à la formation d'hydrodérivés et de produits conjugués inactifs, excrétés par la bile et surtout les urines (78).

Les perturbations métaboliques hépatiques comme la grossesse ou l'insuffisance hépatique, peuvent donc intervenir sur leur cinétique (78).

2.1.2. Effets métaboliques

Les effets métaboliques des corticoïdes sont très proches de celui du cortisol.

Ils ont un effet hyperglycémiant en stimulant la néoglucogénèse, la catabolisme protéique, la déviation lipidique vers la néoglucogénèse, la rétention sodée, la fuite potassique et ils interfèrent avec la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique (78).

Cependant, ces effets sont relativement mineurs lorsqu'ils sont utilisés à des doses minimales ou dans le cadre d'un protocole rigoureux de durée courte type trois à cinq jours (78). Un régime hyposodé et une supplémentation en potassium sont néanmoins nécessaires pour les cures longues à fortes doses.

Au niveau de l'hypophyse, les glucocorticoïdes interviennent dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en freinant les centres hypothalamo-hypophysaires à la manière du cortisol (78).

2.1.3. Effets secondaires

Les corticoïdes ont des effets secondaires non négligeables et peuvent présenter un danger de suppression adrénalienne, d'infections et d'interférence avec le système immunitaire lorsque les corticoïdes sont utilisés pour contrôler l'œdème (71).

Cependant l'utilisation d'une dose flash de corticoïdes n'augmente pas la susceptibilité à l'infection mais peut masquer les signes et les symptômes de l'infection (71). Ainsi ils ne doivent pas être utilisés en présence d'une infection aiguë.

L'utilisation des formes orales peut créer des désordres intestinaux justifiant ainsi la prise de corticoïdes pendant les repas (71).

Des désordres psychiques et dépressions peuvent être observés chez certains patients lors des thérapies aux glucocorticoïdes. Il s'agit de réactions réversibles, elles peuvent être légères (euphorie, insomnie, nervosité) ou sévères (schizophrénie, phase maniaco-dépressive).

La fréquence et la sévérité des effets secondaires sont corrélées à la dose et à la durée du traitement (71).

2.1.4. Interactions médicamenteuses (79)

Les interactions médicamenteuses associées aux corticostéroïdes sont minimales et en cure courte, les conséquences cliniques d'une association médicamenteuse semblent négligeables (79).

Certaines drogues, telles la carbamazépine, la rifampicine et l'éphédrine augmentent le taux plasmatique de corticoïdes. D'autres molécules telles le troleandomycine et le ketokonazole peuvent inhiber le métabolisme de la méthylprednisolone et diminuer ainsi sa clairance.

Chez le sujet atteint d'affections cardiaques, l'hypokaliémie induite par les corticoïdes peut accentuer la toxicité des digitaliques et de certains anti-arythmiques.

En outre, les corticoïdes diminueraient l'effet des anticoagulants.

2.1.5. Précautions d'emploi (79)

Chez le diabétique insulino-dépendant, comme les glucocorticoïdes sont hyperglycémisants, il est nécessaire de contrôler l'équilibre glycémique.

Pendant la grossesse, la corticothérapie ponctuelle à doses modérées n'est pas foetotoxique quel que soit le terme. Cependant, comme les corticoïdes sont excrétés dans le lait maternel, ils constituent un risque pour le nouveau-né allaité. Il est conseillé à la mère d'allaiter avant la prise matinale du médicament (ou de « tirer le lait ») ou 4h après. Les enfants nés de mère ayant reçu des corticoïdes doivent être surveillés pour des risques d'hypoadrénalisme.

Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des coliques ulcérales, une infection pyogène, un ulcère, une insuffisance rénale, une hypertension non contrôlée, une ostéoporose, une grossesse, un diabète non contrôlé ou une myasthénie grave.

2.1.6. Indications (79)

Anti-inflammatoires puissants, les corticoïdes de synthèse sont surtout utilisés en :

- Rhumatologie.
- Dermatologie.
- Ophtalmologie.
- ORL.
- Chirurgie en pré et post opératoire pour contrôler l'œdème.

2.1.7. Contre-indications

- Tout état infectieux ou mycosique non contrôlé par un traitement spécifique
- Infection virale ou fongique active, acné vulgaire actif, glaucome primitif.
- Cirrhose alcoolique avec ascite.
- Hépatites aiguës A,B,C
- Antécédents de psychose.

2.2. Utilisation thérapeutique en Médecine Bucco-dentaire

2.2.1. Données de la littérature

En médecine bucco-dentaire, l'utilisation des corticoïdes de synthèse doit constituer un traitement suffisamment long pour être efficace et limiter l'inflammation aigüe et suffisamment court pour qu'aucun effet indésirable important et inhérent à la corticothérapie, n'apparaisse (durée de traitement inférieur à 10 jours).

On choisira de préférence un glucocorticoïde à demi-vie biologique courte (12 à 36h). En général, la posologie de 1mg/kg/jour est préconisée (72) (78). Par exemple après l'extraction de dents de sagesse, ils réduisent l'œdème, la douleur et le trismus. Cette posologie de 1 mg/kg/j est suffisante et de nombreuses études n'ont montré aucune différence significative avec des doses 2 à 3 fois supérieures à celle-ci (80)(81). De fortes doses de glucocorticoïdes pour la réduction de l'inflammation ne sont donc pas nécessaires (82).

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de l'administration intracanaulaire de corticoïde sur la douleur d'origine inflammatoire après traitement endodontique (73).

Kaufman et coll. ont été les premiers à mesurer l'effet de l'injection intraligamentaire de méthylprednisolone au niveau des dents traitées endodontiquement pour une pathologie pulpaire irréversible sans participation parodontale. Les résultats ont montré une diminution significative de la douleur postopératoire dans les groupes traités à la méthylprednisolone par rapport aux groupes placebo (83).

Les derniers travaux sur l'utilisation des corticoïdes en endodontie ont montré que l'injection péri-radicaire entraîne une réduction de la douleur et de l'inflammation liée à la pulpite irréversible aiguë (4)(5). Cette étude compte 40 patients, 20 recevant une injection de glucocorticoïdes (Depo-Medrol), 20 une solution saline. Aucun traitement endodontique n'a été envisagé. Les essais enzymatiques ont démontré une diminution significative de la concentration des taux de PGE2 et d'IL-8 un jour après l'injection de stéroïdes.

2.2.2. Mécanisme de l'action anti-inflammatoire des corticoïdes

Les corticoïdes traversent les membranes cellulaires cytoplasmiques pour se fixer sur un récepteur spécifique. Ce complexe se fixe lui-même sur l'ADN nucléaire et permet la synthèse des lipocortines : protéines à l'origine de l'action anti-inflammatoire.

Par leur activité anti-Phospholipase A₂, les corticoïdes, par l'intermédiaire des lipocortines, empêchent la synthèse d'acide arachidonique réduisant ainsi la synthèse des produits issus de la cyclo-oxygénase (COX) et de la Lipo-oxygénase, incluant donc les prostaglandines, les leucotriènes et les thromboxanes de façon sous-jacente. Toutes les fonctions de ces molécules sont donc inhibées ou diminuées.

L'œdème réactionnel diminue par réduction de la vasodilatation et de l'hyperméabilité vasculaire (diapédèse).

Le chimiotactisme et l'afflux des leucocytes sur le site inflammatoire diminuent également, réduisant la phagocytose et empêchant la libération d'enzymes protéolytiques pérennisant l'inflammation (79).

En provoquant l'induction de la synthèse des lipocortines, les corticoïdes inhibent donc la production des médiateurs de l'inflammation qui jouent un rôle déterminant sur la douleur des inflammations pulpaires (70). La suppression de ces médiateurs peut donc aider à contrôler la douleur des pulpites irréversibles.

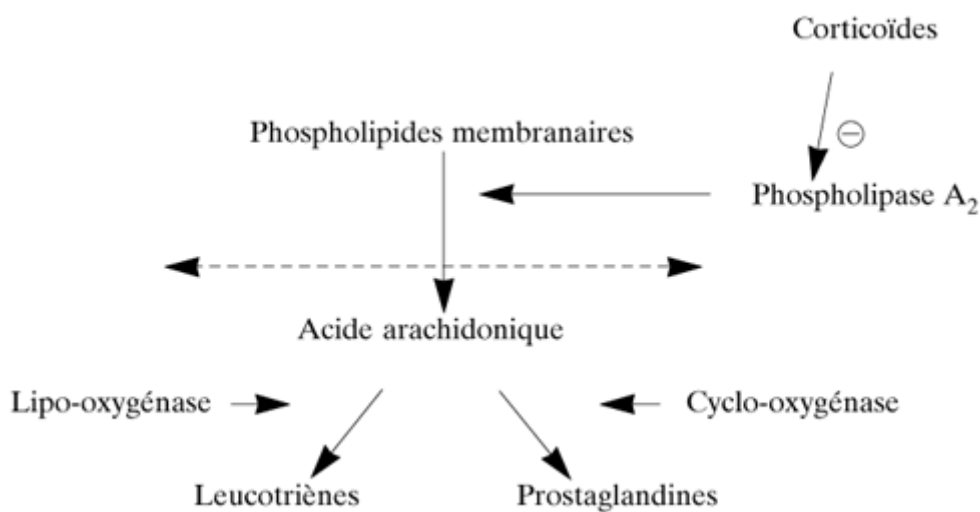


Figure 1 : Point d'action des corticoïdes sur le métabolisme de l'acide arachidonique

Les glucocorticoïdes inhibent aussi l'induction des gènes codant pour la COX-2 dans les monocytes (84).

Les glucocorticoïdes induisent la synthèse de kinase II qui entraîne une réduction de la bradykinine. La réduction du taux de bradykinine et de la douleur par administration de corticoïdes de synthèse a été démontrée par Hargreaves et Costello (76).

Les glucocorticoïdes produisent la vasocortine, une protéine qui réduit l'œdème non supprimé par les AINS (85)(86)(87).

Par ailleurs, les glucocorticoïdes peuvent aussi réduire l'inflammation neurogène en inhibant le relargage des neuropeptides : Substance P et CGRP (84).

Ce sont les médicaments anti-inflammatoires les plus puissants car ils combattent l'inflammation quelle que soit son étiologie, son évolution et sa localisation. Cependant, l'action des corticoïdes ne se limite pas à un territoire ou à un groupe de tissus ou de cellules, elle s'étend au territoire sain non concerné par le processus pathologique, ce qui explique la survenue d'effets secondaires lors des traitements long cours ou d'utilisation de dose élevée.

Les glucocorticoïdes de synthèse sont étudiés et connus de longue date. En conséquence, leur sécurité en thérapie de courte durée n'est plus à démontrer. Leur usage est fréquent dans de nombreuses situations cliniques d'inflammation locale, et l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) comporte des indications médicalement proches de celle que nous avons envisagée, notamment en rhumatologie et en Oto-rhino-laryngologie (ORL). La pharmacocinétique des glucocorticoïdes de synthèse est bien connue pour qu'elle ne soit plus source de préoccupations.

L'utilisation des glucocorticoïdes semble donc pertinente d'un point de vue théorique dans le traitement de l'inflammation pulpaire.

PARTIE EXPERIMENTALE

3. Questionnaire sur la prise en charge en urgence de la pulpite irréversible aigue sur molaire mandibulaire en pratique libérale.

3.1. Contexte et Problématique

La pulpite irréversible aigue sur molaire mandibulaire est une urgence dentaire algique à laquelle les praticiens sont régulièrement confrontés.

Le traitement endodontique doit être réalisé lorsque la pulpe est atteinte de manière irréversible (43). Il consiste à éliminer entièrement le contenu du réseau canalaire sous champ opératoire puis à réaliser une obturation étanche (44). Le traitement endodontique définitif sera ensuite réalisé selon les modalités définies par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008 (47).

Ce geste est une pulpotomie d'urgence (un traitement endodontique partiel). Il permet une diminution de la douleur dans 90% des cas (45)(46). Cependant à la mandibule, ce traitement est chronophage et peut être difficile à mettre en œuvre si un niveau d'anesthésie satisfaisant n'est pas atteint. Il peut nécessiter le report de l'acte ou l'utilisation de techniques anesthésiques supplémentaires (48)(6). L'anesthésie complète est difficilement obtenue et l'absence de douleurs n'est reportée que dans 30 à 40% des cas (2), ce qui peut générer du stress et de l'inconfort pour le patient.

Etant donné le fonctionnement des cabinets dentaires libéraux où les plages réservées aux urgences sont limitées, nous nous sommes demandés comment ce type d'urgence était pris en charge dans ce contexte.

3.2. Objectifs

- Objectif principal : Décrire la prise en charge proposée par des chirurgiens-dentistes pour la pulpite irréversible sur molaire mandibulaire
- Objectifs secondaires : Evaluer la proportion de chirurgiens dentistes prêts à changer leur prise en charge actuelle.

3.3. Matériel et méthodes

3.3.1. Schéma d'étude

Une enquête par questionnaire a été réalisée auprès, d'un échantillon de chirurgiens dentistes participant au forum EugénoL.

3.3.2. Création d'un questionnaire

Toutes les questions cliniques posées dans ce questionnaire concernaient uniquement la gestion en urgence de la pulpite irréversible sur molaire mandibulaire.

Il s'agissait d'un questionnaire anonyme, disponible en annexe 8. Les participants devaient répondre à 11 questions

Une première question concernait leur année d'obtention du diplôme de Docteur en Chirurgie dentaire.

Ensuite, les participants devaient évaluer leur degré d'appréhension sur une échelle de 0 à 5 lorsqu'ils reçoivent en urgence un patient atteint d'une pulpite aiguë irréversible sur une molaire mandibulaire.

Il leur était ensuite demandé de décrire sommairement leur prise en charge. Concernant l'anesthésie, les participants ont été interrogés sur leurs techniques, l'efficacité et le pourcentage d'échec d'anesthésie. Un échec était défini comme une pulpotomie non-réalisable car trop algique pour le patient.

Puis, une question leur permettait d'évaluer le confort du patient pendant le soin et le temps pris pour gérer cette urgence.

Les praticiens ont également été questionnés sur leur prescription « type » le cas échéant. Pour terminer, il était demandé au participant d'évaluer sa prise en charge globale de cette urgence puis, s'il était prêt à mettre en œuvre une autre prise en charge, tout aussi efficace.

Recueil de données

Deux méthodes de recueil ont été utilisées :

- mise en ligne du questionnaire sur internet sur un forum spécialisé (www.eugenol.com)

- administration du questionnaire par téléphone.

3.3.2.1. Via internet sur un forum spécialisé

Les forums du site Eugéno1 sont ouverts aux professionnels de la santé bucco-dentaire. L'inscription est gratuite et « Réservée aux professionnels », il est en libre accès, non participatif, pour tous les visiteurs.

Les conditions d'utilisation préviennent cependant : « Bien que les particuliers aient librement accès à la totalité des contributions en ligne, le forum Eugéno1, n'est pas destiné à établir un dialogue entre patients et praticiens. » (88). Il est également précisé que « La société Abcdent qui édite ce forum ne donne aucune garantie, explicite ou implicite et n'assume aucune responsabilité relative à l'utilisation de ces informations. »

Ce forum est donc proposé pour instaurer un échange entre professionnels, le tout basé sur le libre-arbitre de chacun.

Une sollicitation pour répondre à notre questionnaire a été postée sur le forum au lien suivant :

<http://www.eugenol.com/sujets/399774-urgence-prise-en-charge-de-la-pulpite-aigue-sur-molaire-mandibulaire>

Les réponses ont été collectées en direct via un document Google qui permet la saisie en ligne par les participants eux-mêmes.

<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dHZYdUZXYUtzUxXLXJGOHlpS1JDNIE6MQ>

L'outil Google document a permis d'importer les données dans un fichier Excel.

3.3.2.2. Via téléphone

Nous avons contacté des chirurgiens-libéraux français à partir de la base de données des pages jaunes.

Le questionnaire a été posé par téléphone par l'investigateur qui complétait un questionnaire papier.

Les questionnaires ont ensuite été saisis dans un document Excel afin de réaliser l'analyse statistique des données.

3.3.3. Analyse statistique

Des fréquences et pourcentages ont été calculés pour les variables qualitatives et les médianes, moyennes et leur écart-type pour les variables quantitatives.

3.4. Résultats

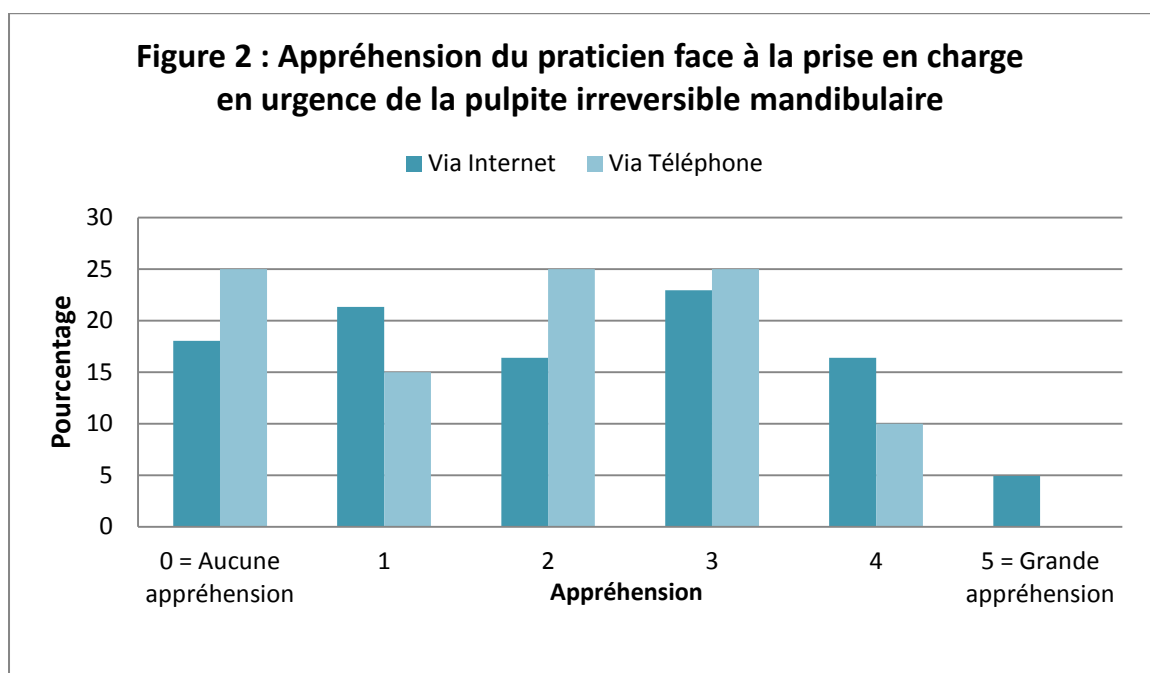
122 participations internet et 20 par téléphone, sur une période de 6 mois du 21 Janvier 2013 au 6 Juin 2013 ont été recueillies.

3.4.1. Date d'obtention du diplôme

En ligne, l'année d'obtention moyenne du diplôme de chirurgie dentaire était 2002 et l'année médiane est 2006. Via téléphone, la date moyenne d'obtention du diplôme est de 1994 avec une médiane à 1995. Les deux avec des réponses allant de 1977 à 2013.

3.4.2. Appréhension

Les chirurgiens-dentistes ayant répondu via internet ont évalué à 2,12 en moyenne (+/-1.5) leur appréhension, avec une médiane de 2. Ceux ayant répondu par téléphone l'ont évaluée à 1,8 (+/-1,35), avec une médiane de 2 également (Figure 2). La réponse avec plus fort pourcentage est une appréhension de 3.



3.4.3. Prise en charge

Via internet, 67% déclaraient donner un rdv au patient à un créneau libre dans la même journée ou en fin de journée et 29 % le prenaient en charge immédiatement soit 96% proposaient une prise en charge rapide. Moins de 1% ne prenait pas le patient en charge ; redirigeait le patient vers une structure d'urgence hospitalière ; ou revoyait le patient le lendemain après avoir fait une prescription.

3.4.4. Anesthésie

Le principal type d'anesthésie déclaré par les praticiens était : loco-régionale au foramen mandibulaire en première intention, intra-ligamentaire de la dent concernée en deuxième intention, et intra-pulpaire en dernière intention. (Tableau n°1).

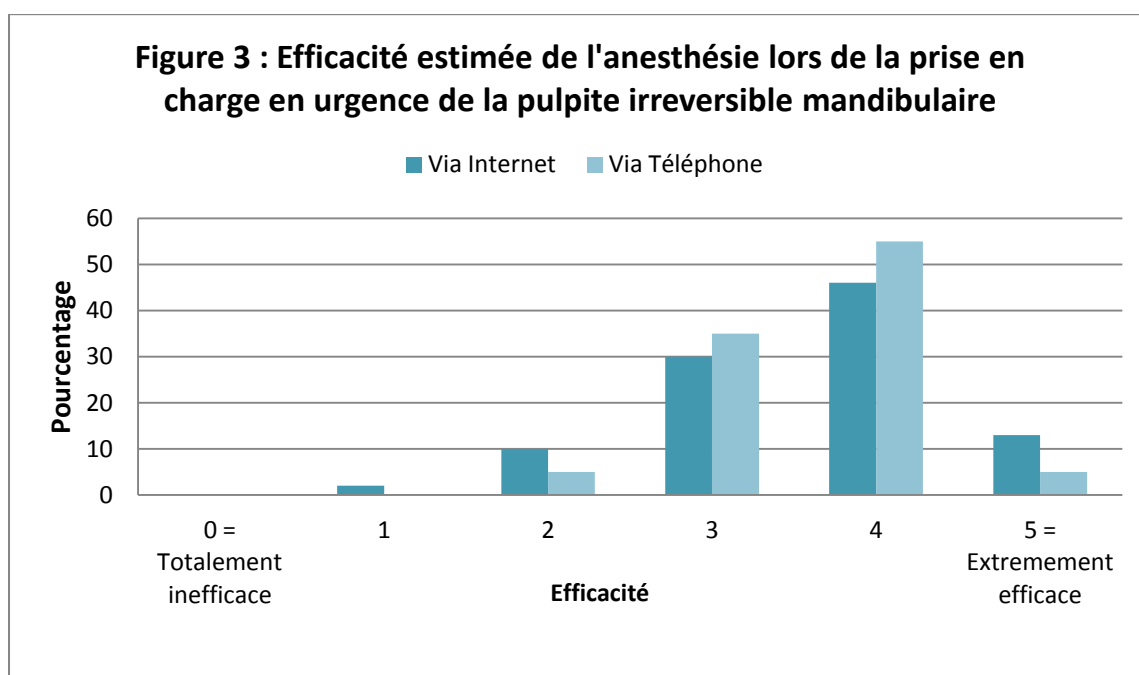
Tableau 1 : Méthodes anesthésiques en fonction de leurs intentions.

% (n)	Para-apicale	Locorégionale au foramen mandibulaire	Intra-Ligamentaire	Intra-Pulpaire	Transcorticale type Ostéocentrale ou intra-osseuse
Première intention	14 % (n=17) 15% (n=3)	53% (n=65) 75% (n=15)	14%(n=17) 0% (n=0)	0% (n=0) 0% (n=0)	19% (n=23) 10% (n=2)
Deuxième intention	17% (n=21) 30% (n=6)	14% (n=17) 0% (n=0)	49% (n=59) 45% (n=9)	7% (n=8) 5% (n=1)	14% (n=17) 10% (n=2)
Troisième intention	2% (n=2) 0% (n=0)	7% (n=8) 0% (n=0)	9% (n=11) 10% (n=2)	77% (n=94) 55% (n=11)	5% (n=6) 0% (n=0)

1ere ligne : Via Internet (n total = 123)

2eme ligne : Via Téléphone (n total = 20)

Il leur était ensuite demandé d'évaluer l'efficacité de leur anesthésie dans cette situation de pulpite irréversible aigue sur molaire mandibulaire.

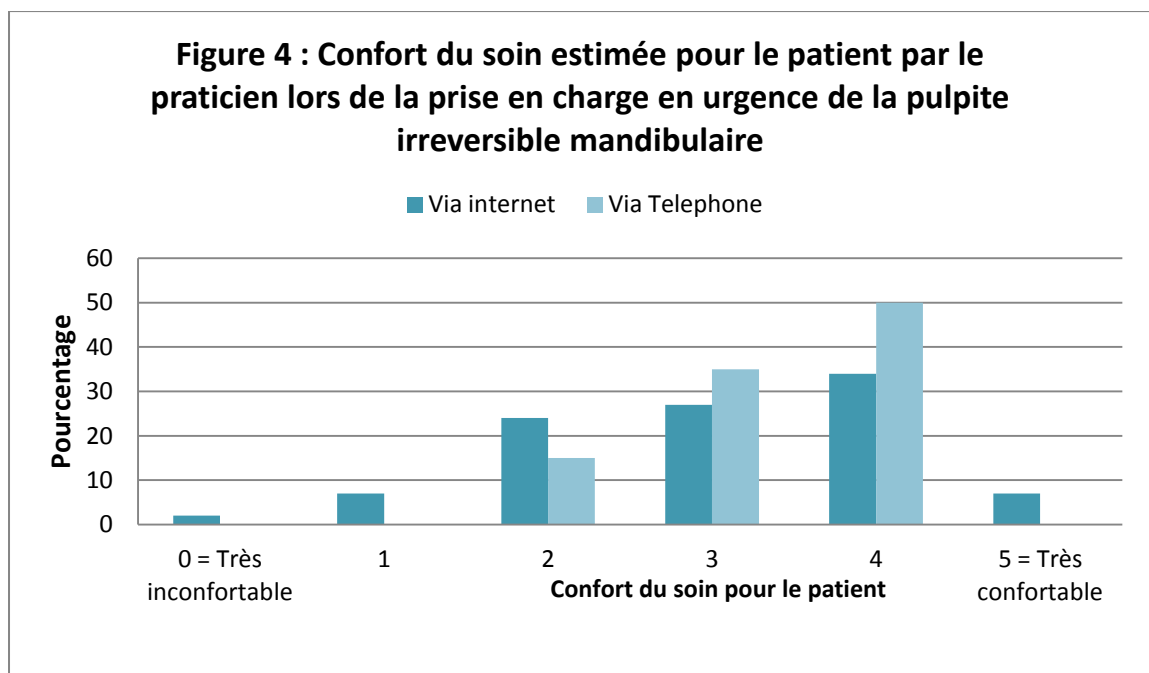


L'efficacité médiane de l'anesthésie estimée par les chirurgiens-dentistes était de 4 en médiane et de 3,6 en moyenne (écart-type = 0,88) (Figure 3) via internet. Via téléphone, l'efficacité médiane donnée est de 4 et l'efficacité moyenne est de 3 (écart type = 0,68). La réponse avec plus fort pourcentage est une efficacité de 4.

Le pourcentage moyen d'échecs déclaré était de 13,8 % d'échecs pour les questionnaires remplis via internet et de 15,5 % via le téléphone.

3.4.5. Confort du soin

Il était demandé aux participants d'évaluer le confort pour le patient pendant le soin réalisé en urgence. 0 étant très inconfortable, 5 étant très confortable. Pour cette question, la médiane et la moyenne de la série de réponse étaient égales à 3 via internet et 3,5 via téléphone. (Figure 4). La réponse ayant obtenu le plus fort pourcentage correspond à un confort patient égal à 4.



3.4.6. La gestion du temps

Il était ensuite demandé aux participants de nous communiquer en minutes, le temps qu'ils consacraient à la prise en charge de cette urgence.

Les résultats donnés par les praticiens s'étendaient de 10 à 75 minutes avec une médiane à 30 minutes et une moyenne à 28 minutes via internet et respectivement 25 et 27 minutes via téléphone.

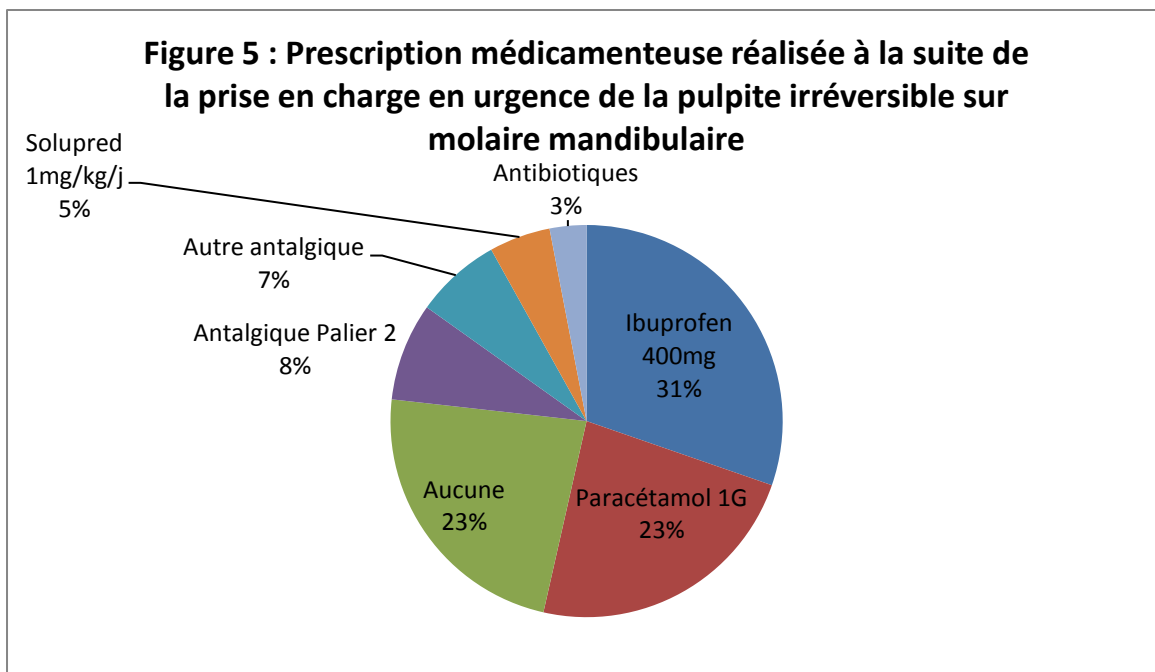
3.4.7. La prescription

Un encart libre permettait au participant d'écrire, à la façon d'une ordonnance, sa prescription « type » en fin de rendez vous, si prescription il y avait. Il était demandé de détailler le type de molécule, la posologie et la durée de traitement. Voici une synthèse des réponses données :

- Via internet : 23% des chirurgiens dentistes ne faisaient aucune prescription en fin de consultation. 30 % déclaraient prescrire de l'ibuprofene 400mg 1-1-1 pendant 3 jours, 23 % du paracetamol 1G, 6% du co-doliprane type Klipal®, 3% du Spifen®, 2% de l'amoxicilline. Le reste étant des prescriptions isolées (1%) des molécules suivantes : Nifluril®, Ixprim®, Apranax®, Surgam®, Tramadol, Birodogyl®, Flamid®. Cinq personnes effectuaient une association Antibiotique + Antalgique et 6 effectuaient une association d'antalgique palier 1 et 2.

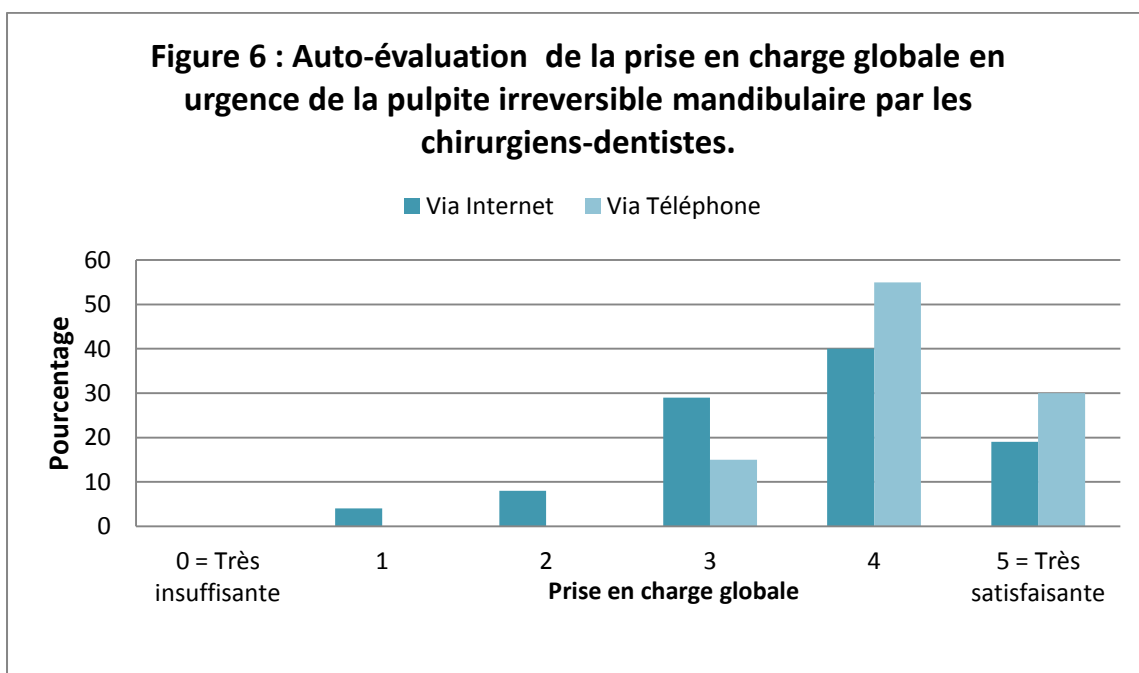
On notera cependant que 5% utilisaient du Solupred® : sur ces 8 réponses 1 l'associait systématiquement à des antibiotiques et 1 l'associait systématiquement avec un antalgique.

- Via téléphone : 30% des participants ne prescrivaient rien, estimant que la sédation étant assurée entièrement par la biopulpotomie, 10% citaient l'association Solupred® (1mg/kg/j) et antibiotiques, le reste des participants se partageaient équitablement les antalgiques de paliers 1 (Paracetamol ou ibuprofene).



3.4.8. Prise en charge globale de cette urgence

Sur une échelle de 0 à 5 (très insuffisante à très satisfaisante), les chirurgiens dentistes évaluaient leur prise en charge globale de cette urgence à 3,6 en moyenne avec une médiane de 4 pour les 122 réponses obtenues par internet (Figure 6). Via le téléphone, la moyenne était de 4,2 et la médiane de 4. La réponse avec le plus fort pourcentage est une prise en charge globale de 4.



3.4.9. Intérêt pour une nouvelle alternative

En conclusion, la question suivante était posée : « *S'il existait une autre solution, tout aussi efficace pour gérer cette urgence, la mettriez vous en œuvre ?* ».

88% des réponses étaient positives via internet : 40% «Oui très probablement » et 48% « Pourquoi pas ». Via téléphone, 10% des participants ne se disaient pas prêts à changer de technique si une autre solution tout aussi efficace était proposée. En revanche, 90% étaient prêts à changer leur prise en charge dont 60% répondent « Oui très probablement ».

3.4.10. Champ libre

Un encart libre permettait aux participants d'écrire, à l'intention de l'investigateur, une éventuelle remarque ou une information intéressante à lui faire partager. Cela sera analysé dans le 3.5 : Discussion.

3.5. Discussion

Les informations recueillies dans ce questionnaire ne permettent pas d'effectuer un test statistique exploitable et scientifiquement qualitatif car les échantillons ne sont pas représentatifs ni comparables. Les résultats obtenus comportent des biais ne permettant pas de tirer des informations fiables sur l'attente nationale de la profession libérale pour la prise en charge de cette urgence. De plus, la société Abcdent qui édite le forum ne donne aucune garantie, explicite ou implicite et n'assume aucune responsabilité relative à l'utilisation des informations présentes sur le site où données par les utilisateurs (89). Il ne présente donc pas de valeur scientifique. En revanche, cette initiative constitue une base suffisante pour entreprendre une étude statistique précise et représentative de la population française sur les choix thérapeutiques et les attentes des praticiens pour cette situation.

La première question concernait leur année d'obtention du diplôme de Docteur en Chirurgie dentaire afin d'obtenir une indication sur l'âge de la population ciblée et leurs années de pratique.

D'après notre étude, la prise en charge actuelle de la pulpite aigue irréversible sur molaire mandibulaire était appréhendable pour une grande partie des praticiens interrogés (75 à 82% d'entre eux). Sans mettre en évidence un réel problème de santé publique, cette étude a montré une diversité de prise en charge pour ce type d'urgence. Le niveau

d'appréhension est un indicateur sur la bonne maîtrise d'une prise en charge d'une situation algique.

Via internet près de 50% des participants ont reconnu une appréhension de 3 ou plus sur une échelle de 5. Cette appréhension peut être corrélée avec l'efficacité de l'anesthésie. Moins de 10% considéraient leur anesthésie extrêmement efficace et seulement 20% évaluèrent leur prise en charge très satisfaisante. Poser cette question a permis de vérifier les données bibliographiques sur les échecs anesthésiques dans cette prise en charge : 30 à 40% uniquement des cas présentent une absence de douleurs et bien souvent, il est d'usage d'avoir recours à plusieurs techniques d'anesthésies (48)(90)(2). Plus de 50% des participants évaluèrent le confort du soin pour le patient, inférieur à 3 sur une échelle de 0 à 5. Malgré la sédation efficace et rapide de cette technique décrite dans la bibliographie (22)(45)(46), elle n'est pas apparue, dans ce questionnaire, entièrement satisfaisante pour 81% des participants. Près de 88% des participants étaient prêts à changer de technique et mettre en place une nouvelle prise en charge tout aussi efficace pour gérer cette urgence. Cela paraît être un argument pour s'intéresser à l'existence d'autres alternatives de prise en charge.

Via le téléphone il a été recueilli le témoignage d'une population plus âgée, les années de pratiques et l'expérience aguerrie de cette population a porté à supposer qu'elle possède donc un recul accru par rapport à cette prise en charge.

Dans les 2 groupes, le schéma anesthésique classique était : Loco-régionale à l'épine de Spix, puis Intra-ligamentaire, puis intra-pulpaire pour une efficacité moyenne et un confort patient de 3 sur 5. Les difficultés anesthésiques rencontrées dans ce type d'urgence et recensées dans la bibliographie furent retrouvées en proportions similaires dans les réponses au questionnaire. Les échecs anesthésiques ne permettant pas la réalisation du soin, recensés dans les 2 groupes, étaient de 15,5% et 13,8%, pourcentage significatif pour le confort patient dans cette prise en charge et le bon déroulement de la consultation d'urgence. Via internet moins de 10% ont considéré très confortable le soin pour le patient, et 0% pour l'échantillon téléphone.

L'alternative « intra-osseuse » type ostéocentrale a néanmoins semblé proposer une prise en charge satisfaisante pour 19% des participants.

Dans les 2 groupes, 30 minutes était la durée de la prise en charge la plus citée. Poser cette question a permis d'évaluer le caractère chronophage d'une situation non prévisible dans l'agenda d'un chirurgien dentiste. En effet, il apparaît difficile d'insérer 30 minutes de rendez-vous en urgence dans un emploi du temps souvent chargé.

Les prescriptions dans les 2 groupes étaient également assez similaires avec 30% d'abstention, et la prescription élevée de palier 1. On notera l'existence de la prescription de solupred 1mg/kg/j (5% via internet) et 10% d'association corticoïdes-Antibiotique via téléphone. La prescription d'antibiotique seule a été recensée à plusieurs reprises, la bibliographie stipule que cela résulte souvent d'un engorgement des planning d'urgence conduisant à une prescription hâtive (91) avec seulement 67% de traitement approprié en milieu hospitalier. Le désengorgement des services d'urgence est une priorité pour la qualité des soins délivrés. L'administration d'antibiotique pour une pulpite irréversible n'est définitivement pas effective (92). L'automédication au paracétamol a déjà conduit plusieurs fois à des overdoses de patients (93), ces derniers ne pouvant pas contrôler l'algie de leur douleurs dentaires. Une prescription juste et une prise en charge appropriée pourraient contrecarrer ces situations problématiques.

Dans les 2 groupes, près de 90% des participants se disaient prêts à changer leur prise en charge. Cela a permis d'évaluer la présence d'une attente de la profession concernant une nouvelle alternative à la thérapeutique de référence actuelle. L'intérêt de trouver un traitement ou une solution alternative au traitement de référence actuellement en place est existant.

3.5.1. Limites et biais

En 2013, 46650 praticiens sont inscrits au conseil de l'ordre français des chirurgiens dentistes. Analyser les réponses de 150 d'entre eux ne constitue pas un échantillon représentatif de la population mais permet néanmoins d'explorer notre thématique. Il existe cependant certains biais à notre démarche.

Le biais de sélection :

- Age. Via internet une population plus jeune que via téléphone a participé. Nous supposons que l'âge d'un praticien peut constituer un biais, par rapport à sa formation, à

son intérêt dans les nouvelles technologies mais aussi peut-être à son manque d'expérience professionnelle.

- Zone géographique. L'origine géographique des participants n'a pas été recueillie et le type de pratique et de choix thérapeutique peut varier en fonction des facultés et de la formation qu'elles proposent. Cela constitue un biais qualitatif aux réponses récoltées avec un potentiel effet de « régionalisation des pratiques ».

- Potentielle duplication. Via internet, le questionnaire était anonyme et en libre consultation, il était donc parfaitement possible d'y répondre plusieurs fois ; un biais que nous n'avons pu contrôler.

- Diplôme. En outre, aucune justification de la réelle obtention du diplôme en chirurgie dentaire n'était demandée pour s'inscrire sur le forum ou répondre au questionnaire. Le forum Eugenol est destiné aux « professionnels de la santé bucco-dentaire » de façon générale. Cependant, les réponses nous ont semblé cohérentes avec un exercice de l'odontologie pour tous les participants.

Le biais de recueillement :

- Les participants devaient choisir impérativement trois intentions de techniques anesthésiques alors que pour certains, une ou deux suffisaient.
- La syntaxe et la rédaction des questions peuvent être un défi stratégique pour l'investigateur car elles influencent le participant. En effet, une corrélation était anticipée entre l'efficacité de l'anesthésie et le confort du patient. Cependant l'efficacité de l'anesthésie est supérieure. Il s'agit d'un biais d'information. De même, à la question « Si il existait une autre solution, tout aussi efficace pour gérer cette urgence, la mettriez vous en œuvre ? », 9% via internet répondent « sans avis ». Cette question semblait être trop évasive et certains participants ont stipulé que la question était mal posée.
- L'honnêteté et la franchise du participant derrière un écran ou en communication téléphonique directe avec l'investigateur sont contestables et non mesurables. Il est difficile d'évaluer dans quel sens cela peut influencer la réponse, mais il s'agit peut-être ici d'un biais de déclaration.

3.6. Conclusion

Il apparait pertinent de chercher un moyen alternatif pour la prise en charge de cette urgence dentaire car elle apparait souvent chronophage, algique, et parfois, mal maitrisée par la profession libérale. Environ 88% des praticiens interrogés se disent prêts à changer de technique pour mettre en place une nouvelle prise en charge tout aussi efficace pour gérer cette urgence.

Les glucocorticoïdes de demi-vie courte sont un bon moyen de diminuer considérablement des états inflammatoires aigus localisés de façon rapide (1 à 4 heures) (24)(25)(26). Leurs puissantes actions anti-inflammatoires et antalgiques ont déjà été mises en évidence pour de nombreuses situations inflammatoires ORL comme les chirurgies orales ou les sinusites (26).

La pulpite irréversible remplit pleinement les conditions histologiques pour une prise en charge par corticothérapie du fait de leur effet sur les fibres nociceptives C (29), sur la production de médiateurs de l'inflammation (30) et par une balance bénéfice/risque favorable en thérapie courte.

Aucune donnée de la littérature ne montre l'inefficacité des corticoïdes dans le traitement d'une pathologie d'origine inflammatoire.

Pour vérifier notre hypothèse, un protocole de recherche a été rédigé dans le contexte d'un appel d'offre interne du CHU de Bordeaux. Il est basé sur l'administration per os de Prednisolone pour la prise en charge en urgence de la pulpite irréversible mandibulaire.

4. Réponse à un appel d'offre interne de recherche clinique au C.H.U de Bordeaux et rédaction d'un protocole d'essai clinique. Du projet à la réalisation.

4.1. Contexte

Les progrès des matériaux, techniques et des médicaments utilisés en chirurgie dentaire ne peuvent se faire sans passer par les essais cliniques (94)(95). Ces derniers permettent d'accroître les connaissances sur les possibilités thérapeutiques et se répercutent rapidement sur la pratique quotidienne une fois les conclusions rendues (96). En théorie, toute décision sur le traitement, les matériaux à employer et les médications à administrer s'appuie sur le résultat des essais cliniques (97).

4.1.1. Historique

L'idée de comparer 2 groupes de malades, l'un recevant un traitement, l'autre ne le recevant pas, pour juger objectivement de ses effets, est assez ancienne. Par exemple en 1865, Claude Bernard (98) écrivait dans son « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale » : « pour être valide, les expériences comparatives doivent être faites en parallèle sur des patients aussi comparables que possible et, pour apprendre, il est nécessaire de raisonner sur les données de l'observation, comparer les faits et les juger, par opposition à d'autres faits servant de témoins. »

Les essais thérapeutiques ont connu un essor particulier lors de la seconde guerre mondiale avec l'apparition des premiers antibiotiques, pour traiter en nombre de lourdes pathologies comme la syphilis ou la tuberculose (99). Mais c'est surtout suite aux crimes commis au nom de la science par des médecins nazis, que le code de Nuremberg a été présenté le 19 août 1947 à la communauté internationale.

A travers 10 principes fondamentaux, pour la première fois dans l'histoire de la recherche médicale, ce code a introduit la notion essentielle de consentement libre et éclairé du sujet participant à une expérimentation. Actuellement, c'est sur cette notion que reposent toutes les recherches cliniques, d'un point de vue éthique, juridique et qualitatif.

Depuis, plusieurs textes à caractère éthique ont suivi ce code : les déclarations d'Helsinki, les « bonnes pratiques cliniques » (Good Clinical Practice), ou encore les recommandations de l'International Conference on Harmonization (ICH).

Ces lois sont essentielles au cadre juridique et éthique de la recherche médicale, et elles permettent de mettre en œuvre la recherche selon trois critères incontournables (100):

- Le respect de la personne qui se prête à une recherche biomédicale
- La pertinence des recherches
- Les qualités des recherches

4.1.2. Réglementation et éthique actuelle de la recherche clinique en France

Plusieurs textes législatifs français et européen encadrent actuellement la recherche clinique en France. La loi du 20 décembre 1988 dite loi Huriet-Sérusclat a joué un rôle majeur dans la législation des recherches biomédicales. Une base solide, une référence complète, étoffée et modifiée au fil du temps par différents textes que l'on peut voir davantage comme des révisions de cette dernière que comme des directives indépendantes.

4.1.2.1. Loi Huriet-Sérusclat

Le 20 décembre 1988, la loi Huriet-Sérusclat est présentée à la communauté européenne. Elle sera appliquée en 1990.

Les points fondamentaux de cette loi sont :

- Rôle et responsabilité des investigateurs et promoteurs
- Création d'un CCPPRB (Comité Consultatif de Protection des Personnes participant à une Recherche Biomédicale), chargé de l'éthique, l'évaluation du protocole, l'information et du consentement du patient.
- Introduction de la notion de bénéfique/risque avec des études « Avec Bénéfice Individuel Direct » (ABID) et « Sans Bénéfice Individuel Direct » (SBID).
- Souscription d'assurances, notions d'indemnisations et aspects financiers.
- Confidentialité des informations récoltées.

La loi permet le développement de la Recherche Clinique Française et malgré son apport certain à la communauté scientifique, très rapidement, de nombreux spécialistes

soulèvent la nécessité de la réactualiser. De nombreux textes de loi et de directives font alors leurs apparitions.

4.1.2.2. Evolution juridique de cette loi et principes généraux.

De nombreux textes et publications modifient ensuite la loi Huriet.

- Dès 1994, des lois de bioéthique reprennent la notion de consentement, notamment en ce qui concerne la protection et la dignité des personnes face aux avancées scientifiques (101).
- La directive européenne du 4 avril 2001 (102) indique et précise les dispositions pour la conduite des essais cliniques en Europe et harmonise ainsi les procédures et délais de mise en place de ces derniers. Une base de données Européenne est créée : Eudract Database, et permet d'avoir une vision globale des études menées en Europe. Aussi, on parle désormais de rapport Bénéfice/Risque (et non plus SBID et ABID) et la vulnérabilité des personnes est clairement définie (tutelle, mineurs, femmes enceintes,..). Le CCPPRB devient l'actuel CPP (Comité de Protection des Personnes) et tout promoteur devra avoir obtenu l'avis favorable du comité d'éthique avant de débiter la recherche. L'application de cette loi est présentée comme la plus grosse révision de la loi Huriet-Sérusclat (103).
- Le 4 Mars 2002, une loi donne la possibilité aux participants de recevoir une indemnisation lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas retenue. La notion de « personne de confiance » est introduite, cela permet la réalisation jusque là impossible, d'étude sur des personnes hors d'état d'exprimer leur volonté (situations d'urgences,...) (104) . Cela permettra, par exemple, de faire un bon en avant pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer : les participants étant incapables de donner leur propre consentement.
- L'abondance de données cliniques confidentielles et la démocratisation de l'informatique et d'internet, place les études cliniques sous le coup de la loi 2004-801 « Informatique et Libertés » publiée le 7 Aout 2004 (105). Le traitement informatique des données nominatives est régulé et soumis à l'approbation de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté).

- La loi d'orientation de Santé Publique du 11 Aout 2004 constitue une révision globale du Code de la Santé Publique et regroupe toutes les précédentes modifications de ces différents textes.

Cet exposé n'est pas exhaustif mais reprend l'essentiel de la législation applicable en France. Cette dernière est en constante évolution et il appartient à tous les acteurs de la recherche clinique de s'en informer régulièrement pour pratiquer toute expérimentation médicale sur l'Homme.

4.2. Matériel et méthodes

4.2.1. La méthodologie de l'essai clinique

La méthodologie de l'essai clinique repose sur 3 principes, la comparaison, la causalité et la signification.

4.2.1.1. Comparaison

C'est par des moyennes de résultats obtenus sur des groupes de patients que l'on évalue les traitements. Il faut toutefois bien se garder d'apprécier ces moyennes dans l'absolu. Si l'on observe par exemple un pourcentage significatif de succès dans un groupe de malades traités par le produit, cela ne signifie pas pour autant l'efficacité du traitement. Le pourcentage de « succès » peut aussi bien être dû à l'effet du traitement qu'à la régression spontanée de la maladie. Les comparaisons « avant/après » sur un même groupe sont donc sans valeur. L'évaluation d'un produit ne peut s'envisager que dans le cadre d'une comparaison avec des résultats moyens observés dans un groupe témoin qui a reçu soit un placebo, soit le traitement de référence. « Qui dit évaluation dit comparaison » (106).

4.2.1.2. Causalité

Pour pouvoir donner de la crédibilité à la différence observée entre les résultats moyens des deux groupes, il faut que ces deux groupes soient strictement « comparables », c'est-à-dire, ne se différenciant que par la nature des traitements, toutes choses égales par ailleurs. Cela ne peut être nécessairement fait que par le processus de randomisation et par les procédures aveugles car l'affection aléatoire des traitements est imprévisible et indépendante des caractéristiques des malades. Aucune autre méthode n'est scientifiquement défendable car si l'on n'assure pas la comparabilité initiale des deux

groupes, on aboutit à un essai dont les conclusions ne sont pas crédibles (107). Les procédures aveugles permettent de maintenir cette comparabilité en cours d'essai.

4.2.1.3. Signification

Confronter deux pourcentages de succès dans les deux groupes ne suffit pas, il faut les comparer par un test statistique. Celui-ci permettra de donner la probabilité d'obtenir une différence entre ces pourcentages égale ou supérieure à celle observée (108). On adopte généralement 5% ($p < 0,05$) comme seuil de signification. Cela signifie que si la différence entre les deux moyennes de guérison dans les groupes est supérieure à 5%, on conclura que le résultat est significatif et que le nouveau produit est plus efficace (109). Seulement il faut faire attention au manque de puissance de l'essai, qui est primordial. La puissance est l'aptitude à déceler une différence entre deux traitements, si cette différence existe vraiment. Voilà la part très importante des statisticiens, methodologistes et épidémiologistes car ils détermineront les modalités de l'essai pour qu'il puisse être scientifiquement crédible avec des résultats cohérents et exploitables.

4.2.2. Les acteurs de la recherche biomédicale

Les acteurs de la recherche sont définis dans les « Bonnes Pratiques Cliniques » (110)

4.2.2.1. Le promoteur

Selon la directive européenne en vigueur (2001/20/CE), le promoteur est « une personne, une industrie, un institut ou un organisme responsable du lancement, de la gestion et/ou du financement d'un essai clinique ». Le promoteur peut donc être toute personne physique ou morale, publique ou privée : un organisme de recherche (INSERM,..), un organisme de soins (CHU,..), une association ou un organisme non gouvernemental, un laboratoire pharmaceutique, ou une personne physique.

Les responsabilités du promoteur sont (101) :

- Assurer la gestion et le financement des études sur l'être humain.
- Mettre en place les conditions optimales pour la conduite des études (choix et qualifications des investigateurs, sécurité optimale des patients, adéquation entre les moyens et les objectifs de l'étude, agrément des lieux de recherches, ...)

- Souscrire obligatoirement à un système d'assurance pour veiller au respect de la législation, des bonnes pratiques cliniques (BPC) et du protocole. Ce contrat doit couvrir les conséquences éventuelles de cette recherche, et ce, même en cas de responsabilité sans faute.
- Assurer l'indemnisation des participants si applicable.

4.2.2.2. L'investigateur

Après avis favorable d'un CPP (Comité Protection des Personnes) et de l'AC (Autorité Compétente), la recherche peut être mise en œuvre. Le rôle de l'investigateur commence ici.

L'investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu. Si plusieurs investigateurs sont nommés par le promoteur, sur un même lieu (étude monocentrique) ou plusieurs lieux (multicentriques) en France, le promoteur doit désigner un coordinateur parmi les investigateurs (111) (article L.1121-1).

Il sera en charge du recrutement des patients et de leur suivi médical tout au long de l'étude.

4.2.2.3. Autres personnes impliquées

- L'ARC (Attaché de Recherche Clinique) assure le lien entre les investigateurs et le promoteur. Il est garant du bon déroulement de l'étude et du respect des Bonnes Pratiques Cliniques. Il assiste l'investigateur dans le remplissage des documents d'étude, le recueil et stockage des données et gère le matériel d'étude, en particulier les unités thérapeutiques.
- Les pharmaciens hospitaliers effectuent la gestion des unités thérapeutiques (réception, constitution, stockage, mise à disposition) (112).
- Le personnel soignant et paramédical peut être impliqués dans la conduite des études par sa proximité au patient et peut assister l'investigateur dans le recueil de données et des formalités administratives.

4.2.2.4. Le participant

Le patient qui entre dans une recherche clinique est protégé par un cadre législatif clairement défini par la loi Huriet et la législation française actuelle. Avant sa participation à une étude, tout sujet (y compris enfant) doit recevoir de l'investigateur une information

claire, adaptée au niveau de compréhension et exhaustive. Il ne doit subir aucune pression morale ou financière. Il doit obligatoirement signer les documents « fiche d'information au patient » et « fiche de recueil de consentement » où sont repris tous les points du protocole le concernant.

4.2.2.5. L'Assurance du projet de recherche

Il s'agit d'une assurance de responsabilité civile et le promoteur a l'obligation de souscrire à ce contrat d'assurance sinon « *le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L.1121-10 est puni d'un an d'emprisonnement et de 15000 € d'amende* » (111). Ce contrat assume les conséquences pécuniaires de la recherche biomédicale même en cas de responsabilité sans faute.

4.2.3. Le Protocole de recherche biomédicale

Le Protocole est la pièce maitresse du dossier de recherche clinique. Il est considéré comme le pilier fondateur de l'essai. Il contient tous les éléments constitutifs et explicatifs de l'essai. Il est défini dans la directive européenne 2001/20/CE comme le « document décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation d'un essai. Le terme protocole recouvre le protocole, ses versions successives et ses modifications » (102). Un essai clinique ne peut être réussi ou concluant si son protocole a été négligé.

Il s'agit d'un document d'une cinquantaine de pages rédigé par le promoteur de l'étude à l'attention des futurs acteurs de l'étude. Pour l'appel d'offre interne de recherches cliniques au CHU Bordeaux, c'est l'investigateur principal qui est chargé de la rédaction du protocole, puis le promoteur (CHU), à la suite d'un comité d'expertise, décide ou non de soumettre le projet.

Nous décrivons le plan type en prenant pour exemple notre protocole « PULPISOLONE » disponible en annexe. Ce plan est une ligne directrice non modifiable et requiert des informations précises.

On peut diviser un projet de recherche clinique en trois parties :

- Avant la soumission du projet à la DRCI (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation) et au CPP, il s'agit de la partie de rédaction du protocole et constitution de l'équipe par l'investigateur principal.
- Après avis favorable du projet, il s'agit de la partie de mise en œuvre pratique de la recherche.
- Après la fin de la recherche, il s'agit de la période d'analyse des résultats et conclusions cliniques.

4.2.4. Le plan global type

Le plan suivant est le plan type utilisé pour « Pulpisolone » et proposé par le CHU de Bordeaux. Voir Annexe 1.

4.3.Réalisation du projet de recherche « Pulpisolone » au C.H.U de Bordeaux

4.3.1. Contexte

Tous les ans, à la même période, le groupe CHU de Bordeaux (promoteur) lance un appel d'offre interne de recherche clinique. Cet appel d'offre à pour but de dynamiser la recherche clinique au sein des hôpitaux de Bordeaux. Il s'adresse aux jeunes PH (dans le rôle d'investigateur) (moins de 4 ans d'exercice dans cette fonction), tous services confondus qui souhaitent s'investir dans la recherche. Chaque année, le CHU de Bordeaux finance moins d'une dizaine de projet à la hauteur de 30.000€ maximum par recherche.

Autour du 18 Janvier, l'Appel d'offre interne au CHU est lancé. Les praticiens hospitaliers ont alors 2 mois pour monter leur projet de recherche et s'entourer de leur équipe (investigateurs, ARC, méthodologistes, pharmaciens,..). Les dossiers doivent être rendus le 18 Mars à minuit au plus tard. C'est un délai court qui nécessite de préférence, une organisation préalable. De plus, chaque praticien hospitalier ne peut déposer qu'un seul dossier.

Les délibérations ont lieu dans un contexte d'expertise et les dossiers sont soigneusement inspectés, évalués et critiqués par une commission d'experts. A l'issue, seulement quelques dossiers sont retenus avec un avis « favorable », les autres sont

corrigés, notés et remis à l'investigateur avec un compte rendu expliquant les causes du refus et les points à modifier pour éventuellement re-soumettre le dossier l'année suivante. Cette délibération a lieu pendant l'été, courant juillet-août.

Si l'accord des experts est favorable et le sujet de recherche jugé pertinent, alors le promoteur (CHU) dépose le dossier de recherche devant le CPP (comité de protection des personnes) et l'AC (Autorité Compétente). Après approbation de leur part, le financement est donné et le projet peut alors se mettre en place au sein du service concerné. Une étroite collaboration entre le Promoteur (CHU Bordeaux) et l'Investigateur principal est initiée.

Monter un dossier de recherche clinique ne se fait pas en un jour, la motivation et l'excitation du prétendant à débiter une étude seront vite écorchées par la lourdeur apparente des démarches, par les impératifs scientifiques et statistiques ainsi que par l'exhaustivité des données à apporter aux instances examinatrices du projet. Chaque étude est unique bien que les plans globaux des projets de recherches soient assez similaires.

4.3.2. Objectifs de « Pulpisolone »

4.3.2.1. Objectif Principal

L'objectif principal est de comparer deux stratégies dans la prise en charge de la pulpite irréversible mandibulaire : corticothérapie de courte durée per-os versus traitement endodontique partiel. Le critère principal est la proportion de patients présentant une intensité de la douleur inférieure à 5 sur une échelle numérique (EN<5) à 24 heures après la consultation/intervention d'urgence. Il s'agit d'un essai clinique randomisé de non infériorité sur deux groupes parallèles. Voir Annexe 7 pour l'utilisation de l'Echelle Numérique.

4.3.2.2. Objectifs Secondaires :

Comparer en fonction de la stratégie thérapeutique :

- la satisfaction du patient en terme de confort lors du rendez vous d'urgence mesuré par l'échelle « Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale » (ISAS),
- le nombre de cartouches d'anesthésie injectées lors du traitement endodontique complet

- la modification de l'intensité de la douleur et sa cinétique mesurées par auto-évaluation sur 72h grâce à une échelle numérique (EN) à H6 puis H12, H48 et H72 après la consultation/intervention d'urgence

- les prises d'antalgiques de palier 1 et 2, mis à la disposition du patient à la visite d'inclusion, sur 72 heures.

- le nombre de patients revenus à la consultation à 72h

4.3.3. Présentation du projet « Pulpisolone »

Le protocole est disponible dans son intégralité en Annexe 2.

Nous faisons l'hypothèse que la prescription d'une corticothérapie courte per-os permettrait une sédation de la douleur légèrement inférieure ou comparable à celle obtenue par un traitement canalaire partiel pour la prise en charge en urgence de la douleur liée à une pulpite irréversible mandibulaire. Elle permettrait une prise en charge initiale moins douloureuse pour le patient et serait supérieure en termes de conditions de soins. La mise en évidence de la non-infériorité de la prescription de corticothérapie orale courte permettrait une gestion plus rapide et efficace de la douleur.

L'étude de non infériorité « PULPISOLONE » propose une prise en charge atraumatique de l'urgence algique de la pulpite irréversible mandibulaire par administration per os d'une corticothérapie (prednisolone à 1mg/kg) sur durée courte (4 prises en 72h) et permet ainsi la réalisation du traitement final dans des conditions optimales pour le patient et le praticien.

Cette nouvelle approche du traitement de la douleur augmenterait donc le taux d'actes finalisés en évitant la non présentation des patients du fait de la douleur perçue en urgence et améliorerait les conditions de soins et d'anesthésie pour le patient. Cela permettra de limiter le traumatisme dû à l'algie du soin d'urgence et donc de diminuer le nomadisme des patients (113).

Elle devrait permettre la réalisation différée du traitement endodontique définitif dans les conditions spécifiées par l'HAS.

La diminution des coûts en matériel et temps de traitement de la pulpite en urgence amènerait une rationalisation de la gestion du temps de travail dans les structures de soin et à un désengorgement des services d'urgence.

Ce type de prise en charge centré sur la gestion de la douleur lié au soin permettra également de modifier l'image négative qu'ont les actes dentaires et de limiter le ratio de patients perdus de vue (113).

La diminution des coûts en matériel et temps de traitement de la pulpite irréversible aigue sur molaire mandibulaire en urgence amènerait une rationalisation de la gestion du temps de travail dans les structures de soin et à un désengorgement des services d'urgence. Ce traitement à la différence du traitement endodontique partiel peut être administré par les services d'urgences de médecine. En effet, les services non dotés de centre d'urgence odontologique ou lors de la fermeture de ce service disposeraient ainsi d'une prise en charge efficiente ne nécessitant pas de matériel ou de formation spécifique. On pourrait ainsi temporiser le traitement canalaire définitif et rediriger les patients vers un service d'odontologie tout en assurant la continuité de la prise en charge.

4.3.3.1. Contenu du dossier

Le dossier à constituer pour l'appel d'offre AOI 2013 comprenait :

- Une fiche de synthèse, contenant le titre du projet de la recherche, le nom de l'investigateur coordinateur, les services associés au CHU de Bordeaux dans le projet, et le budget demandé en euros. Voir Annexe 3.
- Le protocole lui-même dans son intégralité avec la bibliographie correspondante. Voir Annexe 2.
- Un CURRICULUM VITAE abrégé à compléter par l'investigateur principal.
- L'accord du chef de service concerné par l'étude.
- Une demande financière sous format Excel. Voir Annexe 4.

L'annexe financière doit chiffrer de façon précise, le coût global de l'étude pour le promoteur, sur toute la durée de l'étude.

Elle prévoit :

- La rémunération du personnel médical et non médical (ARC ou TRC).
- Les dépenses médicales (dispositifs médicaux, médicaments, fournitures de laboratoire,..) en collaboration avec la pharmacie du CHU.
- Les dépenses générales (Cahier d'observation, fourniture de bureau, assurance, saisie de données, transport patient, indemnisation etc..)

Pour « Pulpisolone », le montant total s'élève à 25605€, sur un maximum de 30000€.

Voir Annexe 4.

4.3.4. Méthodologie et démarches personnelles pour « Pulpisolone » au C.H.U de Bordeaux.

4.3.4.1. Etape de Bibliographie

La recherche concernant la problématique et le contexte de l'étude se doit d'être exhaustive, précise, et qualitative. Seulement les publications anglaises et récentes sont scientifiquement utilisables. C'est sur elle que reposent la crédibilité et la faisabilité de la future étude. Pour « Pulpisolone », 46 références bibliographiques ont été retenues.

4.3.4.2. Etape de Rédaction

La phase de rédaction nécessite des pré-requis de syntaxe scientifique. Cette dernière doit être effectuée sur le modèle d'articles scientifiques et publications. Il est conseillé de l'effectuer en étroite collaboration avec un coordinateur, une équipe de méthodologies et d'épidémiologistes.

4.3.4.3. Etape Méthodologie, épidémiologie et statistique.

Il est d'usage, de contacter le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (CMG). Cela sera indispensable pour l'estimation de la taille de l'essai, et des groupes le constituant. Ils nous aideront également à choisir le type de recherche appropriée en fonction des résultats désirés, des critères d'évaluation et des méthodes statistiques employées.

Pour « Pulpisolone », nous avons contacté :

- Dr Paul PEREZ, MD, PhD (Méthodologiste, Praticien Hospitalier)
- Dr Christine GERMAIN (Biostatisticienne)

Tous deux appartenant à l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique du CHU de Bordeaux (USMR) / Université Bordeaux Segalen.

Ils assurent un suivi complet et précis de la rédaction et s'occupent de la partie statistique de l'étude. Pour notre étude de non infériorité avec un groupe de référence et un groupe de comparaison, la cohorte devait comporter 55 à 75 patients par groupe, soit entre 110 et 150 patients au total si on obtient une proportion de patients en succès de 90% dans les 2 groupes et qu'on fixe la marge de non infériorité à -20%. Leurs avis et conseils influencent les objectifs mêmes de l'essai thérapeutique. Ces derniers devront être corrélés à des critères de jugements qui donneront la crédibilité finale de l'essai thérapeutique.

4.3.4.4. Etape Pharmaco

Lorsqu'un essai clinique inclut une prescription médicamenteuse, une collaboration étroite se crée entre la pharmacie du CHU et le service concerné par l'essai. C'est la pharmacie qui prend en charge la commande, le stockage et l'expédition des médicaments. Elle doit fournir les informations budgétaires la concernant dans l'annexe financière à rendre dans le dossier de l'essai. La pharmacie peut aussi apporter des informations sur les traitements comme la mode d'absorption, la biodisponibilité ou la pharmacovigilance. Son avis est important et influence l'investigateur dans ses choix thérapeutiques et budgétaires.

Pour « Pulpisolone », les entretiens avec Dr Bellabes Guezoul ont aidé à la préparation du protocole et de l'annexe financière. En effet, la rédaction du circuit des médicaments décrits dans le protocole n'aurait pas été possible sans son aide personnelle et celle de son service. Aussi, l'annexe financière a pu être précisément chiffrée grâce aux différents prix de fournitures, d'étiquetage, de stockage, d'expédition et de mise à disposition du paracétamol 1G comprimé et de la prednisolone 20mg oro-dispersible.

Voir Annexe 4.

4.3.4.5. Etape Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur

« Pulpisolone » se base en partie sur une évaluation de la douleur, du soin et de la qualité de sa prise en charge. Le participant doit aussi noter sur un cahier d'observation des informations concernant la prise d'antalgique et la douleur ressentie.

Au Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur (CETD), le Dr Myriam CADENNE, Responsable Médical Unité Soutien Douleur / Equipe Mobile Douleur, a permis d'aider à mettre en place ces mesures. Leur avis concernant le recueil et stockage d'information, la délivrance d'antalgique ainsi que leur efficacité et le contrôle de l'antalgie du patient pendant l'essai a beaucoup influencé l'investigateur dans la rédaction et la mise en place du protocole.

4.3.4.6. Etape Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

La Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) chapeaute la mise en place d'un projet de protocole. En début de projet, l'investigateur doit informer la DRCI de la nature de l'essai projeté. Elle fournit les informations concernant le dossier complet à rendre ainsi que la date butoir. La DRCI va également fournir une aide pratique à l'investigateur pour mener à bien la rédaction du protocole : une mise en relation avec les services concernés, un avis méthodologique et surtout un avis budgétaire. Un avis éthique peut aussi être formulé. Ensuite, peu avant la soumission, un autre rendez vous peut être mis en place pour superviser la faisabilité du projet et déceler les éventuelles lacunes pouvant nuire à la soumission et l'expertise ce dernier. L'expérience de la DRCI en matière de recherche clinique au CHU leur permet de fournir un avis objectif sur la faisabilité et l'expertise du protocole envisagé. Pendant toute la phase de réalisation, la DRCI se tient à la disposition de l'investigateur pour l'aider dans ses démarches et recherches au sein du CHU.

4.3.4.7. Relecture et Soumission

Après relecture et validation de tous les services participants, c'est à la DRCI que l'investigateur principal va soumettre le dossier complet contenant le protocole et tous les documents accessoires. C'est au sein de cette unité que l'expertise sera menée. Ensuite la DRCI informera l'investigateur principal du résultat de l'expertise et fournira les rapports d'experts écrits.

4.3.5. Soumission du dossier AOI à la DCRI

Un essai clinique ne peut être mené sans l'accord préalable d'un comité d'éthique (CPP) et d'une autorité compétente (AC), et ce dans tous les pays du monde. Ainsi, tout promoteur doit soumettre à ces instances un dossier constitué de documents décrivant la conduite de l'étude. Ces documents, que nous allons présenter succinctement dans la partie suivante, sont essentiels car ils permettent aux instances éthiques de juger de la pertinence de l'essai et ils garantissent la pertinence clinique et la cohérence scientifique de l'essai.

Pour « Pulpisolone », il s'agit d'un cas particulier. En effet, le promoteur, après validation, était le CHU de Bordeaux, et l'investigateur principal le Dr DEVILLARD Raphael (MCU-PH). L'appel d'offre interne s'adresse aux investigateurs qui proposent des projets d'essais cliniques et le CHU de Bordeaux décide, après expertise, d'endosser ou non le rôle de promoteur pour la recherche proposée.

Si le CHU de Bordeaux accepte d'être le promoteur du projet alors il devra :

- Chiffrer très exactement le projet et mettre les fonds à disposition
- Assurer le projet d'étude
- Soumettre le projet à un CPP et à une AC
- Obtenir l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé) qui fournira un numéro d'enregistrement qui permettra d'identifier précisément la recherche biomédicale au CPP et à l'AC (114).
- Devra s'acquitter de la taxe prévue pour toute demande d'autorisation à l'Autorité Compétente (AC) et pour toute demande d'avis à un CPP, qui est de 2000€ pour chaque. On comprend ainsi mieux les expertises du promoteur avant soumission du projet.
- Demander l'avis à la CNIL, pour le traitement, stockage, conservation, de données à caractère personnel lors d'une recherche biomédicale, son silence après 2 mois vaut un refus (115).

Une fois toutes ses étapes réalisées, l'essai se met en place et l'inclusion des personnes se prêtant à la recherche par l'investigateur peut commencer.

Le protocole « PULPISOLONE » a été proposé à deux reprises, une première fois pour l'appel d'offre interne de 2012 et une seconde pour celui de janvier 2013.

4.4. Discussions

Le seul fait de proposer un projet de recherche clinique engendre de grands moyens financiers, administratifs et humains. Voilà pourquoi, en temps que promoteur, le CHU de Bordeaux publie cet appel d'offre interne de recherche clinique et réalise une expertise préalable pour les différents essais proposés. Les investigateurs principaux, initiateurs et rédacteurs de leur projet, se doivent de répondre à cet appel d'offre dans le temps imparti avant la dépose du dossier à la DRCl.

Pour Bordeaux, les protocoles sont notés sur 24 par 2 experts différents. Ils notent de 1 (la plus faible) à 4 (la meilleure), 6 critères différents : l'Originalité, la méthodologie, la faisabilité, la qualité rédactionnelle, l'utilité, et l'adéquation des objectifs et des moyens. Ensuite ils doivent choisir si oui ou non l'éthique est respectée pour cet essai et émettent leurs avis : « Très Favorable », « Favorable », « Réservé » ou « A Rejeter ». S'en suit une expertise rédigée sur quelques pages, reprenant les défaillances et éventuelles lacunes du projet présenté.

En 2012, nous avons obtenu 16/24 et 19/24 avec un avis favorable et un avis réservé. L'avis réservé est considéré comme un véto, le projet a donc été refusé. Le rapport détaillé a soulevé des lacunes de méthodologie et de rédaction. Voir Annexe 5.

En 2013, le projet est soumis à nouveau après une refonte rédactionnelle et méthodologique complète en suivant les avis et conseils de l'expertise de l'année précédente. Les notes attribuées ont été 22/24 et 19/24 avec un avis « Très favorable » et un avis « Réservé ». Malgré ce score, le protocole est donc rejeté à nouveau. Un des experts soulève le manque de fondement et justification scientifique pour mener l'essai. Il est très difficile de remettre en cause un traitement de référence, surtout lorsqu'il s'agit d'une situation clinique d'urgence algique. Ethiquement pour le promoteur, le risque à prendre est significatif. Les essais cliniques impliquant des thérapeutiques nouvelles à base de prescriptions de médicaments sont très surveillés et encadrés. Voir Annexe 6.

Malgré ce résultat, le promoteur encourage l'investigateur à modifier le protocole et à le soumettre à nouveau.

Les experts, dans leurs comptes-rendus, donnent les raisons précises de leur notation et refus en fonction des 6 critères : originalité, méthodologie, faisabilité, qualité rédactionnelle, utilité et adéquation entre objectifs et moyens. Il est donc plus facile de reprendre le projet selon les lacunes citées.

Si l'avis est favorable, une collaboration se met en place entre promoteur et investigateur principal et des modifications peuvent être apportés avant la soumission officielle au CPP et à l'AC.

CONCLUSION

La pulpite dentaire a été décrite d'un point de vue purement histologique, et une revue bibliographique nous a menés à émettre une nouvelle hypothèse de prise en charge. La prise en charge en urgence de la pulpite irréversible est un sujet d'actualité dans notre milieu professionnel et l'attente d'une alternative par les praticiens exerçants aujourd'hui en France est certaine.

L'utilisation de la prednisolone en corticothérapie courte per os pour la prise en charge en urgence cette pathologie n'a jamais été décrite. Après une étude de la bibliographie actuelle et de la recherche clinique dans ce domaine, il est apparu pertinent de proposer une utilisation précise et encadré de cette molécule en milieu hospitalier.

Le seul moyen de vérifier une hypothèse thérapeutique est de la confronter *in vivo* sur patient en situation. L'appel d'offre interne et annuel de recherche clinique du CHU de Bordeaux propose de financer des projets, « Pulpisolone » a donc été rédigé et proposé à deux reprises en 2012 puis en 2013. L'aide de plusieurs collaborateurs et de services hospitaliers fut indispensable pour monter correctement le dossier.

La recherche biomédicale en dentaire est un milieu qui se révèle hermétique.

Cependant la recherche ne peut avancer sans une qualité scientifique irréprochable des essais cliniques proposés et l'Université se doit de continuer à former des coordinateurs compétents pour mener à bien la recherche en Odontologie.

TABLE DES ANNEXES

Annexe n°1 : Plan type, synthétique, pour la rédaction d'un protocole de recherche clinique et utilisé pour la rédaction de « PULPISOLONE ».

Annexe n°2 : Protocole de recherche Biomédicale « PULPISOLONE » en réponse à l'Appel d'Offre Interne 2013.

Annexe n°3 : Dossier à constituer dans le but de répondre à l'Appel d'Offre Interne 2013 de recherche clinique du C.H.U de BORDEAUX.

Annexe n°4 : Annexe financière du budget pour le protocole de recherche « PULPISOLONE ».

Annexe n°5 : Rapport d'expertise de 2012 pour « PULPISOLONE ».

Annexe n°6 : Rapport d'expertise de 2013 pour « PULPISOLONE ».

Annexe n°7 : Echelle Numérique (E.N), mode d'emploi.

Annexe n°8 : Questionnaire téléphonique posé oralement aux praticiens

Annexe n°9 : Note information et consentement patient pour la participation à « PULPISOLONE »

Annexe n°1 : Plan type, synthétique, pour la rédaction d'un protocole de recherche clinique et utilisé pour la rédaction de « PULPISOLONE ».

Annexe 1 : Plan type synthétique, utilisé pour la rédaction de « Pulpisolone »

1. RESUME DE LA RECHERCHE

Tableau synoptique résumant en 2 pages, le protocole, sa justification, ses objectifs,... Il présente succinctement son contenu et permet aux experts d'avoir une vision globale et rapide de la pertinence de l'essai.

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

Présentation du problème et justification étayée par les connaissances actuelles avec leurs références bibliographiques. L'objectif principal doit apparaître comme nouveau et utile, même de manière hypothétique, pour le progrès des connaissances médicales et/ou de la prise en charge des malades.

2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Réalisation une synthèse des connaissances actualisée sur le sujet.

2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE

Définition de l'hypothèse, physiopathologique ou autre, qui justifie la mise en place de la recherche, en mentionnant le traitement/la stratégie/la procédure à l'étude, la population cible et le critère sur lequel il sera jugé.

2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Justification des choix réalisés pour le schéma de la recherche, le critère d'évaluation principal, le type de comparaison et la conduite de la recherche.

2.4. RETOMBÉES ATTENDUES

Description détaillée des retombées attendues par cette recherche.

3. OBJECTIFS

3.1. OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal découle de la question principale à laquelle la recherche doit répondre. Cet objectif doit être simple et spécifique à la recherche ; il doit exposer clairement : le traitement/stratégie/procédure à l'étude, la population

d'étude, le critère principal de jugement, s'il s'agit d'une évaluation ou d'une comparaison, le moment auquel ce critère est évalué ou comparé.

3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

Il peut y avoir plusieurs objectifs secondaires, et pour chacun il faut préciser : s'il s'agit d'une évaluation ou d'une comparaison, le critère de jugement correspondant, le moment où ce critère est évalué ou comparé.

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

Décrire les grandes caractéristiques de la recherche par des termes standards suivants selon le type de recherche.

5. CRITERES D'ÉLIGIBILITE

5.1. CRITERES D'INCLUSION

Critères, relatifs à la population étudiée (âge, sexe, poids, origine ethnique,...), nosologiques (définissant le diagnostic de la pathologie), de gravité et d'évolutivité de la pathologie, et relatifs aux actes (critères définissant les traitements antérieurs obligatoires, traitements en cours,...).

5.2. CRITERES DE NON INCLUSION

Critères relatifs, à la population étudiée, à la pathologie, aux pathologies associées entraînant des risques particuliers, aux actes (période pendant laquelle un traitement doit avoir été arrêté avant la pré-inclusion, traitements antérieurs interdits, traitements associés en cours interdits, mauvaise observance de la stratégie/procédure prévisible,...).

5.3. MODALITES D'IDENTIFICATION DES SUJETS

Description de la sélection des participants, évaluation du nombre moyen dans chaque centre et de la durée prévue de sélection.

6. TRAITEMENT(S)/STRATEGIE(S)/PROCEDURE(S) DE LA RECHERCHE

Description du traitement, de la stratégie et de la procédure de la recherche.

7. CRITERES D'EVALUATION

7.1. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Définition du critère d'évaluation principal sur lequel portera l'analyse, pour répondre à l'objectif principal.

7.2. CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

Définition des critères d'évaluation secondaires répondant aux objectifs secondaires.

8. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

8.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

Description de la durée prévue de suivi des personnes, de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de la recherche. Il faut également indiquer le mois/trimestre/semestre de l'année où il est prévu que la recherche débute.

8.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

8.3. INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES

Le médecin propose au participant/aux titulaires de l'autorité parentale/au représentant légal de participer à cette recherche et l'informe : de l'objectif, du traitement informatisé des données le concernant et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

9. ASPECTS STATISTIQUES

9.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE

Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche avec sa justification statistique et le nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherches.

9.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Description les méthodes statistiques prévues, y compris le calendrier des analyses intermédiaires prévues.

10. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

10.1. ACCES AUX DONNEES

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (CNIL).

10.2. DONNEES SOURCES

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source.

10.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les personnes qui dirigent et surveillent la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au gestionnaire par les personnes qui dirigent et surveillent la recherche (ou tous autres intervenants spécialisés) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

11.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Description du cahier d'observation et de ses modalités.

11.2. SUIVI DE LA RECHERCHE

Le suivi de la recherche sera assuré par un technicien de recherche clinique (ou ARC). Son rôle sera précisé ici.

11.3. CONTROLE DE QUALITE

Un attaché de recherche clinique mandaté par le gestionnaire visite de façon régulière chaque centre et s'assure, du respect du protocole de la recherche, des procédures qui y sont définies et des textes réglementaires en vigueur, de la qualité des données recueillies et de la gestion des produits.

11.4. GESTION DES DONNEES

Description des modalités de saisie, de validation, de gel/dégel et sauvegarde des données.

11.5. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le gestionnaire et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

12. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

12.1. CONFORMITE AUX TEXTES DE REFERENCE

Le gestionnaire et la(les) personne(s) qui dirige(nt) et surveille(nt) la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à nom de la structure responsable du traitement des données dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

12.2. AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au gestionnaire et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données (CMG).

13. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Description des procédures d'archivage en vigueur du gestionnaire de la recherche.

14. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

14.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres est réalisée par nom de la structure. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au gestionnaire. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

La publication des résultats principaux mentionne le nom du gestionnaire, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle du laboratoire nom du laboratoire pharmaceutique / la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

14.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS

A leur demande, les participants à la recherche sont informés des résultats globaux de celle-ci.

14.3. CESSION DES DONNEES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Annexe n°2 : Protocole de recherche Biomédicale « PULPISOLONE » en réponse à l'Appel d'Offre Interne 2013.

Evaluation de la prise en charge de l'urgence algique de pulpite irréversible par corticoïdes oraux

PULPISOLONE

Code promoteur : CHUBX 20xx/00

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Version n°X.X du *date*

Numéro ID-RCB / EudraCT :

Cette recherche biomédicale a obtenu le financement de *source de financement*

Promoteur :

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
12, rue Dubernat
33 400 Talence
FRANCE

Investigateur coordonnateur principal :

Dr Devillard Raphaël (MCU/PH)
Service d'Odontologie et de Santé Buccale
Hôpital Pellegrin
CHU Bordeaux
Tel : 06 82 77 73 71
Tel : 05 56 79 48 50
raphael.devillard@chu-bordeaux.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

Dr Paul PEREZ (PH)
Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique du CHU de
Bordeaux (USMR)
Université Bordeaux Segalen - Case 75 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux cedex

Unité de vigilance de la recherche clinique :

Direction de la recherche clinique et de l'innovation
Centre de Pharmacovigilance, Hôpital Pellegrin CHU
Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux Cedex
Tel: 05 57 57 57 53 - Fax : 05 57 57 57 54
vigilance.essais-cliniques@chu-bordeaux.fr

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 2.0 du 01/09/2011
du protocole-type de la DIRC Sud-Ouest Outre-Mer

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

**Evaluation de la prise en charge de l'urgence algique de pulpite irréversible
par corticoïdes oraux**

PULPISOLONE

Code promoteur : CHUBX 20xx/00

Promoteur

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
12, rue Dubernat
33400 Talence

à Bordeaux, le :

Le Directeur Général du CHU de
Bordeaux
P.VIGOUROUX
Et par délégation, le Directeur de la
Recherche Clinique et de
l'Innovation,
J.P. LEROY

Investigateur principal

Dr Devillard Raphaël
Service d'Odontologie et de Santé Buccale
Hôpital Pellegrin
Tel : 05 56 79 48 50
Fax : 05 56 79 48 58
Courriel : raphael.devillard@chu-bordeaux.fr

à Bordeaux, le :

Dr Devillard Raphaël
Signature

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur coordonnateur

Devillard Raphaël
Service d'Odontologie et de Santé Buccale
Hôpital Pellegrin
Tel : 05 56 79 48 50
Fax : 05 56 79 48 58
Courriel : raphael.devillard@chu-bordeaux.fr

Attaché(e) de Recherche Clinique coordonnateur

*Nom de l'Attaché(e) de Recherche
Clinique*
Adresse
Tél. : 0000000000 - Fax : 0000000000
Courriel : *courriel*

Pharmacie coordinatrice / Prestataire pharmaceutique

Nom du contact
Adresse
Tél. : 0000000000 - Fax : 0000000000
Courriel : *courriel*

Unité de vigilance de la recherche clinique

Centre de Pharmacovigilance, Hôpital
Pellegrin CHU
Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux
Cedex
Tel : 05 57 57 57 53 - Fax : 05 57 57 57 54
[vigilance.essais-cliniques@chu-
bordeaux.fr](mailto:vigilance.essais-cliniques@chu-bordeaux.fr)

Promoteur

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
12 rue Dubernat
33 400 Talence
FRANCE

- Responsable de la recherche au niveau du promoteur

Jean-Pierre LEROY - Directeur de la
Recherche Clinique et de l'Innovation
Julie BOUSSUGE-ROZE - Responsable du
département « Promotion institutionnelle »
Tél : 05 57 82 03 13 – Fax : 05 56 79 49 26
Courriel : [julie.boussuge-roze@chu-
bordeaux.fr](mailto:julie.boussuge-roze@chu-bordeaux.fr)

Centre de Méthodologie et de Gestion des données

Unité de Soutien Méthodologique à la
Recherche Clinique et Epidémiologique du
CHU de Bordeaux (USMR)
Université Bordeaux Segalen
Case 75 -146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex

Méthodologiste : Perez Paul
paul.perez@isped.u-bordeaux2.fr

Statisticienne : Germain Christine
Christine.Germain@isped.u-bordeaux2.fr

SOMMAIRE

Page de signature du protocole	3
SOMMAIRE	5
1. RESUME DE LA RECHERCHE	9
ABSTRACT	13
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE	14
2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	14
2.1.1. <i>Sur la pathologie</i>	14
2.1.2. <i>Sur les traitements/strategies/procedures de référence et à l'étude</i>	14
2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS	15
2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES	16
2.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE	17
2.5. RETOMBEES ATTENDUES	18
3. 3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	19
3.1. OBJECTIFS SECONDAIRES	19
4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	19
4.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE	19
4.2. METHODES POUR LA RANDOMISATION	19
5. CRITERES D'ÉLIGIBILITE	20
5.1. CRITERES D'INCLUSION	20
5.2. CRITERES DE NON INCLUSION	20
5.3. MODALITES DE RECRUTEMENT	20
6. TRAITEMENT(S)/STRATEGIE(S)/PROCEDURE(S) DE LA RECHERCHE	22
6.1. TRAITEMENT/STRATEGIE/PROCEDURE A L'ETUDE	22
6.2. TRAITEMENT/STRATEGIE/PROCEDURE DE COMPARAISON	23
6.3. CIRCUIT DES PRODUITS	23
LE CIRCUIT D'OBTENTION ET DE DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS SERA FINALISE APRES ACCEPTATION DU PROTOCOLE DE RECHERCHE.	23
6.3.1. <i>Libération et distribution des produits</i>	23
6.3.2. <i>Fourniture des produits</i>	24
6.3.3. <i>Conditionnement des produits</i>	24
6.3.4. <i>Etiquetage des produits</i>	24
6.3.5. <i>Expédition et gestion des produits</i>	24
6.3.6. <i>Dispensation des produits</i>	24
6.3.7. <i>Stockage</i>	24
6.3.8. <i>Retour et destruction des produits non utilisés</i>	25
7. CRITERES DE JUGEMENT	26
7.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	26
7.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	26
8. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	27
8.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE	27
8.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT	27

8.3.	VISITE D'INCLUSION	27
8.3.1.	<i>Recueil du consentement</i>	27
8.3.2.	<i>Déroulement de la visite</i>	28
8.4.	VISITE/DEMARCHE DE RANDOMISATION	29
8.5.	VISITES DE SUIVI	29
8.6.	VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE	29
8.7.	ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT	29
8.8.	REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE	30
8.9.	DEVIATIONS AU PROTOCOLE	31
8.9.1.	<i>Arrêt prématuré et définitif du traitement de la recherche</i>	31
8.9.2.	<i>Patient perdu de vue</i>	31
8.9.3.	<i>Participants inclus à tort</i>	31
8.9.4.	<i>Autres déviations</i>	31
8.10.	CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES SUJETS/PATIENS	31
9.	GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX	32
9.1.	DEFINITIONS	32
9.2.	CONDUITE A TENIR EN CAS D'ÉVENEMENT INDESIRABLE OU DE FAIT NOUVEAU	33
9.3.	DES ÉVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS	33
9.4.	DECLARATION ET ENREGISTREMENT DES EIG INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX	34
9.5.	RAPPORT ANNUEL DE SECURITE (RAS)	34
10.	ASPECTS STATISTIQUES	34
10.1.	CALCUL DE LA TAILLE D'ÉTUDE	34
10.2.	METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES	35
10.2.1.	<i>Stratégie d'analyse</i>	35
10.2.2.	<i>Méthodes statistiques employées</i>	35
10.2.3.	<i>Logiciels utilisés</i>	35
10.3.	PLAN D'ANALYSE	35
10.3.1.	<i>Description des inclusions et du suivi</i>	35
10.3.2.	<i>Patients inclus dans l'analyse</i>	35
10.3.3.	<i>Caractéristiques des patients à l'inclusion</i>	36
10.3.4.	<i>Critère d'évaluation principal</i>	36
10.3.5.	<i>Critère(s) d'évaluation secondaire(s)</i>	36
11.	SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE	36
11.1.	Conseil scientifique	36
11.1.1.	<i>Composition</i>	36
11.1.2.	<i>Rythme des réunions</i>	37
11.1.3.	<i>Rôle</i>	37
11.2.	C Comité indépendant de Surveillance	37
11.2.1.	<i>Composition</i>	37
11.2.2.	<i>Rythme des réunions</i>	37
11.2.3.	<i>Rôle</i>	37
11.3.	Centre de méthodologie et de gestion des données	38
11.3.1.	<i>Composition</i>	38
11.3.2.	<i>Rythme des réunions</i>	38
11.3.3.	<i>Rôle</i>	38
11.4.	Centre investigateur Coordonnateur	38
12.	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE	39

12.1.	ACCES AUX DONNEES	39
12.2.	DONNEES SOURCE	39
12.3.	CONFIDENTIALITE DES DONNEES	39
13.	CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE	39
13.1.	CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES	39
13.2.	SUIVI DE LA RECHERCHE	40
13.3.	CONTROLE DE QUALITE	40
13.4.	GESTION DES DONNEES	40
13.4.1.	<i>Modalités de saisie</i>	40
13.5.	AUDIT ET INSPECTION	40
14.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	41
15.	CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE	42
16.	RAPPORT FINAL	42
17.	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	43
17.1.	COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	43
17.2.	COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS	43
17.3.	CESSION DES DONNEES	43
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
	ANNEXE	48

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM : AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASA : American Society of Anesthesiologists

CMG : Centre de Méthodologie et de Gestion des données

EI : Evénement indésirable

EIG : Evénement indésirable Grave

EN : Echelle numérique

ISAS : Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale

LIPOE : Lésion Inflammatoire Périradiculaire d'Origine Endodontique

PAA : Parodontite Apicale Aigue.

RAS : Rapport Annuel de Sécurité

1. RESUME DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	CHU de Bordeaux
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	<p>Dr Devillard Raphaël Service d'Odontologie et de Santé Buccale Hôpital Pellegrin Tel : 05 56 79 48 50 Fax : 05 56 79 48 58 Courriel : raphael.devillard@chu-bordeaux.fr</p>
TITRE	<p><i>PULPISOLONE</i> Prise en charge de l'urgence algique de la pulpite irréversible par corticoïdes oraux.</p>
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>La pulpite irréversible est un état inflammatoire de la pulpe dentaire, algique, et un des principaux motifs de consultation en urgence dentaire.</p> <p>La prise en charge recommandée en urgence est une pulpotomie sous anesthésie locale. Le but de la pulpotomie d'urgence est de supprimer la douleur de la pulpite par suppression d'une partie de la pulpe (traitement endodontique partiel). Le traitement endodontique définitif complet est réalisé dans les conditions idéales après 72h.</p> <p>La littérature fait état de difficultés majeures à obtenir une anesthésie suffisante à la mandibule, notamment au niveau molaires, pour réaliser le traitement partiel. Ceci entraîne un soin extrêmement algique pour le patient. La prise en charge en urgence de ce type de pathologie est couteux en terme de matériel et de temps pour les structures de soins. Les éléments de confort du patient, d'économie et de rationalisation du temps de soin justifient la recherche d'une alternative à ce traitement d'urgence qu'est le traitement endodontique partiel.</p> <p>En pratique courante, la corticothérapie courte per-os (Prednisolone) est utilisée dans la gestion de douleurs bucco-dentaires d'origine inflammatoire. Les glucocorticoïdes, par leur action anti-inflammatoire, permettent de neutraliser les médiateurs de l'inflammation et donc la douleur. L'inflammation pulpaire peut être traitée par cette molécule : l'étude de la bibliographie fait état de l'efficacité de l'injection locale intra-osseuse de glucocorticoïdes pour les pulpites irréversibles des molaires mandibulaires. L'efficacité d'une administration <i>per os</i> pour la prise en charge en urgence de la douleur liée à une pulpite irréversible n'a pas encore été démontrée.</p> <p>La Prednisolone en administration per-os à une biodisponibilité très élevée (90%) et rapide (\leq 4heures). La bibliographie ne fait pas état de différence d'efficacité entre l'administration intra-veineuse et l'administration orale de cette molécule.</p> <p>Cette prescription <i>per os</i> permettrait de limiter la comorbidité et le plateau technique liée à l'injection intra osseuse et permettrait ainsi de différer le traitement endodontique complet à 72h dans des conditions d'anesthésie optimales pour le patient, en se passant du traitement endodontique partiel potentiellement algique, actuellement réalisé à la consultation d'urgence.</p>

OBJECTIFS	<p><u>Objectif Principal :</u> L'objectif principal est de comparer deux stratégies dans la prise en charge de la pulpite irréversible mandibulaire : corticothérapie de courte durée per-os versus traitement endodontique partiel. Le critère principal est la proportion de patients présentant une intensité de la douleur inférieure à 5 sur une échelle numérique (EN<5) à 24 heures après la consultation/intervention d'urgence, Il s'agit d'un essai clinique randomisé de non infériorité sur deux groupes parallèles.</p> <p><u>Objectifs Secondaires :</u> Comparer en fonction de la stratégie thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la satisfaction du patient en terme de confort lors du rendez vous d'urgence mesuré par l'échelle « Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale » (ISAS), - le nombre de cartouches d'anesthésie injectées lors du traitement endodontique complet - la modification de l'intensité de la douleur et sa cinétique sur 72h par EN auto-évalué à domicile, à H6 puis H12, H48 et H72 après la consultation/intervention d'urgence - les prises d'antalgiques de palier 1 et 2, mis à la disposition du patient à la visite d'inclusion, sur 72 heures. - le nombre de patients revenus à la consultation à 72h
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SCHEMA DE LA RECHERCHE	Essai clinique contrôlé randomisé de non infériorité sans insu avec deux groupes parallèles, le critère de jugement principal sera mesuré en insu du groupe de randomisation.
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients majeurs consultant en urgence aux services de Médecine bucco-dentaire et de santé buccale du CHU de Bordeaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant des signes cliniques de pulpite irréversible sur une molaire mandibulaire - avec un score ASA 1 et ASA 2 (American Society of Anesthesiologists) - affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale - ayant une assurance santé complémentaire - acceptant de participer à l'étude - acceptant de répondre à l'appel téléphonique 24h après la consultation initiale et de remplir le questionnaire de suivi de la douleur à domicile. - disponible pour revenir 72h après la consultation initiale pour le traitement endodontique complet.
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - liés au diagnostic : Pulpite réversible, Parodontite Apicale Aigue (PAA), Lésion Péri-Radiculaire d'Origine Endodontique (LIPOE), Syndrome dentinaire. - liés au pronostic : dent non conservable nécessitant une avulsion. - liés au patient : contre-indications à la prescription de glucocorticoïdes ou codéine, maladie virale en évolution (hépatite, herpès, zona,...), conducteurs de machine, psychose non contrôlé par un traitement, allergie à un ou plusieurs des composants, diabète, prise médicamenteuse ayant une interaction directe avec les glucocorticoïdes ou la codéine, non capable de donner son consentement éclairé, participant à une autre étude interventionnelle

<p>TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE</p>	<p><u>Prise en charge évaluée</u> - Anesthésie locorégionale et régionale - Administration <i>per os</i> de Prednisolone (1mg/kg) lors de la consultation d'urgence suivi de 3 prises matinales espacées de 24h. - Consultation à 72h pour la réalisation du traitement endodontique complet et bilan.</p> <p><u>Prise en charge de référence</u> - Anesthésie locorégionale et régionale - Réalisation du traitement endodontique partiel - Consultation à 72h pour la réalisation du traitement endodontique complet et bilan.</p> <p>Les 2 groupes « évalué » et « référence » se verront remettre à leurs dispositions des antalgiques de palier 1 et 2 : Paracétamol (1G) (un comprimé toute les 6h) et du Paracétamol (600mg) + codéine (50mg) (un comprimé toute les 6h) en quantité suffisante pour un traitement de 72H à utiliser à la convenance du patient pour contrôler convenablement la douleur. Il s'agit d'une prescription à la demande en fonction de la douleur ressentie et de l'évaluation par E.N et non une prescription systématique. Le patient a le choix entre l'abstention, un antalgique de palier 1 et un antalgique de palier 2. Une fiche explicative sur la prise d'antalgique sera délivrée au patient avec son carnet d'observation.</p>
<p>CRITERES D'EVALUATION</p>	<p><u>Critère d'évaluation principal :</u> Proportion de patients présentant une intensité de la douleur inférieure à 5 sur une échelle numérique (EN<5) à 24 heures après la consultation/intervention d'urgence.</p> <p><u>Critères d'évaluation secondaires :</u> - Confort pendant la prise en charge de l'urgence mesuré par l'échelle « Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale » ISAS), - Prise d'antalgiques de palier 1 (Paracétamol 1G) ou de palier 2 (Paracétamol 600 mg / Codéine 50mg) après consultation initiale, et ce jusqu'à 72h, notés en date et en heure sur le cahier d'observation. - La douleur selon les deux groupes par étude de la différence de douleur mesurée par EN entre H-0 (inclusion) et H-24. - La cinétique de résolution de la douleur par EN auto-évalué à 6 heures puis à 12h, 24h, 48h et 72 heures après la consultation/intervention d'urgence - Nombre de cartouches d'anesthésie injectées pour obtenir un silence clinique lors de la réalisation du traitement canalaire complet. - Nombre de patients revenus à la consultation à 72h</p>
<p>TAILLE D'ETUDE</p>	<p>2 bras de n=60 patients, soit un total de 120 patients.</p>
<p>NOMBRE PREVU DE CENTRES</p>	<p>Monocentrique : CHU Bordeaux, (3 sites géographiques GH Pellegrin, Saint andré et xavier Arnozan)</p>
<p>DUREE DE LA RECHERCHE</p>	<p>- Durée de la préparation : 2 mois - Durée de la période d'inclusion : 22 mois - Durée de participation par patient : 4 jours - Durée de l'analyse : 3 mois - Durée totale de la recherche : 24 mois</p>

<p>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</p>	<p>La proportion de patients avec une EN < 5 à 24h après la consultation d'urgence sera décrite en termes d'effectif et de pourcentage. L'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% de la différence des proportions observées dans les 2 groupes sera construit selon la loi binomiale exacte. Le seuil de non infériorité clinique a été fixée à -20%. L'analyse sera réalisée en intention de traiter et per protocole, ainsi que recommandé dans les essais de non-infériorité.</p>
<p>RETOMBEEES ATTENDUES</p>	<p>Nous faisons l'hypothèse que la prescription d'une corticothérapie courte per-os permettrait une sédation de la douleur légèrement inférieure ou comparable à celle obtenue par un traitement canalaire partiel pour la prise en charge en urgence de la douleur liée à une pulpite irréversible mandibulaire. Elle permettrait une prise en charge initiale moins douloureuse pour le patient et serait supérieure en termes de <u>conditions de soins</u>. La mise en évidence de la non-infériorité de la prescription de corticothérapie orale courte permettrait une <u>gestion plus rapide et efficace de la douleur</u>.</p> <p>Cette nouvelle approche du traitement de la douleur augmenterait donc le taux d'actes finalisés en évitant la non présentation des patients du fait de la douleur perçue en urgence et améliorerait les conditions de soins et d'anesthésie pour le patient. Cela permettra de limiter le traumatisme dû à l'algie du soin d'urgence et donc de diminuer le nomadisme des patients.</p> <p>Elle devrait permettre la réalisation différée du traitement endodontique définitif dans les conditions spécifiées par l'HAS.</p> <p>La diminution des coûts en matériel et temps de traitement de la pulpite en urgence amènerait une rationalisation de la gestion du temps de travail dans les structures de soin et à un désengorgement des services d'urgence.</p> <p>Ce type de prise en charge centré sur la gestion de la douleur lié au soin permettra également de modifier l'image négative qu'ont les actes dentaires et limiter le ratio de patient perdu de vue.</p> <p>Ce traitement à la différence du traitement endodontique partiel peut être administré par les services d'urgences de médecine non dotés de centres de soins dentaires ou lors de leurs fermetures. On pourrait ainsi temporiser le traitement canalaire définitif et rediriger les patients vers un service d'odontologie tout en assurant la continuité de la prise en charge.</p>

ABSTRACT

This research has been registered in <http://www.clinicaltrials.gov/> the *date* under the n° *numéro*.

Titre complet de la recherche en anglais et acronyme.

Titre simplifié de la recherche de 120 caractères maximum en anglais.

Nom du promoteur is the sponsor of this research.

This research will be conducted with the support of *nom de la firme pharmaceutique / source of grants (PHRC, API, AOI, ...)*.

- **Background :** *bref*
- **Purpose :** *justification brève de la recherche et de son objectif principal en anglais, en 5 lignes environ*
- **Detailed description :** *résumé de la recherche en anglais comportant une partie justification scientifique détaillée de 10 lignes environ, description du traitement/stratégie/procédure en 3 lignes environ et description du suivi en 5 lignes environ*
- **Primary outcome:** *critère principal de jugement en anglais*
- **Secondary outcomes:** *liste de tous les critères de jugement secondaires en anglais*
- **Study design :** *description des principales caractéristiques de la recherche selon le type de recherche*
- **Eligibility criteria:**
 - inclusion criteria: *liste des principaux critères d'inclusion en anglais*
 - exclusion criteria: *liste des principaux critères de non inclusion en anglais*
- **Arm number or label and arm type :** *experimental/active comparator/placebo, comparator/sham comparator/no intervention/other*
- **Interventions :** *description succincte des traitements/stratégies/procédures*
- **Number of subjects :** *taille d'étude*
- **Statistical analysis :** *bref rappel des méthodes statistiques*
- **Key-words**

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE

2.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

2.1.1. SUR LA PATHOLOGIE

La pulpite est un état pathologique défini comme une inflammation du tissu pulpaire qui peut être réversible ou irréversible (1). A un stade aigu, le tableau clinique classiquement associé est une douleur spontanée, violente et irradiante provoquée par des changements de température (alimentation froide/chaude) et de position (2).

La douleur est le motif le plus fréquent de consultation d'urgence dentaire (3). En milieu hospitalier, les douleurs liées aux pulpites irréversibles correspondent à plus de 45% des motifs de consultation d'urgence (3).

La pulpe est le tissu conjonctif situé à l'intérieur de la dent responsable de l'innervation et de la vascularisation de l'organe. Du fait de l'invasion bactérienne et des produits de dégradation des bactéries, la pulpe va présenter une inflammation locale. Cette inflammation si elle est limitée permettra une régénération et une cicatrisation pulpaire (4). Au cours d'une pulpite irréversible, le seuil de récupération de la pulpe est dépassé et le relargage important de médiateurs de l'inflammation va entraîner la stimulation des fibres C et A-delta responsables des douleurs pulpaires aiguës. A ceci vont s'ajouter des phénomènes centraux d'hyperalgésie et d'allodynie (5). Lorsque la pulpite est irréversible, l'inflammation généralisée et persistante de la pulpe lui empêche de retrouver un état initial sain et conduit *in fine* à une nécrose du tissu pulpaire et impose un traitement endodontique.

2.1.2. SUR LES TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE REFERENCE ET A L'ETUDE

Le traitement endodontique doit être réalisé lorsque la pulpe est atteinte de manière irréversible (6). Il consiste à éliminer entièrement le contenu du réseau canalaire sous champ opératoire puis à réaliser une obturation étanche (7). Dans le cadre des urgences, l'élimination partielle de la pulpe contenue dans la chambre pulpaire est réalisable et permet une sédation des douleurs (8). Le traitement endodontique définitif sera ensuite réalisé selon les modalités définies par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007 (7).

Ce geste est une pulpotomie d'urgence (un traitement endodontique partiel). Il permet une diminution de la douleur dans 90% des cas (9)(10). Cependant à la mandibule, ce traitement est chronophage et peut être difficile à mettre en œuvre si le niveau d'anesthésie n'est pas satisfaisant. Il peut nécessiter le report de l'acte ou l'utilisation de techniques anesthésiques supplémentaires (11)(12). L'anesthésie complète est difficilement obtenue et l'absence de douleurs n'est reportée que dans 30 à 40% des cas (13). Afin d'augmenter le pourcentage de réussite de l'anesthésie, des stratégies thérapeutiques tels que l'anesthésie intra ligamentaire ou l'injection de ketorolac ont été étudiées mais leur balance bénéfice/risque n'apparaissait pas comme favorable (14)(15).

Du fait de la peur de l'acte et des douleurs associées, les patients pratiquent une automédication pouvant avoir des effets généraux délétères d'intoxication médicamenteuse (16). De même, la prescription irrationnelle d'antibiothérapie est une réponse observée au sein des services d'urgences (3)(17).

La prise en charge de la douleur dans une grande majorité des cas est essentiellement symptomatique avec des prescriptions à visée anti inflammatoire et antalgique afin de compléter le geste thérapeutique (18). Il n'existe actuellement aucun traitement pharmacologique ou technique d'anesthésie capables de contrôler efficacement, de façon reproductible et durable la douleur inhérente à une pulpite irréversible à la mandibule (19)(20).

La difficulté de cette prise en charge en exercice libéral a pour conséquence directe la référence aux structures publiques et donc à l'encombrement des services d'urgences.

Parmi les gestes techniques complémentaires à disposition, l'injection intra-osseuse au niveau mandibulaire de liquide d'anesthésie semble être une voie intéressante mais nécessite une instrumentation spécifique nécessitant une formation (12). De plus, ce type d'injection entraîne des douleurs post opératoires au site d'injection plus importantes que les injections traditionnelles au niveau des muqueuses (21).

Récemment, ce type d'injection intra-osseuse a été utilisé à la mandibule afin de placer au niveau de l'apex de la dent causale une solution de méthylprednisolone (Depo-Medrol suspension injectable). Cette utilisation de corticoïdes par voie intra-osseuse en association avec des antalgiques sans autre intervention a montré un bénéfice significatif dans la sédation de la douleur par rapport à la prescription d'antalgiques seuls (22)(23).

Les glucocorticoïdes de demi-vie courte (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) sont un bon moyen de diminuer considérablement des états inflammatoires aigus localisés (et donc les phénomènes algiques associés) et ceci de façon rapide (1 à 4 heures) (24)(25)(26) grâce à leur biodisponibilité élevée (90%). Leur action anti-inflammatoire et antalgique puissante ont été mise en évidence pour les chirurgies orales, les sinusites à la posologie de 1mg/kg/j (26). Une étude *in vivo* dans un modèle murin à démontrer son efficacité à diminuer l'inflammation du peri-apex dentaire (27). De plus, un traitement de courte durée permet de plus de diminuer de manière significative les effets secondaires observés au cours des corticothérapies (28).

La pulpite irréversible remplit pleinement les conditions pour une prise en charge par corticothérapie courte du fait de leur effet sur les fibres nociceptives C (29) et la production de médiateurs de l'inflammation (30) et par une balance bénéfique/risque favorable.

La littérature rapporte que l'efficacité et la rapidité d'action de la molécule prednisolone est identique que l'administration soit *per os* ou intra-veineuse (31) et donc que la voie *per os* peut être une administration alternative efficace et pratique à l'intra-veineuse.

2.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

Nous faisons l'hypothèse que la prescription d'une corticothérapie courte *per-os* serait aussi efficace qu'un traitement endodontique partiel pour la prise en charge en urgence de la douleur liée à une pulpite irréversible sur molaire mandibulaire.

L'étude de non infériorité « PULPISOLONE » propose une prise en charge atraumatique de l'urgence algique de la pulpite irréversible mandibulaire par administration *per os* d'une corticothérapie (prednisolone à 1mg/kg) sur durée courte (4 prises en 72h) et permettre ainsi la réalisation du traitement final dans des conditions optimales pour le patient et le praticien.

Cette nouvelle approche du traitement de la douleur présente l'avantage d'une sédation rapide de la douleur, tout en permettant la réalisation différée du traitement endodontique définitif dans de bonnes conditions. La prise en charge initiale d'urgence serait moins douloureuse pour le patient, supérieure en terme de conditions de soins et diminuerait les échecs d'anesthésie.

La mise en évidence de la non-infériorité de la prescription de corticothérapie orale courte permettrait une gestion plus rapide et efficace de la douleur.

Cette nouvelle approche du traitement de la douleur augmenterait donc le taux d'actes finalisés en évitant la non re-présentation des patients du fait de la douleur perçue en urgence et améliorerait les conditions de soins et d'anesthésie pour le patient. Cela permettra de limiter le traumatisme du à l'algie du soin d'urgence et donc de diminuer le nomadisme des patients tout en permettant la réalisation différée du traitement endodontique définitif dans les conditions spécifiées par l'HAS.

La diminution des coûts en matériel et temps de traitement de la pulpite irréversible aigue sur molaire mandibulaire en urgence amènerait une rationalisation de la gestion du temps de travail dans les structures de soin et à un désengorgement des services d'urgence. Les services non dotés de centre d'urgence odontologique ou lors de la fermeture de ce service disposeraient ainsi d'une prise en charge

efficace ne nécessitant pas de matériel ou de formation spécifique. La continuité des soins pouvant être assurée ensuite par le service d'odontologie sans impact négatif pour le patient

Ce type de prise en charge centré sur la gestion de la douleur lié au soin permettra également de modifier l'image négative qu'ont les actes dentaires, limiter le ratio de patient perdu de vue et proposer une solution thérapeutique générant moins de stress parmi les soignants.

2.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Pour tester notre hypothèse, le meilleur schéma d'étude est l'essai clinique contrôlé randomisé de non-infériorité avec évaluation de la douleur à 24h par Echelle Numérique (EN) dans chacun des deux groupes parallèles d'adultes présentant une pulpite irréversible mandibulaire pris en charge en urgence respectivement par i/ prescription de corticothérapie courte per os, ii/ traitement endodontique partiel. Le critère de jugement est mesuré en insu du groupe de randomisation.

Compte tenu des inconvénients liés au confort de soin en urgence pour le patient et le praticien observés lors d'un traitement endodontique partiel en urgence (anesthésie complète dans 30 à 40 % des cas (13)), il apparaît comme acceptable que le traitement à l'étude soit équivalent ou légèrement inférieur au traitement de référence en terme de prise en charge de la douleur à 24h.

Le traitement de référence permet une diminution de la douleur dans 90% des cas (9)(10), le choix de la marge de non infériorité à 20% vise donc à obtenir un pourcentage de patients EN<5 à 24h à 70% pour le traitement à l'étude. Ce niveau de résultat permettrait d'avoir une solution thérapeutique validée scientifiquement pour répondre à des situations cliniques complexes (urgence de nuit, problématique matériel ou de personnel)

La pulpite est une pathologie inflammatoire stricte qui répond à l'injection locale de corticoïdes (23). Afin de limiter la co-morbidité de l'injection intra-osseuse : Augmentation du rythme cardiaque (32), inconfort et douleurs à l'injection (33), 15% de complications post-opératoire (34), efficacité non reproductible (35) et effets secondaires (36), nous proposons la mise en place d'une corticothérapie orale de courte durée afin d'éviter les effets secondaires de ce type de médication tout en bénéficiant de l'action inflammatoire et antalgique de la molécule (voir paragraphe 2.1.2)

Cette recherche sera menée sur des patients sans anomalies systémiques sévères afin de limiter le risque de complications et d'interactions médicamenteuses pouvant induire des biais méthodologiques. La douleur est le motif principal de consultation, son évaluation semble donc pertinente dans le jugement de l'efficacité des stratégies.

Les gestes d'anesthésies locales et locorégionales, de traitement endodontique partiel et complet, seront réalisés par les investigateurs formés afin d'éliminer le biais de variation inter-site.

Une anesthésie loco-régionale du V-3 (foramen mandibulaire de la branche montante de la mandibule) et locale (para-apicale de la dent causale) sera réalisée dans les 2 groupes afin d'établir un contrôle de la douleur pour les patients. Ces anesthésies permettront de garantir une reproductibilité compatible à la comparaison des deux groupes et ainsi enlever un biais méthodologique complexe. L'action et la biodisponibilité de la prednisolone en prise *per os* sont rapides, élevées, et évaluées en chirurgie orale à un délai entre 2h et 4h après la prise. Ethiquement, l'anesthésie loco-régionale et locale permettront de contrôler la douleur des patients « PULPISOLONE » jusqu'au « relai prednisolone ». Il apparaît donc nécessaire d'effectuer la même anesthésie dans les 2 groupes.

Les glucocorticoïdes de demi-vie courte (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone) sont un bon moyen de diminuer considérablement des états inflammatoires aigus localisés et ceci de façon rapide (1 à 4 heures) (24)(25)(26). La pulpite irréversible remplit donc pleinement ces conditions physiopathologiques pour la prise en charge par corticothérapie courte du fait de leur effet sur les fibre C (29) et la production de médiateurs de l'inflammation (30).

On utilisera la prednisolone sous forme orodispersible, préférée de par sa biodisponibilité rapide, son pic plasmatique élevé et sa demi vie courte. On utilisera la posologie 1mg/kg/j car c'est celle qui est préconisée pour l'action antalgique et inflammatoire de la prednisolone en cure courte pour les douleurs et inflammation en ORL (26). Les effets indésirables des corticoïdes sont préférentiellement rencontrés lors de

prise prolongées et à fortes doses. Ils sont négligeables, voir inexistantes dans les thérapies courtes (inférieur à 5 jours) (26). C'est la molécule de référence pour le traitement en cure courte d'inflammation aigüe et localisée en médecine et stomatologie (28)(26).

L'étude de la douleur par Echelle Numérique à 24h (critère principal), avec une évaluation à 6h, 12h, 48h, 72h (critères secondaires) correspond aux études précédemment menées sur l'administration orale de corticoïdes pour des pharyngites en urgence (37). « PULPISOLONE » s'appuiera sur ce même schéma d'évaluation.

L'utilisation de l'Echelle Numérique est standardisée et largement répandue pour l'évaluation et l'auto-évaluation de la douleur chronique et aigüe (38), elle est fiable et simple d'utilisation pour le patient (39) (40) et c'est l'instrument de choix pour les études cliniques de durée inférieure à deux semaines (41). Elle permettra au patient d'évaluer précisément la douleur ressentie et l'aidera dans son éventuelle prise d'antalgique de palier 1 ou 2. De plus, la bibliographie ne fait pas état d'une différence d'utilisation de l'échelle numérique en fonction du sexe, de l'âge ou de l'origine ethnique (42). Cet outil apparaît donc comme l'outil de choix pour l'auto-évaluation de la douleur sur 72 heures.

L'utilisation de l'échelle ISAS traduite en français sur l'anesthésie nous permettra d'évaluer les conditions du rendez-vous d'urgence (critère secondaire) (Annexe) (43)(44).

La liste de randomisation est établie par le statisticien du Centre de Méthodologie et de Gestion des données avant le début de la recherche. Les effectifs des 2 groupes sont équilibrés avec un ratio de 1 : 1. La randomisation n'est pas stratifiée, cela permettra de travailler avec un pool unique et reproductible de patients. Un document décrivant la procédure de randomisation est conservé de manière confidentielle au sein du Centre de Méthodologie et de Gestion des données. Il n'apparaît pas nécessaire de stratifier la randomisation car les paramètres comme l'âge ou le sexe ne rentrent pas en compte dans l'évaluation d'un critère subjectif comme la douleur. Nous évaluerons une diminution du ressenti de la douleur, propre à chaque patient.

2.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

Ce protocole ne présente pas de risque individuel, les stratégies à l'étude sont composées d'actes et prescriptions déjà validés, et les moyens d'évaluation ne sont pas invasifs.

La prise en charge du patient sera assurée par des praticiens hospitaliers titulaires qui utiliseront une instrumentation dédiée à l'étude. Les patients bénéficieront d'un suivi rapproché par contact téléphonique à 24h après la consultation d'urgence et à 15 jours après le traitement canalaire.

Par rapport à la prise en charge normale de la pathologie, le protocole « PULPISOLONE » ne nécessite pas de visite supplémentaire. Les contraintes liées à la recherche sont le suivi de l'évaluation de la douleur sur 3 jours réalisée par le patient, et des entretiens téléphoniques avec le praticien à 24 heures après la consultation d'urgence et à 15 jours après le traitement canalaire.

En cas d'échec de l'antalgie ou en cas de fièvre, le service des urgences du service de Médecine bucco-dentaire prendra en charge le patient, et ce dernier recevra le traitement de référence. Il est prévu qu'en cas de persistance des symptômes douloureux à 24h malgré les antalgiques de palier 1 et 2 mis à la disposition du patient pour contrôler la douleur, la thérapeutique sera considérée comme un échec et le patient recevra le protocole de référence (traitement canalaire partiel) ou une ré-intervention sur ce dernier.

Parallèlement, tout les patients reçoivent lors de leur visite d'inclusion, une quantité suffisante d'antalgique de palier I (paracétamol 1g toute les 6h) et de palier 2 (Paracétamol 600mg / Codéine 50mg toute les 6h) à prendre en cas de douleurs modérées ou aiguës non contrôlées par la thérapeutique de référence ou de l'étude. La prescription ne sera pas systématique mais à la demande. Une fiche explicative sera remise au patient à cet effet. Si le patient choisi de s'automédiquer, il devra le noter sur son carnet d'observation. Par cette stratégie, le contrôle de la symptomatologie sera toujours assuré, peu importe l'issue. L'analyse de la prise en qualité et quantité des antalgiques selon la thérapeutique administrée constituera un critère de jugement secondaire précieux.

Il n'existe pas de risques prévisibles inhérents à la recherche, en dehors des contre-indications, précautions d'emploi et interactions propres à la corticothérapie courte (26).

2.5. RETOMBEES ATTENDUES

La mise en évidence de la non-infériorité de la prescription de corticothérapie orale courte permettrait une gestion plus rapide et efficace de la douleur.

Cette nouvelle approche du traitement de la douleur augmenterait donc le taux d'acte finalisé en évitant la non présentation des patients du fait de la douleur perçue en urgence et améliorerait les conditions de soins et d'anesthésie pour le patient. Cela permettra de limiter le traumatisme du à l'algie du soin d'urgence et donc de diminuer le nomadisme des patients tout en permettant la réalisation différée du traitement endodontique définitif (40) dans les conditions spécifiées par l'HAS (7).

La diminution des coûts en matériel et temps de traitement de la pulpite irréversible aigue sur molaire mandibulaire en urgence amènerait une rationalisation de la gestion du temps de travail dans les structures de soin et à un désengorgement des services d'urgence odontologiques, pédiatriques et traumatologiques, pour le bien du patient et du praticien hospitalier.

De plus ce traitement peut être administré par des services d'urgences de médecine autre que les services d'urgence odontologiques, souvent moins accessibles et disponibles et seuls aptes à pratiquer le traitement canalaire partiel nécessaire à la sédation de la douleur du patient. Ainsi on pourrait temporiser correctement le traitement canalaire définitif et rediriger ces patients vers le service approprié tout en le soulageant.

Avec ce type de prise en charge centré sur la gestion de la douleur lié au soin, il est attendu que les patients auront un meilleur souvenir de leur prise en charge en urgence et qu'ils se présenteront plus facilement pour la suite des soins.

3. 3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

L'objectif principal est de comparer deux stratégies dans la prise en charge de la pulpite irréversible mandibulaire : corticothérapie de courte durée per-os versus traitement endodontique partiel.

Le critère de jugement principal est la proportion de patients présentant une intensité de la douleur inférieure à 5 sur une échelle numérique (EN<5) à 24 heures après la consultation/intervention d'urgence. Il s'agit d'un essai randomisé de non infériorité.

3.1. OBJECTIFS SECONDAIRES

Les objectifs secondaires sont :

- Comparer la satisfaction du patient en terme de confort lors de la consultation d'urgence mesurée par l'échelle « Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale » (ISAS),
- Comparer le nombre de cartouches d'anesthésie injectées lors du traitement endodontique complet.
- Comparer la modification de l'intensité de la douleur et sa cinétique sur 72h par EN auto-évalué à domicile, à 6h puis 1h2, 48h et 72h après la consultation/intervention d'urgence
- Comparer les prises d'antalgiques de palier 1 et 2, mis à la disposition du patient à la visite d'inclusion, sur 72 heures.
en fonction de la stratégie thérapeutique
- Comparer le nombre de patients revenus à la consultation à 72h

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE

Nous allons réaliser un essai clinique contrôlé randomisé monocentrique sur 3 sites géographiques du CHU de Bordeaux de non infériorité sans insu avec deux groupes parallèles d'adultes (n=60 par groupes) présentant une pulpite irréversible à la mandibule, pris en charge en urgence par : i/ prescription de corticothérapie courte per os, ii/ traitement endodontique partiel. Le critère de jugement sera mesuré en insu du groupe de randomisation. Les trois sites concernés sont : CHU Pellegrin, Xavier Arnoz et Saint André au sein des services odontologiques.

4.2. METHODES POUR LA RANDOMISATION

La liste de randomisation est établie par le statisticien du Centre de Méthodologie et de Gestion des données avant le début de la recherche. Les effectifs des 2 groupes sont équilibrés avec un ratio de 1 : 1. La randomisation n'est pas stratifiée. Un document décrivant la procédure de randomisation est conservé de manière confidentielle au sein du Centre de Méthodologie et de Gestion des données.

La randomisation des patients est effectuée de façon centralisée et automatisée par un logiciel via un site Internet et entièrement gérée par un attaché de recherche clinique (ARC). Cette centralisation permet de contrôler l'éligibilité des patients et de communiquer pour chacun d'entre eux les informations relatives à la randomisation à l'investigateur et éventuellement à d'autres correspondants (l'ARC coordonnateur par exemple).

La procédure à suivre en pratique pour la randomisation d'un patient est présentée dans le paragraphe 8.4 du protocole.

5. CRITERES D'ÉLIGIBILITE

5.1. CRITERES D'INCLUSION

- Patients consultant en urgence au service d'Odontologie et de santé buccale du CHU de Bordeaux
- Présentant des signes cliniques de pulpite irréversible aiguë sur une molaire mandibulaire.
 - Patient présentant un score ASA (American Society of Anesthesiologist) 1 et 2 (questionnaire médical type rempli daté et signé).
 - Majeur (<70 ans) et responsable
 - Affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale.
 - Ayant une assurance santé complémentaire.
 - Acceptant de participer à l'étude
 - Disponible pour un rendez-vous 72 h après
 - Acceptant de répondre par téléphone 24H après la visite d'inclusion.
 - Parlant le français, sachant le lire et l'écrire.

5.2. CRITERES DE NON INCLUSION

- Pulpite réversible, Parodontite Apicale Aigue (P.A.A), Lésion Péri-Radiculaire d'Origine Endodontique (L.I.P.O.E), Syndrome dentinaire, Pulpite Réversible (lors de l'examen clinique initial)
- Refus de la participation à l'étude ou non coopération.
- Dent non conservable nécessitant une avulsion.
- Signe clinique de nécrose ou de signe radiologique d'infection de la dent causale (lors de l'examen radiologique).
- Présence de foyers infectieux dentaires, maladie virale en évolution (hépatite, herpès, zona,..),
- Troubles trophiques ou terrain muqueux incompatible avec le conditionnement oro-dispersible du comprimé de Prednisolone.
- Les contre-indications (allergies, interactions,..) absolues et relatives aux glucocorticoïdes de synthèse sont les suivantes : infections systémiques, hépatite aiguë, herpes, zona, glaucome, allergies à un ou plusieurs des composants ou excipients, cirrhose alcoolique, colique ulcérate, diabète de type I, immunodépression (VIH, Chimiothérapie,..), comportement psychotique non contrôlé et allaitement.
- La contre-indication à l'anesthésie locale est l'hypersensibilité à l'un des constituants du produit.
- Les contre-indications au paracétamol / codéine sont : hypersensibilité au paracétamol, insuffisance hépato-cellulaire, porphyrie, phénylcétonurie, asthme et insuffisance respiratoire, allaitement, association aux agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine, En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.
- Terrain addictif et consommateur pathologique de drogues ou d'alcool.
- Conducteur de machines
- Prise habituelle ou systématique quotidienne d'antalgique de palier 2 ou 3
- Allergie à un ou plusieurs des composants.
- Prise médicamenteuse ayant une interaction directe avec les glucocorticoïdes,
- Participation à une autre étude interventionnelle
- Patient recevant déjà d'une corticothérapie.
- Incapacité à donner son consentement éclairé.

5.3. MODALITES DE RECRUTEMENT

Le recrutement se fera au niveau des patients se présentant dans le service de Médecine bucco-dentaire sur les sites des groupes hospitaliers de Pellegrin, Saint André et Xavier Arnoz entre 8h30 et 11h30 le lundi, mardi, jeudi et vendredi dans le cadre de la consultation d'urgence (10 à 20 patients/jours). Les urgences sont reçues selon l'ordre d'arrivée dans le service par les externes assignés aux urgences. Les urgences reçues de nuit à l'Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué ne seront pas intégrées à l'étude et recevront le traitement de référence : traitement endodontique partiel.

La durée d'inclusion prévue est de 22 mois. En moyenne, 2 patients par matinée présentent une pulpite irréversible mandibulaire, en tenant compte des prévisions d'inclusion (25%), le nombre nécessaire de patient participant à l'étude sera atteint au terme de cette période (8 patients / mois pendant 22 mois).

6. TRAITEMENT(S)/STRATEGIE(S)/PROCEDURE(S) DE LA RECHERCHE

Dans les deux groupes, une anesthésie locale par injection en para apicale de la dent causale et une anesthésie locorégionale par injection au foramen mandibulaire seront réalisées. Les techniques d'injections ainsi que les quantités injectées seront standardisés afin d'éliminer une variable technique. Ensuite, en fonction de la stratégie, les thérapeutiques varieront. La comparaison sera établie sur le recueil des échelles de douleurs (33).

6.1. TRAITEMENT/STRATEGIE/PROCEDURE A L'ETUDE

Le protocole clinique « PULPISOLONE » comprend :

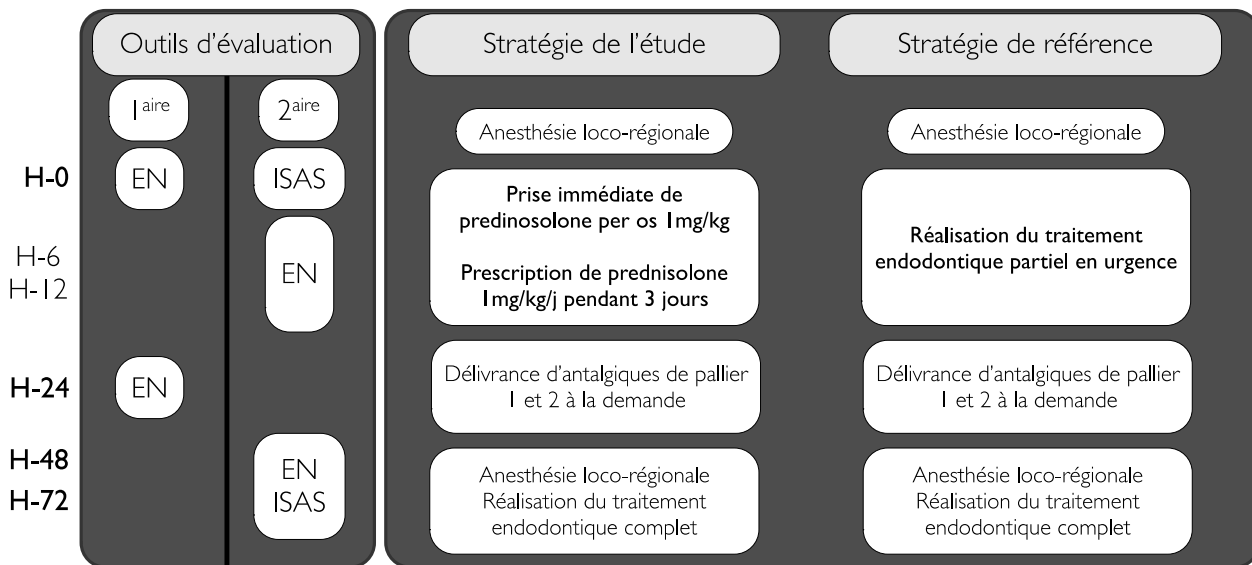
- Enregistrement de la douleur initiale par EN.
- Anesthésie locorégionale du nerf alvéolaire inférieure (V-3) à l'Épine de SPIX, 1 carpule en injection lente et 1 carpule en anesthésie locale en para-apicale de la dent causale.
- Enregistrement de la douleur par EN à 30 min.
- Administration per-os de Prednisolone (Solupred 1mg/kg/j) lors de la consultation d'urgence suivie de 3 prises matinales à domicile espacées de 24H.
- Remise d'un carnet d'observation et d'antalgique de palier 1 (Paracétamol 1G) et 2 (Paracétamol 600mg / Codéine 50mg) à prendre toute les 6 heures en cas de douleurs modérés ou aigues non contrôlés par la thérapeutique délivrée (de référence ou de l'étude) . Les quantités seront suffisantes pour 72H de traitement (12 comprimés de chaque type d'antalgique). Il s'agit d'une prescription à la demande en fonction de la douleur ressentie et de l'évaluation par EN et non une prescription systématique. Le patient a le choix entre l'abstention, un antalgique de palier 1 et un antalgique de palier 2. Une fiche explicative sur la prise d'antalgique sera délivrée au patient avec son carnet d'observation. Le patient devra noter la date, l'heure de prise et le type d'antalgique sur son carnet d'observation.
- Consultation à 72h pour la réalisation du traitement endodontique complet après anesthésie locorégionale et régionale et bilan.
- Rappel à 15 jours afin de finaliser le suivi, confirmer l'absence total de signes cliniques, et d'éventuels effets indésirables liés au soin et à la corticothérapie.

6.2. TRAITEMENT/STRATEGIE/PROCEDURE DE COMPARAISON

Le protocole clinique comprend :

- Enregistrement de la douleur initiale par EN.
- Anesthésie locorégionale du nerf alvéolaire inférieure (V-3) à l'Épine de SPIX, 1 carpule en injection lente et 1 carpule en anesthésie locale en para-apicale de la dent causale.
- Enregistrement de la douleur par EN à 30 min.
- Réalisation du traitement endodontique partiel
- Remise d'un carnet d'observation et d'antalgique de palier 1 (Paracétamol 1G) et 2 (Paracétamol 600mg / Codéine 50mg) à prendre toute les 6 heures en cas de douleurs modérés ou aigues non contrôlés par la thérapeutique délivrée (de référence ou de l'étude) . Les quantités seront suffisantes pour 72h de traitement (12 comprimés de chaque type d'antalgique). Il s'agit d'une prescription à la demande en fonction de la douleur ressentie et de l'évaluation par EN et non une prescription systématique. Le patient a le choix entre l'abstention, un antalgique de palier 1 et un antalgique de palier 2. Une fiche explicative sur la prise d'antalgique sera délivrée au patient avec son carnet d'observation. Le patient devra noter la date, l'heure de prise et le type d'antalgique sur son carnet d'observation.
- Consultation à 72h pour la réalisation du traitement endodontique complet après anesthésie locorégionale et bilan.
- Rappel à 15 jours afin de finaliser le suivi, confirmer l'absence total de signes cliniques, et d'éventuels effets indésirables liés au soin.

Schéma général de l'étude.



EN : Echelle Numérique

ISAS : Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale

6.3. CIRCUIT DES PRODUITS

Le circuit d'obtention et de distribution des médicaments sera finalisé après acceptation du protocole de recherche.

6.3.1. LIBERATION ET DISTRIBUTION DES PRODUITS

La fourniture des produits sera assurée par le département des essais cliniques de la pharmacie de l'Hôpital Pellegrin dont le responsable est Mr Bellabes Ghezzoul.

La PUI du Groupe Hospitalier Sud commande la prednisolone, le paracétamol, et le paracétamol codéiné, en quantité requise pour mener à bien l'essai, conformément au protocole.

L'approvisionnement par la pharmacie du CHU de Bordeaux se fera en une seule fois (dans la mesure du possible, selon la péremption des traitements et les inclusions des patients) afin de pouvoir s'assurer que le lot utilisé sera unique sur toute la durée de l'étude. Au cas où un nouvel envoi s'avèrerait nécessaire, le relevé de traçabilité du produit devra être fourni par le fournisseur (selon le marché en vigueur au CHU de Bordeaux).

La distribution des médicaments sera réalisée selon l'ordonnance type sous la responsabilité d'une infirmière du service de Médecine bucco-dentaire en charge de la pharmacie du service. Ces produits seront donnés en quantité suffisantes pour 72h de traitement, soit 12 comprimés de paracétamol 1G et 12 comprimés de paracétamol (600mg)/codéine (50mg). La quantité de prednisolone remise sera calculée en fonction du poids du patient et de la posologie (1mg/kg/j), sous forme de comprimés de 20mg orodispersibles.

Lors de la visite à 72 heures pour le traitement canalaire complet, le patient devra remettre à l'investigateur la totalité des antalgiques non utilisés et leurs conditionnements. Cela facilitera le comptage, la traçabilité et le retour des médicaments à la fin de l'étude (72h). Cela permettrait de contrôler le circuit entier des médicaments mis à disposition de l'étude.

Ordonnance Type :

Stratégie « PULPISOLONE »

Prednisone comprimé 20 mg 1mg/kg QSP 4 jours

Une prise immédiate puis pendant 3 jours le matin

Ordonnance complémentaire :

Paracétamol 1g espacer les prises de 6 heures si besoin sans dépasser 4 par jours, QSP 3 jours

Paracétamol (600mg) / Codéine (50mg) espacer les prises de 6 heures en cas de douleurs non soulagées par le paracétamol seul sans dépasser 4 par jour QSP 3 jours

6.3.2. FOURNITURE DES PRODUITS

Le produit est fourni par la pharmacie centrale du CHU de Bordeaux

6.3.3. CONDITIONNEMENT DES PRODUITS

Les médicaments seront distribués sous leurs formes commerciales.

6.3.4. ETIQUETAGE DES PRODUITS

L'étiquetage commercial est réalisé par le fabricant. Un contre étiquetage pour essai clinique sera réalisé par le département des essais cliniques de la pharmacie de l'Hôpital Pellegrin dans le respect des Bonnes Pratiques (juillet 2003, annexe 13). L'étiquette sera apposée sur chaque boîte unitaire de prednisolone, paracétamol et paracétamol codéine.

6.3.5. EXPEDITION ET GESTION DES PRODUITS

Le département des essais cliniques de la pharmacie de l'Hôpital Pellegrin et l'ARC et/ou l'investigateur chargé du protocole dans le pôle de médecine seront responsables de la comptabilité du produit, de la vérification de la date de péremption et de sa conservation dans les conditions recommandées. La PUI du GHS du CHU de Bordeaux réceptionnera l'ensemble des traitements commandés.

6.3.6. DISPENSATION DES PRODUITS

Le médecin investigateur réalise une prescription nominative sur une ordonnance du service conformément au protocole et la donne au patient avec les quantités de traitement nécessaires. Il sera demandé au patient de ramener les boîtes de prednisolone et de paracétamol au rendez-vous suivant afin de compter les comprimés restants.

6.3.7. STOCKAGE

Les médicaments seront stockés au département des essais cliniques de la pharmacie de l'Hôpital Pellegrin en attente de leur dispensation à température ambiante.

Les produits seront ensuite stockés dans l'infirmierie du service de Médecine bucco-dentaire sous clé et dans un contenant permettant une séparation des autres médicaments hors protocole.

6.3.8. RETOUR ET DESTRUCTION DES PRODUITS NON UTILISES

Après inventaire, les unités de traitement non utilisées dans les pharmacies des centres sont détruites par la Pharmacie du CHU sur demande écrite du promoteur transmise par l'intermédiaire du centre investigateur coordonnateur.

7. CRITERES DE JUGEMENT

7.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Proportion de patients présentant une intensité de la douleur inférieure à 5 sur une échelle numérique (EN<5) à 24 heures après la consultation/intervention d'urgence

Au cours d'un appel téléphonique au patient 24h après l'inclusion, il sera demandé au patient de donner une note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de sa douleur au moment présent. La note 0 correspondant à « pas de douleur ». La note 10 correspondant à la « douleur maximale imaginable » (45).

Cet appel sera réalisé par un attaché hospitalier ne connaissant pas le traitement du patient. Le résultat sera noté sur le cahier d'observation du patient.

Cette démarche correspond à l'échelle numérique qui est une échelle d'auto-évaluation de la douleur.

L'étude de la douleur par EN à 24h (critère principal) correspond aux études précédemment menées sur l'administration orale de corticoïdes pour des pharyngites en urgence (37).

Le COMITE DE LUTTE CONTRE LA DOULEUR (CLUD) et l'UNITE DE SOUTIEN POUR LA DOULEUR (USD), responsable P.SZTARK et Dr.CADENNE) du CHU de Bordeaux seront sollicités pour la formation à l'utilisation de cet outil.

7.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Les critères de jugement secondaires sont :

- La douleur mesurée par EN auto-évaluée à 6, 12, 24, et 48 heures après la consultation/intervention d'urgence. Il marquera sa note sur un cahier prévu à cet effet et remis lors de la visite d'inclusion fourni au patient. Le patient recevra une fiche explicative pour mesurer l'intensité de sa douleur (24). L'évaluation à 72 heures se fera avec l'investigateur lors de la visite retour pour le traitement endodontique complet.

- La douleur évaluée par EN à H0 (inclusion)..

- Consommation d'antalgique : l'heure de la prise, le nombre et le type d'antalgiques mis à la disposition du patient à l'inclusion et pris au cours de l'étude sera également noté par le patient sur le cahier qui lui aura été remis.

- Le même praticien réalisera au cours du deuxième rendez-vous le traitement endodontique complet. Au cours de ce rendez-vous, le niveau de satisfaction du patient pendant le soin sera évalué grâce à l'échelle Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale (ISAS) traduite en français (21)(22). Cette mesure sera réalisée par un attaché hospitalier formé à l'utilisation de l'outil.

- Le nombre de cartouches d'anesthésie (articaine 40mg/ml adrénaline 1 :200000) nécessaires pour réaliser le traitement endodontique complet à 72h dans des conditions non algiques sera enregistré.

- Les évènements indésirables survenus entre les deux consultations seront recueillis, de même que ceux qui surviendraient jusqu'à 15 jours après le traitement endodontique complet.

- Le nombre de patients se représentant à la consultation de 72h.

8. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

8.1. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Durée de la préparation : 6 mois (janvier – mars 2014)
- Durée de la période d'inclusion : 22 mois (avril 2014 – aout 2015)
- Durée de participation par patient : 4 jours
- Durée de l'analyse : 3 mois (juillet 2015 – septembre 2015)
- Durée totale de la recherche : 24 mois

8.2. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

	T0 Inclusion	T1 24h	T2 72h	T3 15 j
Consentement éclairé	✓			
Examen clinique ¹	✓			
Examens para cliniques ²	✓		✓	
Recueil EN	✓		✓	
Anesthésie locorégionale et régionale	✓		✓	
Recueil EN	✓			
Randomisation	✓ ✓			
Traitement selon groupe de randomisation	✓ ✓			
Recueil EN par téléphone		✓		
Traitement endodontique complet			✓	
Recueil Cahier et Antalgiques			✓	
Suivi postopératoire				✓

¹Examen clinique : *examen de la sphère buccale, tests de sensibilité pulpaire, palpation*

²Examens para-cliniques : *Radiographie rétroalvéolaire*

8.3. VISITE D'INCLUSION

8.3.1. RECUEIL DU CONSENTEMENT

Dans cette étude, il n'y a pas de visite de pré-inclusion. Le patient est informé des modalités de l'étude, et s'il donne son consentement écrit, il sera inclus au cours de la même visite.

Lors de la visite d'inclusion, le chirurgien dentiste investigateur informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est alors remis au participant par le médecin investigateur.

Comme il s'agit d'une situation d'urgence, le participant ne dispose pas d'un délai de réflexion, mais il est informé, comme dans les autres cas, qu'il peut se retirer de l'étude à tout moment sans que cela ne nuise à son suivi. Le dentiste investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du participant. Le formulaire de consentement doit être signé AVANT LA REALISATION DE TOUT EXAMEN CLINIQUE OU PARACLINIQUE NECESSITE PAR LA RECHERCHE.

Si le participant donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement.

Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors repartis comme suit :

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au participant.
- L'exemplaire original est conservé par le chirurgien dentiste investigateur (même en cas de déménagement du participant pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers.
- A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

8.3.2. DEROULEMENT DE LA VISITE

La visite d'inclusion est assurée par le chirurgien dentiste investigateur. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du participant (ou de son représentant légal le cas échéant).

Pour établir le diagnostic de pulpite irréversible, plusieurs étapes sont réalisées :

- Questionnaire médical. Auto-médication.
- Anamnèse des symptômes.
- Examen clinique comprenant un examen visuel exo-buccal, examen visuel endo-buccal à l'aide d'un miroir et d'une sonde, un test de vitalité pulpaire en appliquant un coton préalablement passé sous cryospray sur la dent causale, et un test de percussion avec un manche de sonde de la dent causale.
- Radiographie rétro-alvéolaire de la dent causale.

Si les critères médicaux et dentaires sont vérifiés, l'étude est présentée au patient et son consentement libre, éclairé et écrit recueilli. Puis, la douleur initiale sera évaluée avec une EN. Suivant le bras de traitement alloué (voir paragraphe suivant), le patient se verra réaliser l'une ou l'autre des interventions décrite plus haut.

Le confort du patient pendant le soin (échelle ISAS) seront recueillis.

A la fin de la consultation, le traitement et la prescription correspondant au groupe du patient lui seront remis. De même sera remis au patient un carnet où il lui sera demandé de noter l'intensité de sa douleur mesurée par EN à 6h, 12h, 24h et 48h après la consultation ainsi que le moment et le nombre d'antalgiques prescrit sur l'ordonnance complémentaire pris. Un rendez-vous avec le patient sera pris à 72h après la consultation, où la dernière évaluation par EN sera réalisée avec le praticien.

8.4. VISITE/DEMARCHE DE RANDOMISATION

Lorsque l'investigateur souhaite effectuer la randomisation/l'inclusion après avoir vérifié l'éligibilité du patient/cluster, il se connecte sur le site Internet de l'USMR : <http://usmr.isped.u-bordeaux2.fr> . L'investigateur complète la page web « randomisation » après avoir préalablement confirmé tous les critères d'éligibilité du patient sur le site. Après validation du contenu, la randomisation est effectuée et le site communique immédiatement à l'investigateur le numéro unique du patient dans la recherche et le résultat de la randomisation, c'est à dire la procédure allouée au patient.

En cas d'impossibilité de se connecter au site Internet, l'investigateur contactera le Centre de Méthodologie et de Gestion des données par téléphone ou par fax pour réaliser la randomisation.

8.5. VISITES DE SUIVI

Le protocole « PULPISOLONE » n'inclut pas de visites cliniques de suivi en dehors de la visite d'inclusion et de la visite de fin de recherche, espacées de 3 jours.

On considère comme visite de suivi, la communication téléphonique patient/investigateur à 24 heures, évaluant la douleur et la prise en charge médicamenteuse de la pathologie. Des investigateurs attitrés se tiennent à la disposition des patients tout au long de l'étude. En cas de douleurs plus élevées et non contrôlées par la prise d'antalgique, les patients seront pris en charge 24h/24 dans les services d'urgences (Médecine bucco-dentaire de Pellegrin 8h30 - 18h30 et Hôpital d'instruction des armées Robert Picque 18h30 - 8h30).

Il est prévu donc qu'en cas d'échec de l'antalgie ou en cas de fièvre, le service des urgences du service de Médecine bucco-dentaire prendra en charge le patient, et ce dernier recevra le traitement de référence. En d'autres termes, il est prévu qu'en cas de persistance des symptômes douloureux à 24h (> 5) malgré l'ordonnance de paracétamol codéine (500mg/60mg) mise à disposition du patient pour contrôler la douleur, la thérapeutique sera considérée comme un échec et le patient recevra le protocole de référence (traitement canalaire partiel) ou une ré-intervention sur ce dernier. Ces patients ne seront cependant pas exclus de l'étude et constitueront un levier de comparaison et d'évaluation intéressant

8.6. VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE

Le patient est revu à 72 heures pour recevoir le traitement endodontique complet. L'investigateur recueillera les données de suivi d'évaluation de la douleur, fourni par le cahier rempli par le patient. Les différentes valeurs des objectifs secondaires décrits dans la partie correspondante (nombre de carpules injectées, évaluation par le patient de sa prise en charge globale) seront relevées par l'aide-opérateur. La fin de la recherche correspond à un appel d'évaluation des suites post-opératoires à 15 jours.

8.7. ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT

Le participant qui souhaite abandonner ou retirer son consentement de participation à la recherche (comme il est en droit de le faire à tout moment), n'est plus suivi dans le cadre du protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Un **abandon** est une décision d'un participant inclus de faire valoir son droit d'interrompre sa participation à une recherche, à tout moment au cours du suivi, sans qu'elle n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

L'investigateur doit identifier la cause de l'abandon et évalue s'il est possible de recueillir la variable sur laquelle porte le critère d'évaluation principal au moment de l'abandon. Les abandons de recherche doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur par fax. Les raisons et la date d'abandon doivent être documentées dans le cahier d'observation.

Le patient qui souhaite abandonner ou retirer son consentement de participation à la recherche, fera immédiatement l'objet de la prise en charge classique de référence (décrite dans les « Justifications »).

La cause de l'abandon sera notifiée, identifiée et prise en compte pour la qualité du critère d'évaluation principal. Un cahier d'observation prévu à cet effet sera documenté.

Le critère d'évaluation principal concernant l'intensité de la douleur à 24h recueillie par entretien téléphonique devrait pouvoir être mesurée chez tous les participants, même en cas d'abandon.

Si un participant souhaite se retirer de l'étude, il sera pris en charge selon les standards de soin du service par le traitement de référence.

Si un participant ne se présente pas au rendez-vous de 72h, il sera contacté par téléphone par l'investigateur pour connaître les raisons et si possible fixer un autre rendez-vous.

Un **retrait de consentement** est une décision d'un participant de revenir sur sa décision de participer à une recherche et de faire valoir son droit d'annuler son consentement éclairé, à tout moment au cours du suivi et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à la recherche, l'investigateur doit contacter le centre investigateur coordonnateur et le centre de méthodologie et de gestion des données. Les données concernant le participant sont retirées de la base de données conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et les échantillons biologiques sont détruits.

Les radiographies étant réalisées dans le cadre habituel des soins, elles seront conservées dans le dossier patient du service.

8.8. REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE

Fin de la recherche ou arrêt prévu de la recherche : terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche (cf. Articles L.1123-11 ; R.1123-59 du Code de Santé Publique) aussi appelé dernière visite du dernier participant inclus dans la recherche.

Cette définition est proposée par défaut dans le cadre de la Loi de Santé Publique. Toute autre définition doit être mentionnée dans le protocole.

Lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu), la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 90 jours.

Arrêt anticipé de la recherche : la recherche clinique est arrêtée (définitivement) de façon anticipée. C'est le cas, notamment, lorsque le promoteur décide :

- de ne pas commencer la recherche malgré l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable d'un CPP ;
- de ne pas reprendre la recherche après l'avoir interrompu temporairement ou après sa suspension par l'ANSM.

Lorsque la recherche est arrêtée (définitivement) de façon anticipée, la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui motivent cet arrêt.

Arrêt temporaire de la recherche (cf. Article R.1123-55 du CSP ; Arrêté MS-HPS (article 4)) : l'arrêt temporaire d'une recherche clinique consiste en :

- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cette recherche;
- et/ou l'arrêt de l'administration du produit testé, le cas échéant, à tout ou partie des personnes déjà incluses dans la recherche ;
- et/ou l'arrêt de la pratique des actes prévus par le protocole de la recherche.

Toute décision du promoteur d'interrompre temporairement la recherche doit faire l'objet d'une information immédiate à l'ANSM et au CPP concerné et dans un second temps et dans un délai maximum de 15 jours calendaires suivant la date de cette interruption, d'une demande d'autorisation de modification substantielle concernant cet arrêt temporaire soumise à l'ANSM et d'une demande d'avis au CPP concerné.

8.9. DEVIATIONS AU PROTOCOLE

Les déviations peuvent concerner tous les aspects d'un protocole de recherche : processus d'inclusion, suivi, mesure des critères d'évaluations, traitements. Toutes doivent être documentées par l'investigateur et discutées en Conseil Scientifique.

Seuls les retraits de consentement entraînent un arrêt du suivi. Même en cas de déviation au protocole, le suivi du participant doit être mené jusqu'au terme prévu dans le protocole.

8.9.1. ARRET PREMATURE ET DEFINITIF DU TRAITEMENT DE LA RECHERCHE

Un participant est considéré en arrêt de traitement quand il arrête le traitement avant la date prévue dans le protocole. Les participants en arrêt prématuré continuent à être suivis comme prévu par le protocole. En aucun cas, le suivi prévu ne doit être modifié.

Il n'y a pas de précautions particulières à prendre lors de l'arrêt du traitement médicamenteux pour le protocole « PULPISOLONE », il peut être interrompu sans suivi.

Le participant qui arrête le traitement doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

8.9.2. PATIENT PERDU DE VUE

Une part importante des patients consultant aux urgences odontologiques est une population renonçant aux soins dentaires en général. Leur consultation est motivée par la douleur. Le traitement d'urgence réalisé, une partie non négligeable de ces derniers ne poursuivent pas la suite du traitement (60%) (45).

La notion « perdu de vue » pour le traitement de la pulpite irréversible n'est pas inquiétant pour l'état de santé général.

Une procédure de recherche par téléphone sera effectuée pour chaque « perdu de vue » à la fin du protocole.

Un participant est considéré comme perdu de vue quand il arrête le suivi prévu dans le cadre du protocole sans raison connue de l'investigateur, de sorte que le recueil des données ne peut pas être effectué comme prévu. Les participants perdus de vue doivent faire l'objet d'une recherche active de la part de l'investigateur.

Si un participant n'est pas joignable à 24h pour l'évaluation de l'intensité de la douleur, il sera rappelé trois fois cette journée et trois fois la suivante. S'il n'a pu être joint dans ce laps de temps, son rendez-vous à 72h sera tout de même maintenu.

Si un participant ne se présente pas au rendez-vous de 72h, il sera contacté par téléphone par l'investigateur pour connaître les raisons et si possible fixer un autre rendez-vous. S'il n'est pas joignable, il sera considéré comme perdu de vue.

8.9.3. PARTICIPANTS INCLUS A TORT

Un participant est considéré comme inclus à tort lorsqu'il a effectivement été inclus dans la recherche alors qu'il ne vérifiait pas tous les critères d'éligibilité. Les participants inclus à tort doivent faire l'objet d'une discussion en Conseil Scientifique. Ils doivent continuer à être suivis comme prévu par le protocole jusqu'à ce qu'une décision ait été prise par le Conseil Scientifique.

8.9.4. AUTRES DEVIATIONS

D'autres déviations ne sont pas envisageables dans la mesure où le diagnostic a été correctement posé et les instructions respectés.

Le recueil des données de déviations au protocole, sera effectué de façon manuscrite dans un cahier prévu à cet effet, et de façon informatique dans un fichier localisé au CMG. La prise en charge des patients concernés est décrite dans « Abandon et retrait de consentement »

8.10. CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES SUJETS/PATIENTS

La personne incluse ne pourra pas participer simultanément à une autre recherche pendant la durée du suivi protocolaire (15 jours). Il n'y a pas de période d'exclusion.

Aucune indemnisation n'est prévue pour le patient car il n'y a pas de visite spécifique à la recherche, le nombre de visites dans le cadre de cette étude correspondant au nombre de visites nécessaires pour les soins.

Le patient sera inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

9. GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX

9.1. DEFINITIONS

Événement indésirable (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Les événements indésirables attendus liés à l'évolution de la prise en charge de la pulpite irréversible sont les mêmes qu'une pulpite irréversible non traitée : évolution vers une nécrose de la pulpe, pouvant induire une atteinte péri-apicale caractérisé par des douleurs continues, lancinantes, spontanées, non calmés par les antalgiques de classe I.

Événement ou effet indésirable grave (article R.1123-39 du code de la santé publique et guide ICH E2B)

Tout événement indésirable qui :

- ✓ entraîne la mort,
- ✓ met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ✓ nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- ✓ provoque une incapacité ou un handicap important(e) ou durable,
- ✓ se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,
- ✓ ou tout événement considéré médicalement grave,

et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

L'expression « mettre en danger la vie » est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'événement indésirable, et ce, indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapie correctrice ou palliative.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation » comme :

- admission pour raison sociale ou administrative,
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche,
- passage en hôpital de jour.

Effet indésirable inattendu (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le document de référence :

- résumé des caractéristiques du produit (produit autorisé),
- brochure pour l'investigateur (produit non autorisé),
- notice d'instruction ou notice d'utilisation (dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro avec marquage CE)
- protocole ou brochure pour l'investigateur (dispositif médical ou dispositif médical de diagnostic in vitro sans marquage CE).

Fait nouveau (arrêté du 24 mai 2006 fixant la forme, le contenu et les modalités des déclarations d'effets indésirables et des faits nouveaux dans le cadre de la recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain)

Nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

9.2. CONDUITE A TENIR EN CAS D'EVENEMENT INDESIRABLE OU DE FAIT NOUVEAU

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité. Il doit notifier à l'unité de vigilance, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du participant prévue par la recherche,
- jusqu'à 15j après la fin du suivi du participant prévue par la recherche, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche.

TYPE D'EVENEMENT	MODALITES DE NOTIFICATION	DELAI DE NOTIFICATION A L'UNITE DE VIGILANCE DU PROMOTEUR
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EIG attendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate
EIG inattendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate
Fait nouveau	Formulaire de déclaration + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate
Grossesse	Formulaire de déclaration d'une grossesse	Dès confirmation de la grossesse

Unité de vigilance et de sécurité de la recherche clinique-CHU de Bordeaux

Tél : 05.57.57.57.53

Fax : 05.57.57.57.54

Mail : vigilance.essais-cliniques@chu-bordeaux.fr

L'unité de vigilance détermine l'imputabilité de l'événement à l'étude et la nécessité d'une déclaration aux autorités compétentes.

Tous ces événements devront être suivis jusqu'à la **complète résolution**. Un complément d'information (fiche de notification complémentaire) concernant l'évolution de l'événement, si elle n'est pas mentionnée dans le premier rapport, sera envoyé à l'unité de vigilance par l'investigateur.

La survenue d'une grossesse dans la période ou au décours immédiat d'une recherche, ne constitue pas un EIG. Cependant, une grossesse doit être notifiée selon les mêmes modalités qu'un EIG car elle fera l'objet d'un suivi particulier jusqu'à son issue. Toute anomalie constatée sur le fœtus ou l'enfant sera alors notifiée. Toute interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG) ou fausse couche doit faire l'objet d'une notification de grossesse, et être transmise selon les mêmes modalités qu'un EIG.

9.3. DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS

Il n'existe pas d'évènements indésirables graves attendus et inhérents à la recherche, en dehors des contre-indications, précautions d'emploi et interactions propres à la corticothérapie courte, au paracétamol / codéine et à l'anesthésie du V-3 décrite précédemment.

En cas de survenue d'un événement indésirable si dessus, contactez rapidement l'Investigateur principal.

9.4. DECLARATION ET ENREGISTREMENT DES EIG INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX

L'unité de vigilance du promoteur déclare selon les délais en vigueur les effets indésirables graves inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- à l'ANSM,
- au Comité de Protection des Personnes compétent. Le comité s'assure, si nécessaire, que les sujets participant à la recherche ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

Pour les recherches portant sur un médicament, l'unité de vigilance du promoteur enregistre dans la base de données EudraVigilance tous les effets indésirables graves inattendus.

9.5. RAPPORT ANNUEL DE SECURITE (RAS)

A la date anniversaire de l'autorisation de la recherche (pour les études portant sur un médicament)/la première inclusion (pour tous les autres types de recherche), l'unité de vigilance rédige un rapport de sécurité comprenant :

- la liste des effets indésirables graves susceptibles d'être liés au(x) médicament(s) de la recherche incluant les effets graves attendus et inattendus,
- une analyse concise et critique de la sécurité des participants se prêtant à la recherche.

Ce rapport est envoyé à l'ANSM et au CPP dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation de la recherche/la première inclusion.

10. ASPECTS STATISTIQUES

10.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE

Dans cet essai, les patients sont randomisés en 2 groupes :

- groupe 1 : patients bénéficiant de la stratégie avec traitement endodontique partiel (prise en charge de référence),
- groupe 2 : patients bénéficiant de la stratégie avec corticothérapie (nouvelle prise en charge à l'étude).

La comparaison principale des groupes porte sur la proportion de sujets présentant une douleur inférieure à 5 mesurée par un EN, 24h après la consultation d'urgence. L'essai est un essai de non infériorité (intervalle de confiance unilatéral) : on fait l'hypothèse que la prescription d'une corticothérapie courte per-os n'est pas moins efficace qu'un traitement endodontique partiel pour la prise en charge en urgence de la pulpite irréversible mandibulaire.

Pour le calcul de la taille d'étude, on fait l'hypothèse que la proportion de patients en succès (patients présentant une douleur inférieure à 5 sur l'échelle numérique à 24h sera de 95% chez les patients bénéficiant de la stratégie avec un traitement endodontique partiel (9). On pense que cette proportion devrait être identique chez les patients bénéficiant de la stratégie avec corticothérapie et on considère que cette stratégie resterait intéressante même si la proportion de patients en succès diminuait de 20% dans ce groupe (au-delà, on considère que la nouvelle stratégie deviendrait inférieure à la stratégie de référence).

Dans cette situation, pour 2 groupes de taille égale, selon le calcul fondé sur la formule de Newcombe (procédure « Lower confidence limit for difference in proportions (simulation) » de la version 6.0 du logiciel NQuery), avec un risque alpha à 2,5% et une puissance à 90%, il faut inclure 40 patients dans chaque groupe, soient 80 patients au total.

Afin d'avoir une puissance satisfaisante si la proportion de patients en succès se révélait légèrement inférieure chez les patients qui bénéficient de la nouvelle stratégie que chez ceux qui bénéficient de la stratégie de référence (puissance de 80% au moins si la nouvelle stratégie fait jusqu'à 3% de succès en moins et puissance de 90% au moins si elle fait jusqu'à 2% en moins) et de tenir également compte d'une proportion de 5% de patients perdus de vue et de patients randomisés dans le groupe de corticothérapie qui

bénéficieraient d'un traitement endodontique partiel avant 24h par manque d'efficacité (formule proposée par Piantadosi¹), on décide d'inclure 60 patients dans chaque groupe, soit un total de 120 patients.

10.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

10.2.1. STRATEGIE D'ANALYSE

Les données seront analysées par le biostatisticien du Centre de Méthodologie et de Gestion des données (USMR).

Comme recommandé pour l'analyse des essais de non infériorité (ICH), deux analyses seront effectuées :

- une analyse en intention de traiter utilisant la stratégie « missing=failure » pour les données manquantes, c'est à dire que tous les patients randomisés seront inclus dans l'analyse dans le groupe dans lequel ils ont été initialement randomisés et toutes leurs données sont utilisées quels que soient leurs changements de traitement au cours de la recherche. Les données manquantes seront considérées comme des échecs. Une analyse de sensibilité aux données manquantes pourra être effectuée en utilisant la stratégie du biais maximum.

- une analyse sous traitement sur données disponibles, c'est à dire que les données de tous les patients randomisés seront censurées à l'arrêt définitif de la stratégie et que seules les données disponibles seront utilisées dans l'analyse.

Les patients pour lequel le critère d'évaluation est manquant seront décrits par rapport à l'ensemble des patients.

10.2.2. METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES

Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage et éventuellement d'intervalle de confiance à 95% selon la loi binomiale exacte.

Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type et éventuellement d'intervalle de confiance à 95% de la moyenne, médiane et étendue.

On essayera autant que possible d'associer une représentation graphique aux analyses.

10.2.3. LOGICIELS UTILISES

Les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS[®] (version n°9.1 et versions ultérieures).

10.3. PLAN D'ANALYSE

10.3.1. DESCRIPTION DES INCLUSIONS ET DU SUIVI

Les patients pré-inclus et non inclus dans la recherche seront décrits et comparés aux patients inclus.

Le nombre de patients inclus et la courbe des inclusions (évolution du nombre des patients inclus entre la première et la dernière inclusion) seront présentés par groupe.

10.3.2. PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE

Ne pourront être exclus de l'analyse en intention de traiter que les patients qui présentent au moins une des conditions suivantes :

- patients inclus à tort pour consentement non signé ;

¹ Piantadosi S. Clinical Trials: A Methodologic Perspective. Wiley Series in Probability and Statistics, New York(1997). pp175-177

- patients inclus à tort pour critère majeur d'éligibilité non respecté ;
- patients ayant retiré leur consentement.

Cette décision d'exclusion sera prise par le Conseil Scientifique après documentation de l'observation par le Centre de Méthodologie et de Gestion des données, en insu du groupe de stratégie et de l'évolution du patient après l'inclusion.

En dehors de ces exclusions, les patients décédés, perdus de vue ou ayant abandonné la recherche seront tous inclus dans l'analyse en intention de traiter.

10.3.3. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

Les patients seront décrits selon les variables suivantes :

- respect des critères d'éligibilité ;
- caractéristiques épidémiologiques ;
- caractéristiques cliniques ;
- caractéristiques biologiques ;

Une description des violations du protocole et des patients répartis selon ces violations sera faite.

Une description des causes de décès et d'abandon sera faite et les patients décédés, perdus de vue ou ayant abandonné la recherche seront décrits et comparés aux autres patients.

10.3.4. CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

L'intervalle de confiance unilatéral à 97,5% de la différence des proportions observées dans les 2 groupes (proportion observée avec la nouvelle prise en charge – proportion observée avec la prise en charge de référence) sera construit selon la loi binomiale exacte. On acceptera l'hypothèse que la nouvelle prise en charge n'est pas inférieure à la prise en charge de référence si la borne inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à la borne de non infériorité clinique fixée à -20%.

10.3.5. CRITÈRE(S) D'EVALUATION SECONDAIRE(S)

Concernant les principaux critères d'évaluations secondaires, on cherche à mettre en évidence une différence entre les 2 groupes.

Pour les critères qualitatifs (confort pendant l'intervention), les proportions seront comparées entre les groupes par le test du Chi-Deux, du Chi-Deux corrigé ou de Fisher exact, selon les valeurs des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance.

Pour les critères quantitatifs (nombre de carpules d'anesthésie utilisées), les moyennes seront comparées entre les groupes par le test de Student ou de Wilcoxon si les conditions d'application ne sont pas vérifiées.

Tous les tests seront effectués au risque d'erreur de première espèce $\alpha = 5 \%$.

Un plan d'analyse statistique détaillé sera défini et fera l'objet d'une validation par le conseil scientifique de l'étude ainsi que toutes modifications ultérieures.

11. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE

11.1. CONSEIL SCIENTIFIQUE

11.1.1. COMPOSITION

Il est composé des personnes suivantes : Devillard Raphaël (président), Paul Perez, deux spécialistes en endodontie, un représentant du CLUD, un pharmacien, un vigilant et un représentant du promoteur.

Les observateurs permanents sont : Jean-Christophe FRICAIN (PU-PH).

11.1.2. RYTHME DES REUNIONS

Le Conseil Scientifique de la recherche se réunit au moins une fois par an et selon les besoins jusqu'à la clôture de la recherche, dont une fois entre un et deux mois après la date anniversaire de l'avis favorable donné à la recherche par l'autorité de santé pour validation du rapport annuel de sécurité.

11.1.3. ROLE

- Il a pour mission de prendre toute décision importante à la demande de l'investigateur coordonnateur concernant la bonne marche de la recherche et le respect du protocole.
- Il vérifie le respect de l'éthique.
- Il s'informe auprès du Centre de Méthodologie et de Gestion des données et du centre investigateur coordonnateur de la recherche de l'état d'avancement de la recherche, des problèmes éventuels et des résultats disponibles.
- Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de la recherche, notamment :
 - les mesures permettant de faciliter le recrutement dans la recherche,
 - les amendements au protocole avant leur présentation au CPP et à l'autorité de santé compétente,
 - les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à la recherche,
 - les mesures qui assurent aux personnes participant à la recherche la meilleure sécurité,
 - la discussion des résultats et la stratégie de publication de ces résultats.
- Il approuve la constitution et la composition du Comité Indépendant qui est proposée par l'investigateur coordonnateur au cours de ses premières réunions.
- Le Conseil Scientifique peut proposer (*après avis du Comité Indépendant*) de prolonger ou d'interrompre la recherche en cas de rythme d'inclusion trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, de violations majeures du protocole ou bien pour des raisons médicales et/ou administratives. Il précise les modalités éventuelles du suivi prolongé des participants inclus dans la recherche.
- *En matière de surveillance de la tolérance des produits de la recherche ou de la stratégie thérapeutique, le Conseil Scientifique prend connaissance du rapport de tolérance annuel destiné à l'Afssaps et au Comité de Protection des Personnes, le discute et le valide.*
- A l'issue de la réunion, le président du Conseil Scientifique doit informer le promoteur des décisions arrêtées. Les décisions concernant un amendement majeur ou une modification de budget doivent être approuvées par le promoteur.

11.2. C COMITE INDEPENDANT DE SURVEILLANCE

11.2.1. COMPOSITION

Il est composé des personnes suivantes non impliquées et indépendantes de l'étude : méthodologiste ou statisticien,, pharmacien, pharmaco vigilant, Endodontiste

11.2.2. RYTHME DES REUNIONS

Le Comité Indépendant se réunit une première fois au démarrage de la recherche puis de façon régulière tout au long de la recherche, de sa propre initiative ou à la demande du Conseil Scientifique de la recherche ou du promoteur.

11.2.3. ROLE

Ce comité a un rôle consultatif pour conseiller l'investigateur coordonnateur et le Conseil Scientifique. Il donne un avis général sur la marche de la recherche. Il peut aider à prendre en cours de recherche les décisions difficiles pour lesquelles un jugement indépendant est souhaitable. Il peut donner un avis dans les circonstances suivantes :

- avis sur un arrêt prématuré de la recherche (pour toxicité ou parce que la recherche n'est plus réalisable, ou parce que les éléments permettant de conclure sont déjà rassemblés) ;

- avis sur des modifications profondes du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de la recherche, ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles ;
- analyse intermédiaire : interprétation des résultats de l'analyse, demande d'analyses ou de données complémentaires de la recherche.

L'avis du Comité Indépendant est transmis par écrit au promoteur et au Conseil Scientifique.

Toute modification profonde du protocole est soumise au Comité Indépendant par le Conseil Scientifique de la recherche avant d'être soumise au promoteur puis au Comité de Protection des Personnes et à l'ANSM.

11.3. CENTRE DE METHODOLOGIE ET DE GESTION DES DONNEES

Le Centre de Méthodologie et de Gestion des données est Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique du CHU de Bordeaux (USMR)
(méthodologiste de la recherche : Dr Paul Perez).

11.3.1. COMPOSITION

L'équipe projet est composée d'un méthodologiste, d'un statisticien, d'un data manager et d'un analyste programmeur.

11.3.2. RYTHME DES REUNIONS

Des réunions régulières de l'équipe projet permettent de suivre l'avancement de la recherche.

11.3.3. ROLE

Le Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

- collabore à la conception du protocole avec l'investigateur coordonnateur et supervise la conception méthodologique de la recherche,
- coordonne la rédaction du protocole avant soumission au CPP et à l'ANSM,
- coordonne la rédaction du cahier d'observation,
- soumet la recherche au CCTIRS et la déclare à la CNIL, le cas échéant
- réalise le site Internet permettant l'accès sécurisé aux programmes de randomisation et de saisie des données sur les cahiers d'observation électroniques,
- réalise et gère la base de données informatique dédiée à la recherche,
- participe en collaboration avec l'ARC de centre investigateur coordonnateur et l'ARC du promoteur à la mise en place et le suivi de la recherche,
- effectue l'analyse statistique des données,
- participe aux publications et autres valorisations des résultats de la recherche,

Le Centre de Méthodologie et de Gestion des données, *en collaboration avec l'ARC de centre coordonnateur*, participe à la préparation des dossiers et à l'analyse des données facilitant la prise de décisions pour le Comité Indépendant de Surveillance ainsi que les résumés présentant l'état d'avancement de la recherche pour le Conseil Scientifique.

En collaboration avec l'ARC du centre coordonnateur, il participe à la préparation des réunions des différents comités et les assemblées générales des investigateurs.

11.4. CENTRE INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Le centre investigateur coordonnateur est situé dans le service de Médecine bucco-dentaire de l'hôpital Pellegrin et travaille en collaboration avec le Centre de Méthodologie et de Gestion des données.

Le centre coordonnateur est chargé de l'organisation, de la logistique et du monitoring de la recherche. Il informe régulièrement le promoteur et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données sur le déroulement de la recherche (inclusions et suivis, déviations au protocole, propositions d'amendements).

Il informe le promoteur, le Conseil Scientifique et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données du déroulement de la recherche, prépare les réunions des différents comités et les assemblées générales des investigateurs en collaboration avec le promoteur et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données.

12. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

12.1. ACCES AUX DONNEES

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

12.2. DONNEES SOURCE

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source.

Les documents sources sont les dossiers patients (incluant questionnaire médical, radiographies et comptes rendus des consultations), le cahier de mesure d'intensité de douleur et de prise d'antalgiques, le résultat de la mesure du confort pendant le soin et le carnet de rendez-vous spécifique à l'étude.

12.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Afin de respecter la confidentialité des données personnelles, chaque patient se verra attribuer un code confidentiel d'identification, composé du numéro de patient à 3 chiffres et d'un code lettre (4 lettres) anonyme construit à partir des initiales de ses nom et prénom.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

13. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE

13.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction. Les cahiers d'observation papier seront stockés au sein du service de Médecine bucco-dentaire.

13.2. SUIVI DE LA RECHERCHE

Le suivi de la recherche sera assuré par un technicien de recherche clinique. Il sera chargé, auprès de l'investigateur coordonnateur, de :

- la logistique et la surveillance de la recherche,
- l'établissement des rapports concernant son état d'avancement et leur diffusion aux intervenants de la recherche (promoteur, CMG,...),
- la vérification de la complétude du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections,...),
- l'envoi des prélèvements,
- la transmission des EIG au promoteur et leur suivi jusqu'à résolution.

Il travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées, en collaboration avec l'attaché de recherche clinique délégué par le promoteur.

13.3. CONTROLE DE QUALITE

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : complétude, exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...),
- gestion des produits éventuels.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

13.4. GESTION DES DONNEES

13.4.1. MODALITES DE SAISIE

Les données sont saisies en double saisie au sein du département de dactylo codage de l'Université Bordeaux Segalen. La première saisie est réalisée sous EpiData, la validation est effectuée par un logiciel nommé DBS via un opérateur différent. Elle est réalisée par l'atelier de dactylo-codage de l'université Victor Segalen Bordeaux 2.

Les données sont validées conformément au plan de data management défini conjointement entre l'investigateur coordinateur et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données de Bordeaux (méthodologiste, data manager et statisticien). Les logiciels utilisés sont : ACCESS© et SAS®.

Le processus de gel/dégel des données est réalisé conformément à la procédure mise en place dans le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (gel des données brutes au format XML et sous forme de table SAS).

L'ensemble des données est sauvegardé chaque soir, avec conservation pendant 4 semaines, puis archivé mensuellement sur bande.

13.5. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

14. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1^{er} mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) du Sud Ouest et Outre Mer III et l'autorisation de l'ANSM.

Le *CHU de Bordeaux*, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de Gerling-Biomedicine conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au Centre de Méthodologie et de Gestion des données de Bordeaux dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le *CHU de Bordeaux* a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Si applicable :

- Cette recherche est enregistrée dans la base européenne EudraCT sous le n° *numéro enregistrement* conformément à l'art. L1121.15 du code de la santé publique.

- Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM.

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM.

Tous les amendements sont validés par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés, avant soumission au CPP et à l'ANSM. Cette validation peut nécessiter la réunion du CS et/ou du CIS.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

15. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et à la réglementation en vigueur :

– Par les médecins investigateurs :

- ***pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche*** (*recherches portant sur des médicaments, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique*)

- ***pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche*** (*tous les autres types de recherches*)

- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

– Par le promoteur :

- ***pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche*** (*recherches portant sur des médicaments, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique*)

- ***pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche*** (*tous les autres types de recherches*)

- Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants

- Les documents relatifs aux événements indésirables graves

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

16. RAPPORT FINAL

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son interruption, un rapport final sera établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Ce rapport sera tenu à la disposition de l'autorité compétente. Le promoteur transmettra à l'autorité compétente les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

17. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

PRENDRE CONTACT AVEC LE CMG POUR AIDE A LA REDACTION DE CE CHAPITRE

17.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par le Centre de Méthodologie et de Gestion des données de Bordeaux. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle de la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (The Uniform Requirements for Manuscripts du ICMJE, avril 2010).

17.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

17.3. CESSION DES DONNEES

La gestion des données est assurée par le Centre de Méthodologie et de Gestion des données de Bordeaux. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abbott PV, Yu C. A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system. *Aust Dent J.* mars 2007;52(1 Suppl):S17-31.
2. Bender IB. Reversible and irreversible painful pulpitis: diagnosis and treatment. *Aust Endod J.* avr 2000;26(1):10-14.
3. Tulip DE, Palmer NOA. A retrospective investigation of the clinical management of patients attending an out of hours dental clinic in Merseyside under the new NHS dental contract. *Br Dent J.* déc 2008;205(12):659-664.
4. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *J Dent.* sept 2010;38(9):687-697.
5. Hargreaves KM, Goodis HE, Seltzer S, éditeurs. *Seltzer and Bender's Dental Pulp.* 1^{re} éd. Quintessence Pub Co; 2002.
6. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *Int Endod J.* déc 2006;39(12):921-930.
7. Rapport d'évaluation technologique des traitements endodontiques. Haute Autorité de Santé; 2008 sept.
8. Hasselgren G, Reit C. Emergency pulpotomy: pain relieving effect with and without the use of sedative dressings. *J Endod.* juin 1989;15(6):254-256.
9. Nyerere JW, Matee MI, Simon ENM. Emergency pulpotomy in relieving acute dental pain among Tanzanian patients. *BMC Oral Health.* 2006;6:1.
10. Eghbal MJ, Asgary S, Baglue RA, Parirokh M, Ghoddusi J. MTA pulpotomy of human permanent molars with irreversible pulpitis. *Aust Endod J.* avr 2009;35(1):4-8.
11. Carrotte P. Endodontics: Part 3 Treatment of endodontic emergencies. *British Dental Journal.* 25 sept 2004;197(6):299-305.
12. Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG. A prospective randomized trial of different supplementary local anesthetic techniques after failure of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis in mandibular teeth. *J Endod.* avr 2012;38(4):421-425.
13. Aggarwal V, Singla M, Kabi D. Comparative evaluation of effect of preoperative oral medication of ibuprofen and ketorolac on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block with lidocaine in patients with irreversible pulpitis: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *J Endod.* mars 2010;36(3):375-378.
14. Atbaei A, Mortazavi N. Prophylactic intraligamentary injection of piroxicam (feldene) for the management of post-endodontic pain in molar teeth with irreversible pulpitis. *Aust Endod J.* avr 2012;38(1):31-35.

15. Mellor AC, Dorman ML, Girdler NM. The use of an intra-oral injection of ketorolac in the treatment of irreversible pulpitis. *Int Endod J.* nov 2005;38(11):789-792; discussion 792-794.
16. Thomas MBM, Moran N, Smart K, Crean S. Paracetamol overdose as a result of dental pain requiring medical treatment - two case reports. *Br Dent J.* 14 juill 2007;203(1):25-28.
17. Sutherland S. Antibiotics do not reduce toothache caused by irreversible pulpitis. Are systematic antibiotics effective in providing pain relief in people who have irreversible pulpitis? *Evid Based Dent.* 2005;6(3):67.
18. Kaviani N, Khademi A, Ebtehaj I, Mohammadi Z. The effect of orally administered ketamine on requirement for anesthetics and postoperative pain in mandibular molar teeth with irreversible pulpitis. *J Oral Sci.* déc 2011;53(4):461-465.
19. Touré B, Kane AW, Diouf A, Faye B, Boucher Y. Preoperative pain and medications used in emergency patients with irreversible acute pulpitis or acute apical periodontitis: a prospective comparative study. *J Orofac Pain.* 2007;21(4):303-308.
20. Nusstein J, Claffey E, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic effectiveness of the supplemental intraligamentary injection, administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system, in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* mai 2005;31(5):354-358.
21. Peñarrocha-Oltra D, Ata-Ali J, Oltra-Moscardó M-J, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha M. Side effects and complications of intraosseous anesthesia and conventional oral anesthesia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 6 déc 2011 [cité 22 avr 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143716>
22. Gallatin E, Reader A, Nist R, Beck M. Pain reduction in untreated irreversible pulpitis using an intraosseous injection of Depo-Medrol. *J Endod.* nov 2000;26(11):633-638.
23. Isett J, Reader A, Gallatin E, Beck M, Padgett D. Effect of an intraosseous injection of depo-medrol on pulpal concentrations of PGE2 and IL-8 in untreated irreversible pulpitis. *J Endod.* avr 2003;29(4):268-271.
24. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J. Am. Coll. Surg.* nov 2002;195(5):694-712.
25. Alexander RE, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 2000;90(4):406-415.
26. Klossek J-M, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. [Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days]. *Presse Med.* 13 mars 2004;33(5):303-309.
27. Holland GR. Steroids reduce the periapical inflammatory and neural changes after pulpectomy. *J Endod.* sept 1996;22(9):455-458.

28. Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale. Recommandations pour la prescription des anti-inflammatoires en chirurgie buccale chez l'adulte. *Medecine Buccale Chirurgie buccale*. 2008;14(3):129-59.
29. Johansson A, Hao J, Sjölund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand*. juill 1990;34(5):335-338.
30. Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. *Clin. Pharmacol. Ther.* août 1990;48(2):168-178.
31. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD006921.
32. Nusstein J, Reader A, Nist R, Beck M, Meyers WJ. Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine in irreversible pulpitis. *J Endod*. juill 1998;24(7):487-491.
33. Nusstein J, Berlin J, Reader A, Beck M, Weaver JM. Comparison of injection pain, heart rate increase, and postinjection pain of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. *Anesth Prog*. 2004;51(4):126-133.
34. Brown R. Intraosseous anesthesia: a review. *J Calif Dent Assoc*. oct 1999;27(10):785-792.
35. Mellor AC, Dorman ML, Girdler NM. The use of an intra-oral injection of ketorolac in the treatment of irreversible pulpitis. *Int Endod J*. nov 2005;38(11):789-792; discussion 792-794.
36. Peñarrocha-Oltra D, Ata-Ali J, Oltra-Moscardó M-J, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha M. Side effects and complications of intraosseous anesthesia and conventional oral anesthesia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 6 déc 2011 [cité 22 avr 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143716>
37. Bulloch B, Kabani A, Tenenbein M. Oral dexamethasone for the treatment of pain in children with acute pharyngitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med*. mai 2003;41(5):601-608.
38. Legout V, Moysé D. Douleur chronique: Recommandations cliniques et méthodes d'évaluation. *Revue. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. avr 2006;7(2, Part 1):63-67.
39. Boureau F, Luu M. Les méthodes d'évaluation de la douleur clinique. *Doul. et Analg*. 1 juin 1988;1(2):65-73.
40. Wary B, Villard J-F. Spécificités de l'évaluation de la douleur chez les personnes âgées. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*. 1 sept 2006;4(3):171-178.
41. Jensen MP, Turner LR, Turner JA, Romano JM. The use of multiple-item scales for pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain*. sept 1996;67(1):35-40.

42. Kremer E, Atkinson JH, Ignelzi RJ. Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain*. avr 1981;10(2):241-248.
43. Dexter F, Aker J, Wright WA. Development of a measure of patient satisfaction with monitored anesthesia care: the Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale. *Anesthesiology*. oct 1997;87(4):865-873.
44. Fung D, Cohen M, Stewart S, Davies A. Can the Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale be used to measure patient satisfaction with cataract care under topical local anesthesia and monitored sedation at a community hospital? *Anesth. Analg.* juin 2005;100(6):1637-1643.
45. ANAES. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Février 1999;
46. Lynch CD, Burke FM, Ríordáin RN, Hannigan A. Endodontic treatment completion following emergency pulpectomy. *Community Dent Health*. juin 2010;27(2):114-117.

ANNEXE

Questionnaire de satisfaction de l'anesthésie

PULPISOLONE 2012

Les questions suivantes se rapportent à vos ressentis par rapport à l'anesthésie.
Pour chaque items, entourez la réponse qui décrit me mieux votre ressenti. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse. entourez une seule réponse par item.
Répondez en mettant une croix sur la ligne à l'endroit qui correspond le mieux à votre sentiment.
personnes ne vous aidera à remplir le questionnaire.
Merci de prendre votre temps afin de nous fournir les réponses le plus précises possible.

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • J'ai vomé ou la sensation que j'allais vomir
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • J'aurais la même anesthésie
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • J'ai senti une démangeaison
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • Je me sentais détendu
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • J'ai eu mal
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • Je me sentais en sûreté
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 | <ul style="list-style-type: none"> • J'ai eu trop chaud ou trop froid
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • J'étais satisfait de l'anesthésie
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • J'ai ressenti de la douleur pendant la chirurgie
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • Je me sentais bien
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • Je souffre
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 • Je ne changerais rien de ma prise en charge au cours du soin dentaire
-3 -2 -1 0 +1 +2 +3 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

-3 = Pas du tout d'accord
+3 = Complètement d'accord

- Je dirais, à propos de mon soin, que l'expérience était :

mauvaise passable bonne très bonne excellente parfaite

- Par rapport à votre expérience d'aujourd'hui, quel conseil(s) ou suggestion(s) donneriez vous pour aider à la prise en charge d'autres patients ?

Des suggestions Pas de suggestions

- Etes vous satisfait du soin d'aujourd'hui ?

0 _____ 10

(0 = Pas du tout satisfait 10 = Complètement satisfait)

Annexe n°3 : Dossier à constituer dans le but de répondre à l'Appel d'Offre Interne 2013 de recherche clinique du C.H.U de BORDEAUX.



**LANCEMENT DE L'APPEL D'OFFRES INTERNE (AOI) 2013
DE RECHERCHE CLINIQUE**

A L'ATTENTION DES EQUIPES MEDICALES

Talence, le 22 janvier 2013

Nous avons le plaisir de vous informer du lancement de l'Appel d'Offre Interne 2013 du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux pour un montant autorisé de financement de 250 000 euros.

Vous trouverez en annexe, le dossier afférent à la mise en œuvre de cet Appel d'Offres Interne de Recherche Clinique 2013.

Nous attirons votre attention sur le fait que la transmission des projets et documents détaillés dans les fiches jointes est à réaliser pour le :

Lundi 18 mars 2013

**Pour le Directeur Général et par délégation,
le Directeur de la Recherche Clinique
et de l'Innovation,**

**Le Coordonnateur médical de la DRCl,
Président du Conseil Scientifique**

Joaquin Martinez

Professeur Pierre Philip



APPEL D'OFFRES INTERNE DE RECHERCHE CLINIQUE 2013

Le Centre Hospitalier Universitaire de BORDEAUX et sa Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation ouvrent en 2013 un programme de soutien aux projets de recherche clinique:

Ces projets sont destinés à favoriser l'accès à la recherche clinique des équipes hospitalières et plus particulièrement à faciliter la réalisation de projet par les jeunes. Cet Appel d'Offres est destiné aux statuts suivants :

- les Chefs de Clinique Assistants
- les Assistants Hospitaliers Universitaires
- les Praticiens Hospitaliers titulaires ou contractuels nommés depuis moins de 4 ans
- les MCU-PH et PHU nommés depuis moins de 4 ans
- les internes thésés rattachés à un service et ayant un tuteur praticien dans ce service

Seuls les praticiens salariés du CHU de Bordeaux sont éligibles à cet appel d'offre.

L'appel d'offres interne 2013 dispose d'un financement total **de 250 000 euros**. Les projets seront menés et financés dans la limite d'une **période maximale de 2 ans** et d'un montant maximal par projet de **30 000 euros** (sans prolongation ni renouvellement possible).

Les projets retenus bénéficieront d'un financement destiné à des dépenses de personnel ainsi que des consommables (sont exclus l'achat d'équipements ou les dépenses pour les missions). Ils peuvent faire l'objet d'un cofinancement si celui-ci est déclaré d'emblée et les montants obtenus détaillés.

Les investigateurs ayant un projet en cours pour lequel le CHU est promoteur ne peuvent pas présenter de demande dans le cadre de l'Appel d'offres interne 2013

Les projets retenus feront l'objet d'une évaluation annuelle et d'une présentation au Conseil Scientifique de la DRCI 3 ans après l'obtention des financements.

Pour la préparation de votre dossier, vous pouvez contacter :

- dans la phase de conception de votre protocole par l'**Unité de soutien méthodologique à la recherche clinique et épidémiologique** par email gwendoline.gunster@isped.u-bordeaux2.fr ou par téléphone (05.57.57.11.29)

- d'autre part la **Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation** par email julie.boussuge-roze@chu-bordeaux.fr ou par téléphone (05.57.82.10.65)

Les dossiers type de réponse sont disponibles sur le site intranet du CHU suivant le lien : Le CHU/ Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation / Appels d'offres en cours /AOI 2013

Le dossier complet comprenant : la fiche de synthèse, le protocole, la note d'information et le formulaire de consentement, le CV du coordonnateur, l'accord du Chef de Service ainsi que l'annexe financière doit être transmis par email **le 18 mars 2013 au plus tard** à l'adresse suivante : recherche@chu-bordeaux.fr.

Les dossiers seront évalués par deux experts externes au CHU de Bordeaux puis seront sélectionnés par le conseil scientifique de la DRCI.

Calendrier de l'appel d'offres interne 2013

Emission de l'appel d'offres	22 janvier 2013
Date limite de dépôt des projets	18 mars 2013
Désignation des experts par le bureau de la DRCI	25 mars 2013
Examen et sélection des dossiers par le conseil scientifique de la DRCI	14 juin 2013

**ANNEXE 1
FICHE DE SYNTHESE
AOI 2013**

TITRE DU PROJET DE RECHERCHE :

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR :

Statut :
Téléphone :
Email :
Service :

AUTRES SERVICES / EQUIPES ASSOCIES AU CHU DE BORDEAUX DANS LE PROJET :

NOM PRENOM	SERVICE/EQUIPE	TELEPHONE	EMAIL

Le cas échéant, préciser le nom du (ou des) METHODOLOGISTE(S) : _____

Implication d'une structure de recherche clinique : OUI NON

Si OUI : USMR CIC-EC CIC-P CIC-IT Pharmacologie Autres

MONTANT DU BUDGET DEMANDE : €

Existence d'un cofinancement : OUI NON

Si oui : Identité du co-financeur : _____ Montant : _____

Cofinancement : obtenu demandé

Dans le cas d'un cofinancement, le budget détaillé de celui-ci doit être joint au dossier.

ANNEXE 2
PROTOCOLE DE RECHERCHE
AOI 2013

Le protocole de recherche doit être rédigé selon le protocole type joint au dossier de lancement de l'appel d'offre.

En fonction du type d'étude proposée, certaines parties du protocole type ne sont pas à compléter.

Joindre également la note d'information et le formulaire de consentement.

ANNEXE 3
CURRICULUM VITAE (*) abrégé
AOI 2013

A compléter pour l'investigateur principal : *rayer les mentions inutiles*

<u>Nom et Prénom</u> :		
<u>Fonctions</u> : interne / CCA / AHU / MCU PH / PU PH / PH / Autre :		
<u>Titres</u> : MD / PharmD / DD // PhD / Master / Autre :		
<u>Discipline</u> :		
<u>Service</u> :	<u>Pôle</u> :	
<u>Etablissement</u> : CHU Bordeaux	<u>Hôpital</u> : Haut-Levêque / Pellegrin / Saint-André / Xavier Arnozan	
<u>Affiliation éventuelle à un organisme de recherche</u> :		
INSERM <input type="checkbox"/> unité :	CNRS <input type="checkbox"/> unité :	Autres <input type="checkbox"/> unité :
Adresse :		
<i>Téléphone</i> :	<i>Fax</i> :	
<i>Email</i> :		
<i>N° d'inscription à l'Ordre des médecins</i> :		

Publications : (Précisez les références)

Date et signature :

ANNEXE 4
ACCORD DU CHEF DE SERVICE
AOI 2013

Accord en vue de la mise en œuvre d'un projet de recherche clinique au
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

présenté par :

Service :

dans le cadre de l'appel d'offres interne 2013

Objet : Protocole de recherche biomédicale intitulé :

.....
.....

Je soussigné,

Chef du service.....

déclare que la demande

- formulée dans le cadre de l'appel d'offres interne 2013
- présentée par.....
- Fonctiondans mon service
- Etablissement.....

en cas de sélection par le Conseil scientifique de la DRCl pourra se dérouler dans mon service sous la responsabilité du Docteur.

A....., le

Le Chef de service,
(Signature et cachet)

Annexe à retourner par fax : 05.56.79.49.26
ou par courrier à l'adresse suivante :
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
A l'attention de Mme Audrey Plaza
12 rue Dubernat
33404 TALENCE CEDEX

**ANNEXE 5
DEMANDE FINANCIERE
AOI 2013**

L'annexe financière doit être complétée et envoyée directement dans le fichier Excel joint au dossier de lancement de l'appel d'offre.

Annexe n°4 : Annexe financière du budget pour le protocole de recherche « PULPISOLONE ».



AOI 2013

DRCI Aquitaine

Code Promoteur :	Titre abrégé du projet :
Nombre de centre :	Investigateur Principal :
Effectif total de l'étude :	UG :

NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	2013	2014	TOTAL
REMUNERATION PERSONNEL				
Personnel médical				
Personnel non médical				
TRC	0,2 ETP	7 000,00	7 000,00	14 000,00
ARC	0,1 ETP	4 300,00	4 300,00	8 600,00
Sous-total (1)		11 300,00	11 300,00	22 600,00
DEPENSES MEDICALES				
Pharmacie	Emballage, étiquetage			150,00
Fournitures de laboratoire				
Réactifs de laboratoire				
Dispositifs médicaux stériles				
Médicaments	Prednisolone, Antalgiques	230,00	230,00	460,00
Sous-total (2)		230,00	230,00	610,00
DEPENSES GENERALES				
Reprographie (cahier d'observation)	CRF (40 pages) + NI/CE	300,00		300,00
Fournitures de bureau		50,00	50,00	100,00
Assurance		995,00		995,00
Services extérieurs				
Saisie de données	CRF (40 pages)	500,00	500,00	1 000,00
Transport patients				
Indemnisation volontaire				
Autre				
Sous-total (3)		1 845,00	550,00	2 395,00
TOTAL (1) + (2) + (3)		13 375,00	12 080,00	25 605,00

Validation

Date

Modification

Annexe n°5 : Rapport d'expertise de 2012 pour « *PULPISOLONE* ».

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

APPEL D'OFFRES INTERNE 2012

FICHE D'EVALUATION DE L'EXPERT

INVESTIGATEUR : Docteur DEVILLARD Raphaël

TITRE DU PROJET : « Evaluation de la prise en charge de l'urgence algique
de pulpite irréversible par corticoïdes oraux »
Etude PULPISOLONE

1 - GRILLE D'EVALUATION

Critères/Notation (1, la plus faible à 4, la meilleure)	1	2	3	4	TOTAL
Originalité			X		3
Méthodologie		X			2
Faisabilité				X	4
Qualité rédactionnelle		X			2
Utilité				X	4
Adéquation des objectifs et des moyens				X	4
TOTAL					19/24

Ethique : OUI NON

AVIS TRES FAVORABLE

AVIS FAVORABLE

AVIS RESERVE

PROJET A REJETER

2 - RAPPORT ANALYTIQUE DE L'EXPERT (détailler les points forts et les points faibles pour chaque item)

Rapport documentaire en suivant chaque item de la grille d'évaluation et conclusion

- **Originalité**

la prescription de corticostéroïdes est décrite dans la littérature dans la gestion des douleurs post-opératoires, indication pour laquelle une diminution sensible des épisodes douloureux est rapportée. Une prescription préopératoire diminue aussi les douleurs postopératoires. L'intérêt et l'efficacité d'une prescription pour la douleur aigue préopératoire ne sont pas démontrés.

- **Méthodologie**

- Recrutement des patients : nombre satisfaisant. Exclure les conducteurs de machine en raison de la codéine prescrite.
- Investigateurs : le nombre et le rôle de chaque investigateur sont mal précisés.
- confusion dans la composition du Conseil scientifique et du Comité indépendant de surveillance : mêmes noms ?
- éthique : en cas de persistance des symptômes douloureux à 24h dans le protocole Etude, et donc d'échec de la prescription, un protocole de référence devra être mis en œuvre à court terme. La conduite à tenir doit être mieux précisée.
- La prescription d'antalgiques de palier 2 peut à elle seule faire diminuer la douleur donc influencer sur les résultats de l'intérêt d'une corticothérapie.
- Interdire l'auto-médication aux patients de l'étude.

- **Faisabilité**

- Les consultations et le recrutement des patients des services d'odontologie se prêtent parfaitement à l'étude.

- **Qualité rédactionnelle :**

Relecture attentive nécessaire afin de corriger toutes les fautes d'orthographe ; Préférer le terme cartouche à « capsule » ; préférer le terme Praticien ou Chirurgien Dentiste à « dentiste » ; remplacer Afssaps par ANSM ; cocher la pulpectomie dans tableau 8.2 ;

- **Utilité**

Si l'objectif est atteint, les bénéfices dans la prise en charge de ces patients en urgence seront améliorés.

- **Adéquation des objectifs et des moyens**

Bonne

- **Conclusion**

Ce projet se limite à des dents difficiles à anesthésier en phase de pulpite aigue. S'il se montre efficace, ce protocole pourrait être étendu à d'autres groupes de dents, bien que malgré l'ancienneté de la molécule, rien n'ait été démontré sur son efficacité dans cette indication.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

APPEL D'OFFRES INTERNE 2012

FICHE D'EVALUATION DE L'EXPERT

INVESTIGATEUR : Docteur DEVILLARD Raphaël

TITRE DU PROJET : « Evaluation de la prise en charge de l'urgence algique de pulpite irréversible par corticoïdes oraux »
Etude PULPISOLONE

1 - GRILLE D'EVALUATION

Critères/Notation (1, la plus faible à 4, la meilleure)	1	2	3	4	TOTAL
Originalité			X		
Méthodologie		X			
Faisabilité		X			
Qualité rédactionnelle				X	
Utilité			X		
Adéquation des objectifs et des moyens		X			
TOTAL					16/24

Ethique : OUI NON

AVIS TRES FAVORABLE

AVIS FAVORABLE

AVIS RESERVE

A REJETER

2 - RAPPORT ANALYTIQUE DE L'EXPERT

• Originalité

L'objectif de ce projet est d'évaluer l'efficacité de l'administration systémique d'un corticoïde (la prednisolone) sur la douleur dentaire la plus sévère : la pulpite des molaires mandibulaires. L'auteur émet l'hypothèse que cette stratégie antalgique serait aussi efficace que le traitement de référence « l'ouverture de la chambre pulpaire » appelé « pulpotomie ».

Plus spécifiquement l'auteur souhaite montrer la non-infériorité de l'administration systémique de prednisolone par rapport à la pulpotomie. L'argument principal justifiant l'étude est que la douleur engendrée par la pulpite irréversible mandibulaire est difficile à contrôler par une anesthésie locorégionale.

Le développement d'une nouvelle alternative thérapeutique constitue une piste de recherche intéressante pour améliorer la prise charge de cette douleur.

D'autres études ont testé les corticoïdes en injection locale comme adjuvant (Gallatin et al, 2000 ; Aggarwal et al, 2011), cependant les résultats étaient contradictoires.

• Méthodologie

Le protocole comporte quelques insuffisances et imprécisions :

Sur quels critères se fait la randomisation : sexe, âge, EVA à l'arrivée du patient ?

L'automédication (très habituelle pour la pulpite irréversible) n'est pas prise en compte.

Le critère d'évaluation principal est la comparaison des scores EN à H24 dans les deux groupes. Ce critère pose un problème car la douleur évaluée à H24 n'est pas la même dans les groupes. Dans le groupe pulpotomie, l'auteur évaluera la douleur postopératoire alors que dans le groupe il évaluera la douleur de la pulpite ou sa transformation.

Pourquoi ne pas évaluer la différence ENH24-ENH0 entre les deux groupes ?

Pourquoi ne pas évaluer en critère principal, la douleur ressentie pendant les 4 premières heures suivant l'administration de prednisolone (sachant que les corticoïdes agissent en 1 à 4 H) ?

Pourquoi choisir une douleur d'intensité inférieure à 5 pour évaluer l'EN à 24H ?

Que se passe-t-il pour les patients dont la douleur est supérieure à 5 ?

A partir de quand le patient est-il pris en charge si l'intensité de la douleur reste importante ?

Comptez-vous comparer l'EVA à l'arrivée du patient et les EVA aux différents temps ?
Pourquoi utilisez-vous une EN à H24 et une EVA pour les autres temps ?

Pourquoi réaliser une anesthésie locorégionale pour tous les patients y compris ceux pour lesquels la pulpotomie n'est pas réalisée ?

(Pourquoi) chronométrer la durée du traitement endodontique ?

Pourquoi prescrire pendant 3 jours l'association paracétamol 500 mg-codéine 30 mg ?
Comment peut-on distinguer l'effet antalgique de cette association de l'effet potentiel de la prednisolone ?

Par ailleurs, l'association paracétamol 500 mg-codéine 30 mg n'est pas plus efficace que paracétamol 500 mg seul. Enfin, le moment d'administration (matin, midi et soir) de l'association n'est pas adéquat. Il ne tient pas compte de la cinétique d'action de l'association.

Le nombre de praticiens assurant les 120 traitements endodontiques de l'étude n'est pas clair.

Il est important de justifier le choix de la dose (1 mg/kg), de la durée de la prescription (72h) ainsi que du bien fondé et l'avantage d'une administration systémique par rapport à une injection intra-osseuse de corticoïde

- **Faisabilité**

Le projet n'a pas de fondement scientifique solide. Comme indiqué dans le projet, aucun antalgique connu n'a montré une efficacité pour la prise en charge de la douleur de la pulpite irréversible mandibulaire. Le traitement de référence reste la pulpotomie, qui permet de réduire la compression des terminaisons nerveuses intrapulpaires engendrée par l'inflammation. L'auteur n'explique pas comment un corticoïde administré par voie systémique peut agir et être aussi efficace qu'une pulpotomie et plus efficace que les antalgiques actuels.

La possibilité de remplir les différents EVA (lorsqu'il est au travail, durant la nuit...etc...) par les patients est faible.

Si le patient ne se présente pas à 72 heures, l'auteur fixe un autre rendez-vous pour faire le traitement canalaire plus tard. Le diagnostic ne sera alors plus celui d'une pulpite car la pulpe a pu se nécroser, une inflammation ou une infection péri-apicale a pu se développer...vérifiez-vous cela avant de commencer le traitement canalaire ?

Le projet soulève quelques problèmes éthiques. Il existe actuellement un traitement capable (malgré ses inconvénients) de soulager rapidement la douleur. En revanche, il n'y a aucune preuve scientifique montrant l'efficacité des corticoïdes par voie orale pour la prise en charge de douleurs aiguës. Est-ce éthique de prendre ce risque pour valider une hypothèse sans support scientifique solide?

Par ailleurs, l'auteur propose de rediriger les urgences de nuit vers un praticien le lendemain pour rentrer dans le protocole. Est-ce acceptable de différer la prise en charge des ces patients ?

- **Qualité rédactionnelle**

Bonne qualité rédactionnelle

- **Utilité**

Le projet s'intéresse à un problème de santé important. Le développement d'une stratégie améliorant la prise en charge de la douleur de la pulpite irréversible mandibulaire serait très utile à la fois pour les patients mais également pour les praticiens (dentistes et non dentistes) qui sont confrontés quotidiennement à ces douleurs très sévères.

- **Adéquation des objectifs et des moyens**

- **Conclusion**

Le projet est potentiellement intéressant. Malheureusement, il souffre de deux insuffisances majeures :

1. Absence d'arguments scientifiques justifiant l'efficacité d'une administration systémique de corticoïde pour la prise en charge d'une douleur aiguë sévère. Les corticoïdes sont principalement utilisés comme des adjuvants d'autres thérapeutiques antalgiques.
2. Éthiquement, il n'est pas acceptable de prendre le risque de laisser des patients souffrant d'une douleur sévère pendant plusieurs jours sachant qu'il existe un traitement efficace malgré ses inconvénients.

Annexe n°6 : Rapport d'expertise de 2013 pour « *PULPISOLONE* ».

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

APPEL D'OFFRES INTERNE 2013

FICHE D'EVALUATION DE L'EXPERT

INVESTIGATEUR : Dr Raphaël Devillard

TITRE DU PROJET : « Evaluation de la prise en charge de l'urgence algique de pulpite irréversible par corticoïdes oraux - Pulpisolone »

1 - GRILLE D'EVALUATION

Critères/Notation (1, la plus faible à 4, la meilleure)	1	2	3	4	TOTAL
Originalité				X	
Méthodologie			X		
Faisabilité			X		
Qualité rédactionnelle				X	
Utilité				X	
Adéquation des objectifs et des moyens				X	
TOTAL					22/24

Ethique : OUI NON

AVIS TRES FAVORABLE

AVIS FAVORABLE

AVIS RESERVE

PROJET A REJETER

2 - RAPPORT ANALYTIQUE DE L'EXPERT (détailler les points forts et les points faibles pour chaque item)

Rapport documentaire en suivant chaque item de la grille d'évaluation et conclusion

- **Originalité**

Idée extrêmement intéressante et originale qui peut transformer la prise en charge de la plus fréquente des douleurs intenses susceptibles d'être observées en situation d'urgence médicale. L'intensité de la douleur résulte des conditions anatomiques de la pulpe dentaire enfermée dans une cavité close et inextinguible et donc particulièrement sujette à une augmentation de pression due à l'inflammation. L'utilisation d'une approche purement anti-inflammatoire peut permettre d'éviter le traitement étiologique dont les résultats restent incertains en raison d'un contexte très anxiogène. Même s'il n'est que partiellement efficace, l'administration d'un corticoïde a de bonnes chances de l'être plus que les antalgiques (qui ne le sont pas du tout).

- **Méthodologie**

Elle a à l'évidence été conçue avec l'aide d'un méthodologiste de métier. L'application d'une anesthésie aux deux groupes (test et contrôle) est bien venue. Les statistiques semblent bien choisis.

Quelques remarques ou demandes de précisions :

- 1) Il serait utile de noter les dents concernées voire de matcher les deux groupes à cet égard car des différences de distributions entre les deux groupes entre dents maxillaires et mandibulaires ou entre dents antérieures et latérales auront une incidence certaine sur l'efficacité de l'anesthésie.
- 2) Je ne sais pas qui fait l'anesthésie. Est-ce le dentiste investigateur principal ou le TRC ?
- 3) Il pourrait être utile de proposer des critères diagnostiques de la pulpite irréversible pour réaliser les inclusions (Inf. Dent. 43 :3473-3478, 1999)

- **Faisabilité**

Il s'agit d'un programme destiné à la promotion de jeunes chercheurs donc l'absence d'expérience de l'investigateur principal ne peut lui être reproché. Il faut cependant s'assurer qu'il bénéficiera d'un contexte favorable dans sa structure hospitalière et qu'une aide scientifique existe pour mener à son terme une expérimentation longue ainsi que pour l'analyse des données et pour la rédaction.

- **Qualité rédactionnelle**

Elle est claire et préjuge favorablement de la réponse à l'une des questions posées juste avant.

- **Utilité**

Incontestable et si l'hypothèse est vérifiée (un corticoïde *per os* ramène souvent la douleur de pulpite à une intensité < 5), il s'agirait d'une amélioration de la prise en charge d'urgence susceptible d'aider un nombre considérable de patients.

- **Adéquation des objectifs et des moyens**

Il y a une incertitude concernant l'identité et les attributions du TRC et sur le statut de l'investigateur principal dans sa structure hospitalière.

- **Conclusion**

Si les questions soulevées plus haut reçoivent une réponse favorable, le projet devrait être financé compte tenu de l'originalité de la démarche et de son impact sur la santé publique.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BORDEAUX

APPEL D'OFFRES INTERNE 2013

FICHE D'EVALUATION DE L'EXPERT

INVESTIGATEUR : Dr Raphaël Devillard

TITRE DU PROJET : « Evaluation de la prise en charge de l'urgence algique de pulpite irréversible par corticoïdes oraux - Pulpisolone»

1 - GRILLE D'EVALUATION

Critères/Notation (1, la plus faible à 4, la meilleure)	1	2	3	4	TOTAL
Originalité			X		
Méthodologie		X			
Faisabilité		X			
Qualité rédactionnelle				X	
Utilité			X		
Adéquation des objectifs et des moyens		X			
TOTAL					16/24

Ethique : OUI NON

AVIS TRES FAVORABLE

AVIS FAVORABLE

AVIS RESERVE

PROJET A REJETER

2 - RAPPORT ANALYTIQUE DE L'EXPERT

- **Originalité**

Ce projet vise à évaluer l'efficacité de l'administration systémique d'un corticoïde (la prednisolone) sur la douleur de la pulpite des molaires mandibulaires.

L'auteur émet l'hypothèse que cette stratégie antalgique serait aussi efficace que le traitement de référence « l'ouverture de la chambre pulpaire » appelé « pulpotomie ». Plus spécifiquement l'auteur souhaite montrer la non-infériorité de l'administration systémique de prednisolone par rapport à la pulpotomie. L'argument principal justifiant l'étude est que la douleur engendrée par la pulpite irréversible mandibulaire est difficile à contrôler par une anesthésie locorégionale.

Le développement d'une nouvelle alternative thérapeutique constitue une piste de recherche intéressante pour améliorer la prise en charge de cette douleur.

- **Méthodologie**

Par rapport au projet 2012, le protocole comporte quelques améliorations mais il persiste des insuffisances et des imprécisions.

- **Faisabilité**

Le projet n'a pas de fondement scientifique solide. Comme indiqué dans le projet, aucun antalgique connu n'a montré une efficacité pour la prise en charge de la douleur de la pulpite irréversible mandibulaire. Le traitement de référence reste la pulpotomie, qui permet de réduire la compression des terminaisons nerveuses intrapulpaires engendrée par l'inflammation. L'auteur n'explique pas comment un corticoïde administré par voie systémique peut agir et être aussi efficace qu'une pulpotomie et plus efficace que les antalgiques actuels.

Le projet soulève quelques problèmes éthiques. Il existe actuellement un traitement capable (malgré ses inconvénients) de soulager rapidement la douleur. En revanche, il n'y a aucune preuve scientifique montrant l'efficacité des corticoïdes par voie orale pour la prise en charge de douleurs aiguës. Est-ce éthique de prendre ce risque pour valider une hypothèse sans support scientifique solide?

- **Qualité rédactionnelle**

Bonne qualité rédactionnelle

- **Utilité**

Le projet s'intéresse à un problème de santé important. Le développement d'une stratégie améliorant la prise en charge de la douleur de la pulpite irréversible mandibulaire serait très utile à la fois pour les patients mais également pour les praticiens (dentistes et non dentistes) qui sont confrontés quotidiennement à ces douleurs très sévères.

- **Adéquation des objectifs et des moyens**

- **Conclusion**

J'ai déjà expertisé ce projet en 2012. A part quelques modifications méthodologiques, on ne constate pas d'amélioration significative. Le projet souffre d'une insuffisance majeure : absence d'arguments scientifiques justifiant l'efficacité d'une administration systémique de corticoïde pour la prise en charge d'une douleur aiguë sévère. Comme indiqué dans le projet, aucun antalgique connu n'a montré une efficacité pour la prise en charge de la douleur de la pulpite irréversible mandibulaire. Le traitement de référence reste la pulpotomie, qui permet de réduire la compression des terminaisons nerveuses intrapulpaires engendrée par l'inflammation. L'auteur n'explique pas comment un corticoïde administré par voie systémique peut agir et être aussi efficace qu'une pulpotomie et plus efficace que les antalgiques actuels.

Annexe n°7 : Echelle Numérique (E.N), mode d'emploi.

Echelle Numérique (EN)

Population cible

Adulte communicant, cohérent et adapté

Type de douleur

Tout type de douleur

Consignes d'utilisation

Poser la question au patient en explicitant les deux extrémités, comme ci-dessous.

Seuil thérapeutique

Généralement : seuil à 3/10

Références

-Bureau F.

Méthodes d'évaluation des analgésiques chez l'homme.

In: Giroud JP, Mathé G, Meyniel G, éditeurs. Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. Paris: Expansion

Scientifique Française; 1988. p. 801-12.

-Jensen MP, Turner LR, Turner JA, Romano JM.

The use of multiple-item scales for pain intensity measurement in chronic pain patients.

Pain 1996; 67: 35-40.

Présentation de l'échelle

Pas de support

"Pouvez-vous coter votre douleur par une note entre 0 et 10 ?"

0 correspond à "pas de douleur"

10 correspond à "douleur maximale imaginable"

Annexe n°8 : Questionnaire téléphonique posé oralement aux praticiens.

CALLING

DR Département Ville Date

Assistante : Bonjour Mme, je suis Léonard JALLON, étudiant en dentaire, Puis-je parler au praticien ? Dans le cadre de ma thèse sur les pulpites j'aurais un petit questionnaire de 3 minutes à poser. Merci beaucoup Cela sera très rapide.

Docteur : Bonjour Dr, je suis Léonard JALLON, étudiant en dentaire en instance de thèse, et on essaye de mettre en place une nouvelle thérapeutique pour la pulpite. Êtes vous d'accord pour répondre à 5 questions ? Merci beaucoup.

- En quelle année avez vous eu votre diplôme ?

Lorsque vous recevez en urgence, un patient atteint d'une pulpite aiguë (irréversible) sur une molaire mandibulaire. Sur une échelle de 0 à 5, quel est votre degré d'appréhension ?

0 1 2 3 4 5

- Qu'est-ce que vous faites ?

- Je prends le patient en charge immédiatement
- Je lui donne un rdv au patient à un créneau de libre dans la même journée ou en fin de journée
- Je fais une prescription et je vois le patient le lendemain
- Je redirige le patient vers un service d'urgence libéral ou hospitalier
- Je ne prends pas le patient en charge

- Décrivez rapidement votre prise en charge et votre geste clinique .

- Comment anesthésiez-vous et en quelles intentions ?

Para-Apicale	
Loco-Régionale type SPIX	
Intra-Ligamentaire	
Intra-Pulpaire	
Osteocentrale type transcorticale intra-osseuse	

- Sur une échelle de 0 à 5, comment évaluez-vous en moyenne l'efficacité de votre anesthésie (phase de pulpite aigue), 5 étant extrêmement efficace, 0 étant totalement inefficace.

0 1 2 3 4 5

- Avec votre expérience, quel est votre pourcentage d'échec anesthésique dans cette situation ?

%

- Sur une échelle de 0 à 5, comment évaluez-vous le confort du soin pour le patient, 0 étant très confortable, 5 étant inconfortable.

0 1 2 3 4 5

- Combien de temps prenez-vous pour gérer cette urgence (prise en charge, radio, geste clinique, prescription, explications, prise de RDV) ?

- Quelle est votre prescription « type » ?

- Avec votre expérience, comment évaluez-vous de 0 à 5, votre prise en charge globale de cette urgence ? 0 étant très insuffisante, 5 très satisfaisante.

0 1 2 3 4 5

- Si il existait une autre solution, tout aussi efficace pour gérer cette urgence, la mettriez vous en œuvre ? *Oui très probablement * Oui pourquoi pas *Sans avis *Non pas vraiment * Non pas du tout

- Avez vous avez quelque chose à rajouter, une remarque à faire ou une information intéressante supplémentaire a me communiquer ?

- Avez-vous un confrère qui serait intéressé pour répondre à l'étude ?

Merci beaucoup d'avoir répondu à mes questions, au revoir.

Annexe n°9: Note information et consentement patient pour la participation à « PULPISOLONE ».

Cette note d'information/formulaire de consentement a été conçue et rédigée
à partir de la version 2.0 du 01/09/2011 du document type de la DIRC Sud-Ouest Outre-Mer

NOTE D'INFORMATION

Evaluation de la prise en charge de l'urgence algique de pulpite irréversible par corticoïdes oraux.

PULPISOLONE

Code promoteur : CHUBX 20xx/00

Promoteur de la recherche : **CHU de Bordeaux**

Investigateur coordonnateur/principal : **Dr.DEVILLARD Raphaël**

Madame, Monsieur,

Votre dentiste vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Bordeaux est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre dentiste.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

La pulpite irréversible est un état inflammatoire de la pulpe dentaire (nerfs et vaisseaux de la dent), très douloureux qui représente un des principaux motifs de consultation en urgence dentaire. A un stade aigu, le tableau clinique classiquement associé est une douleur spontanée, violente et irradiante provoquée par des changements de température et de position.

Dans ce cas, le traitement canalair doit être réalisé, il consiste à dévitaliser la dent puis à l'obturer.

La prise en charge habituelle en consultation urgence, consiste en une dévitalisation partielle, ce qui permet une diminution relative de la douleur. L'obturation complète de la dent est réalisée dans un deuxième temps, lorsque l'on obtient la disparition complète des signes cliniques.

Ce premier geste est une pulpotomie d'urgence.

Afin d'améliorer la prise en charge qui est **souvent douloureuse** à la mandibule, nous faisons l'hypothèse que la **prescription de médicament de type corticoïde courte** (3 jours) aurait un effet comparable à celui d'une pulpotomie pour la prise en charge en urgence de la douleur liée à une pulpite irréversible mandibulaire.

Les retombées attendues de cette recherche sont une prise en charge moins douloureuse de cette urgence.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif est de déterminer si la prescription de corticoïdes (prednisolone) dans la prise en charge de la pulpite irréversible aiguë permet de soulager la douleur de la même manière qu'une pulpotomie d'urgence.

Comment va se dérouler cette recherche ?

L'étude s'étale sur 24 mois mais la durée de participation par patient n'excède pas 4 jours.

Le nombre total de personnes attendu pour participer à la recherche est de 120 patients. Il s'agit d'une étude conduite au service d'urgence dentaire du CHU Pellegrin. Cette étude est un essai clinique contrôlé randomisé de non infériorité. C'est-à-dire que si vous acceptez de participer, la prise en charge en urgence que vous recevrez aujourd'hui sera tirée au sort : soit pulpotomie soit prescription de corticoïde.

Qui peut participer ?

- Les patients présentant les signes cliniques d'une Pulpite Irréversible Aigue sur un molaire située sur la mâchoire inférieure, sans signe clinique de nécrose ou de signe radiologique d'infection associés.
- Sans autres problèmes de santé
- Majeur (<70 ans) et responsable.
- Sans contre-indications aux corticoïdes et antalgique de type codéine.
- Acceptant de participer à l'étude, de répondre à l'appel téléphonique 24h après la consultation et de se présenter 72h après la consultation pour finaliser le soin et recueillir les données.
- Affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Ayant une assurance santé complémentaire.

Les personnes bénéficiant déjà de ce type de traitement pour d'autre problème de santé ou ayant un traitement pouvant entrer en interactions avec ces derniers, participant déjà à une étude clinique, les femmes enceintes et allaitantes ne peuvent pas participer.

Que vous demandera-t-on ?

La visite d'inclusion s'effectuera à la consultation d'urgence du service odontologie du groupe Pellegrin. Elle consistera en un rappel de vos problèmes médicaux et de vos symptômes, un examen clinique et radiologique, l'explication de la pathologie ainsi que la description de l'étude.

Un suivi de l'évaluation de l'intensité de la douleur vous sera demandé. Il faudra respecter les consignes données par l'investigateur et notamment

- La prise des médicaments selon les modalités de l'ordonnance.
- Le recueil de l'intensité de la douleur à votre domicile toutes les heures pendant 6 heures puis à 12, 24 et 48 heures selon le cahier à remplir qui vous sera remis.
- Un entretien téléphonique à 24 heures après la consultation d'urgence avec votre dentiste pour l'évaluation et le suivi de votre état.
- Une consultation au service d'odontologie du CHU pellegrin à 72h selon vos disponibilités pour réaliser le traitement canalaire de la dent causale et recueillir les données nécessaires à l'évaluation de la prise en charge.
- Un entretien téléphonique 15 jours après avec votre dentiste pour l'évaluation et le suivi de votre état pour l'évaluation et le suivi de votre état.

	T-0 Inclusion		T-1 24h		T-2 72h		T-3 15 j	
Stratégie	Référence	Etude	Référence	Etude	Référence	Etude	Référence	Etude
Consentement éclairé	✓	✓						
Examen clinique ¹	✓	✓						
Anesthésie locorégionale	✓	✓						
Pulpotomie	✓(□□□)							
Prescription de corticoïde		✓(R)						
Recueil EN par téléphone			✓	✓				
Pulpectomie								
Recueil Questionnaire Suivi postopératoire					✓	✓	✓	✓

Examen clinique : *examen de la sphère buccale, tests de sensibilité pulpaire, palpation*
Examens para-cliniques : *radiographie rétro-alvéolaire.*

Il n'y a pas d'obligations ou restrictions imposées à la personne participante à l'étude.

L'étude « Pulpisolone » ne contient pas de partie « insue »

Voici les contre-indication du traitement par prednisolone à 1mg/kg/j pendant 4 jours et les précautions d'emploi:

- Allergie à l'un des composants
- Infection contre-indiquant l'usage des corticoïdes
- Hépatite virale
- Herpès
- Varicelle
- Zona
- Psychose non contrôlée
- Phénylcétonurie
- Malabsorption du glucose et du galactose :
Diabète type I
- Intolérance au fructose
- Allergie aux sulfite

Quels sont les bénéfices attendus ?

Votre prise en charge sera assuré par un praticien hospitalier titulaire qui utilisera une instrumentation dédiée à l'étude. Vous bénéficierez d'un suivi plus rapproché. Les retombées attendues de la recherche pour la science et les patients futurs sont intéressantes car le protocole améliorerait les conditions de soins pour le patient. Cette nouvelle approche du traitement de la douleur peut s'avérer être une temporisation plus rapide, tout en permettant la réalisation différé du traitement endodontique définitif. Elle permettrait un meilleur confort pour le patient pendant le soin et diminuerait les échecs d'anesthésie. La prise en charge efficace et rapide de la pulpite irréversible aigue, désengorgerait les services d'urgences, ce qui permettrait de disposer de plus de temps pour les autres types d'urgences odontologiques notamment pédiatriques et traumatologiques.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Par rapport à la prise en charge normale de la pathologie, le protocole « PULPISOLONE » ne nécessite pas de visite supplémentaire. Seulement le suivi de l'évaluation de la douleur sur 3 jours réalisée par vous (cahier à remplir), et un entretien téléphonique avec votre dentiste à 24 heures puis à 15 jours se rajoute au traitement classique de la pulpite irréversible en consultation d'urgence.

Si l'intensité de la douleur n'était pas diminué par le traitement (prescription ou pulpotomie), le service d'urgence vous prendra en charge. De même en cas de fièvre, il faudra vous rendre immédiatement au service des urgences dentaires et arrêter le traitement par corticoïdes.

Il n'existe pas de risques prévisibles liés à la recherche, en dehors des contre-indications, précautions d'emploi et interactions propres à la corticothérapie courte.

Les effets indésirables possibles et connus du traitement par corticoïdes ne concernent principalement que les fortes doses et les traitements prolongés et sont ceux qui sont mentionnés sur la notice contenue dans la boîte du médicament :

- | | | |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hypokaliémie | <input type="checkbox"/> Irrégularité menstruelle | <input type="checkbox"/> Acné |
| <input type="checkbox"/> Alcalose métabolique | <input type="checkbox"/> Faiblesse musculaire | <input type="checkbox"/> Purpura |
| <input type="checkbox"/> Rétention hydrosodée. | <input type="checkbox"/> Atrophie musculaire | <input type="checkbox"/> Echymose |
| <input type="checkbox"/> Hypertension artérielle | <input type="checkbox"/> Ostéoporose | <input type="checkbox"/> Hypertrichose |
| <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque congestive | <input type="checkbox"/> Fracture pathologique | <input type="checkbox"/> Retard de cicatrisation |
| <input type="checkbox"/> Syndrome de Cushing. | <input type="checkbox"/> Tassement vertébral | <input type="checkbox"/> Euphorie (Fréquent) |
| <input type="checkbox"/> Insuffisance hypophysosurrénale | <input type="checkbox"/> Ostéonécrose aseptique des têtes fémorales | <input type="checkbox"/> Insomnie (Fréquent) |
| <input type="checkbox"/> Atrophie corticosurrénalienne | <input type="checkbox"/> Ulcère gastroduodénal | <input type="checkbox"/> Agitation (Fréquent) |
| <input type="checkbox"/> Intolérance au glucose | <input type="checkbox"/> Ulcère de l'intestin grêle | <input type="checkbox"/> Confusion mentale |
| <input type="checkbox"/> Diabète | <input type="checkbox"/> Perforation digestive | <input type="checkbox"/> Dépression |
| <input type="checkbox"/> Retard de croissance. | <input type="checkbox"/> Hémorragie digestive | <input type="checkbox"/> Glaucome |
| | <input type="checkbox"/> Pancréatite aigüe. | <input type="checkbox"/> Cataracte |

En cas de survenue d'un événement indésirable si dessus, contactez rapidement l'Investigateur coordonnateur/principal : Dr.DEVILLARD Raphaël au 0556794850

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

Le seul traitement existant pour la prise en charge de la pulpite irréversible dentaire aigue en consultation d'urgence consiste en une pulpotomie et la prescription d'antalgique adapté.
Si le sujet ne participe pas à la recherche, il bénéficiera de ce traitement.

Quelles sont les modalités de prise en charge médicale ?

En cas d'arrêt prématuré de la recherche ou exclusion de la recherche, le traitement symptomatique de référence sera réalisé suivant les recommandations existantes.

Quels sont vos droits ?

Votre dentiste doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Bordeaux vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche (CHU de Bordeaux) ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Bordeaux.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de celles-ci au terme du délai prévu par la loi.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de *nom du CPP* et l'autorisation de l'Agence Française Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afsaps),
- le promoteur de cette recherche, CHU de Bordeaux (12, rue Dubernat – 33404 Talence Cedex), a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de Gerling-Biomedicine (n° contrat d'assurance),
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre dentiste toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
PULPISOLONE
CODE PROMOTEUR : CHUBX 20xx/00

Promoteur de la recherche : **CHU de Bordeaux**
Investigateur coordonnateur/principal : **Dr DEVILLARD Raphaël**

Je soussigné(e) (nom, prénom) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr *DEVILLARD Raphaël* qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

Je suis informé(e) que la possibilité qu'une partie des prélèvements effectués à l'occasion de ce protocole de recherche soit conservée pour une utilisation ultérieure à des fins de recherche. J'ai également été informé(e) de mon droit à m'opposer à ce que cette conservation et cette utilisation ultérieure à des fins de recherche aient lieu.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes de *nom du CPP* et l'autorisation de l'Afssaps et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche (CHU de Bordeaux, 12 rue Dubernat 33404 Talence Cedex) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société Gerling-Biomedicinsure (*numéro de contrat*).

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche « PULPISOLONE »

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à à cette recherche, n° téléphone :

Fait à.....le

Signature du patient/sujet :

Signature du dentiste :

BIBLIOGRAPHIE

1. Claffey E, Reader A, Nusstein J, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2004 Aug;30(8):568–71.
2. Aggarwal V, Singla M, Kabi D. Comparative evaluation of effect of preoperative oral medication of ibuprofen and ketorolac on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block with lidocaine in patients with irreversible pulpitis: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *J Endod.* 2010 Mar;36(3):375–8.
3. Argueta-Figueroa L, Arzate-Sosa G, Mendieta-Zeron H. Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with symptomatic versus asymptomatic irreversible pulpitis. *Gen Dent.* 2012 Feb;60(1):e39–43.
4. Gallatin E, Reader A, Nist R, Beck M. Pain reduction in untreated irreversible pulpitis using an intraosseous injection of Depo-Medrol. *J Endod.* 2000 Nov;26(11):633–8.
5. Isett J, Reader A, Gallatin E, Beck M, Padgett D. Effect of an intraosseous injection of depo-medrol on pulpal concentrations of PGE2 and IL-8 in untreated irreversible pulpitis. *J Endod.* 2003 Apr;29(4):268–71.
6. Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG. A prospective randomized trial of different supplementary local anesthetic techniques after failure of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis in mandibular teeth. *J Endod.* 2012 Apr;38(4):421–5.
7. Peñarrocha-Oltra D, Ata-Ali J, Oltra-Moscardó M-J, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha M. Side effects and complications of intraosseous anesthesia and conventional oral anesthesia. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal* [Internet]. 2011 Dec 6 [cited 2012 Apr 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143716>
8. Collège National des Enseignants en Odontologie Conservatrice et Endodontie, 1er édition. Dictionnaire francophone des termes d'odontologie conservatrice : endodontie et odontologie restauratrice. Editions SNPMD, Paris; 2004.
9. López-Marcos JF. Aetiology, classification and pathogenesis of pulp and periapical disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004;9 Suppl:58–62; 52–57.
10. Abbott PV, Yu C. A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system. *Aust Dent J.* 2007 Mar;52(1 Suppl):S17–31.

11. Gutmann JL, Baumgartner JC, Gluskin AH, Hartwell GR, Walton RE. Identify and define all diagnostic terms for periapical/periradicular health and disease states. *J Endod.* 2009 Dec;35(12):1658–74.
12. Siqueira JF Jr. Microbial causes of endodontic flare-ups. *Int Endod J.* 2003 Jul;36(7):453–63.
13. Ciucchi B, Bouillaguet S, Holz J, Pashley D. Dentinal fluid dynamics in human teeth, in vivo. *J Endod.* 1995 Apr;21(4):191–4.
14. Ngassapa D. Correlation of clinical pain symptoms with histopathological changes of the dental pulp: a review. *East Afr Med J.* 1996 Dec;73(12):779–81.
15. Bender IB. Reversible and irreversible painful pulpitis: diagnosis and treatment. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* 2000 Apr;26(1):10–4.
16. Carrotte P. 21st century endodontics: part 3. *Int Dent J.* 2005 Aug;55(4):247–53.
17. Bender IB. Pulpal pain diagnosis--a review. *J Endod.* 2000 Mar;26(3):175–9.
18. Zunzarren R. Guide clinique d'odontologie [Internet]. Elsevier-Masson; 2011 [cited 2013 Oct 15]. Available from: http://babordplus.univ-bordeaux.fr/notice.php?q=zunzarren&spec_expand=1&start=0
19. Iijima T, Zhang J-Q. Three-dimensional wall structure and the innervation of dental pulp blood vessels. *Microsc Res Tech.* 2002 Jan 1;56(1):32–41.
20. Byers MR, Dong WK. Autoradiographic location of sensory nerve endings in dentin of monkey teeth. *Anat Rec.* 1983 Apr;205(4):441–54.
21. Närhi M, Jyväsjärvi E, Virtanen A, Huopaniemi T, Ngassapa D, Hirvonen T. Role of intradental A- and C-type nerve fibres in dental pain mechanisms. *Proc Finn Dent Soc Suom Hammaslääkäriseuran Toim.* 1992;88 Suppl 1:507–16.
22. Hasselgren G, Reit C. Emergency pulpotomy: pain relieving effect with and without the use of sedative dressings. *J Endod.* 1989 Jun;15(6):254–6.
23. Bender IB. Pulp biology conference: a discussion. *J Endod.* 1978 Feb;4(2):37–52.
24. Heyeraas KJ. Pulpal hemodynamics and interstitial fluid pressure: balance of transmicrovascular fluid transport. *J Endod.* 1989 Oct;15(10):468–72.
25. Heyeraas KJ, Berggreen E. Interstitial fluid pressure in normal and inflamed pulp. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 1999;10(3):328–36.
26. Lepinski AM, Hargreaves KM, Goodis HE, Bowles WR. Bradykinin levels in dental pulp by microdialysis. *J Endod.* 2000 Dec;26(12):744–7.

27. Nakanishi T, Matsuo T, Ebisu S. Quantitative analysis of immunoglobulins and inflammatory factors in human pulpal blood from exposed pulps. *J Endod.* 1995 Mar;21(3):131–6.
28. Okiji T, Morita I, Kobayashi C, Sunada I, Murota S. Arachidonic-acid metabolism in normal and experimentally-inflamed rat dental pulp. *Arch Oral Biol.* 1987;32(10):723–7.
29. O’Neill GP, Ford-Hutchinson AW. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *FEBS Lett.* 1993 Sep 13;330(2):156–60.
30. Yucel-Lindberg T, Nilsson S, Modéer T. Signal transduction pathways involved in the synergistic stimulation of prostaglandin production by interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in human gingival fibroblasts. *J Dent Res.* 1999 Jan;78(1):61–8.
31. Morton RS, Dongari-Bagtzoglou AI. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. *J Periodontol.* 2001 Apr;72(4):461–9.
32. Nakanishi T, Shimizu H, Hosokawa Y, Matsuo T. An immunohistological study on cyclooxygenase-2 in human dental pulp. *J Endod.* 2001 Jun;27(6):385–8.
33. Kawashima N, Nakano-Kawanishi H, Suzuki N, Takagi M, Suda H. Effect of NOS inhibitor on cytokine and COX2 expression in rat pulpitis. *J Dent Res.* 2005 Aug;84(8):762–7.
34. Di Nardo Di Maio F, Lohinai Z, D’Arcangelo C, De Fazio PE, Speranza L, De Lutiis MA, et al. Nitric oxide synthase in healthy and inflamed human dental pulp. *J Dent Res.* 2004 Apr;83(4):312–6.
35. Olgart L. Neural control of pulpal blood flow. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 1996;7(2):159–71.
36. Bowles WR, Withrow JC, Lepinski AM, Hargreaves KM. Tissue levels of immunoreactive substance P are increased in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2003 Apr;29(4):265–7.
37. Sattari M, Mozayeni MA, Matloob A, Mozayeni M, Javaheri HH. Substance P and CGRP expression in dental pulps with irreversible pulpitis. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* 2010 Aug;36(2):59–63.
38. Caviedes-Bucheli J, Lombana N, Azuero-Holguín MM, Munoz HR. Quantification of neuropeptides (calcitonin gene-related peptide, substance P, neurokinin A, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide) expressed in healthy and inflamed human dental pulp. *Int Endod J.* 2006 May;39(5):394–400.
39. Wakisaka S, Akai M. Immunohistochemical observation on neuropeptides around the blood vessel in feline dental pulp. *J Endod.* 1989 Sep;15(9):413–6.
40. Kokkas AB, Goulas A, Varsamidis K, Mirtsou V, Tziafas D. Irreversible but not reversible pulpitis is associated with up-regulation of tumour necrosis factor-alpha gene expression in human pulp. *Int Endod J.* 2007 Mar;40(3):198–203.

41. Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumatol.* 1999 Feb;15(1):26–7.
42. Silva ACO, Faria MR, Fontes A, Campos MS, Cavalcanti BN. Interleukin-1 beta and interleukin-8 in healthy and inflamed dental pulps. *J Appl Oral Sci Rev FOB.* 2009 Oct;17(5):527–32.
43. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *Int Endod J.* 2006 Dec;39(12):921–30.
44. Rapport d'évaluation technologique des traitements endodontiques. Haute Autorité de Santé; 2008 Sep.
45. Nyerere JW, Matee MI, Simon ENM. Emergency pulpotomy in relieving acute dental pain among Tanzanian patients. *BMC Oral Health.* 2006;6:1.
46. Eghbal MJ, Asgary S, Baglue RA, Parirokh M, Ghoddusi J. MTA pulpotomy of human permanent molars with irreversible pulpitis. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* 2009 Apr;35(1):4–8.
47. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation technologique des traitements endodontiques. Sept 2008. 2008 Sep;
48. Carrotte P. Endodontics: Part 3 Treatment of endodontic emergencies. *Br Dent J.* 2004 Sep 25;197(6):299–305.
49. Atbaei A, Mortazavi N. Prophylactic intraligamentary injection of piroxicam (feldene) for the management of post-endodontic pain in molar teeth with irreversible pulpitis. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc.* 2012 Apr;38(1):31–5.
50. Mellor AC, Dorman ML, Girdler NM. The use of an intra-oral injection of ketorolac in the treatment of irreversible pulpitis. *Int Endod J.* 2005 Nov;38(11):789–792; discussion 792–794.
51. Thomas MBM, Moran N, Smart K, Crean S. Paracetamol overdose as a result of dental pain requiring medical treatment - two case reports. *Br Dent J.* 2007 Jul 14;203(1):25–8.
52. Tulip DE, Palmer NOA. A retrospective investigation of the clinical management of patients attending an out of hours dental clinic in Merseyside under the new NHS dental contract. *Br Dent J.* 2008 Dec;205(12):659–64.
53. Sutherland S. Antibiotics do not reduce toothache caused by irreversible pulpitis. Are systematic antibiotics effective in providing pain relief in people who have irreversible pulpitis? *Evid Based Dent.* 2005;6(3):67.
54. Kaviani N, Khademi A, Ebtehaj I, Mohammadi Z. The effect of orally administered ketamine on requirement for anesthetics and postoperative pain in mandibular molar teeth with irreversible pulpitis. *J Oral Sci.* 2011 Dec;53(4):461–5.

55. Touré B, Kane AW, Diouf A, Faye B, Boucher Y. Preoperative pain and medications used in emergency patients with irreversible acute pulpitis or acute apical periodontitis: a prospective comparative study. *J Orofac Pain*. 2007;21(4):303–8.
56. Nusstein J, Claffey E, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic effectiveness of the supplemental intraligamentary injection, administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system, in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2005 May;31(5):354–8.
57. Martinez H, Renault P, Georges-Renault G, Pierrisnard L. Les implants: chirurgie et prothèse. Wolters Kluwer France; 2008.
58. Boronat López A, Peñarrocha Diago M. Failure of locoregional anesthesia in dental practice. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006 Dec;11(6):E510–513.
59. Claeys V, Wackens G. Bifid mandibular canal: literature review and case report. *Dento Maxillo Facial Radiol*. 2005 Jan;34(1):55–8.
60. Mizbah K, Gerlach N, Maal TJ, Bergé SJ, Meijer GJ. The clinical relevance of bifid and trifid mandibular canals. *Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;16(1):147–51.
61. Stein P, Brueckner J, Milliner M. Sensory innervation of mandibular teeth by the nerve to the mylohyoid: implications in local anesthesia. *Clin Anat N Y N*. 2007 Aug;20(6):591–5.
62. Bennett S, Townsend G. Distribution of the mylohyoid nerve: anatomical variability and clinical implications. *Aust Endod J J Aust Soc Endodontology Inc*. 2001 Dec;27(3):109–11.
63. Reeh PW, Steen KH. Tissue acidosis in nociception and pain. *Prog Brain Res*. 1996;113:143–51.
64. Issberner U, Reeh PW, Steen KH. Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia? *Neurosci Lett*. 1996 Apr 26;208(3):191–4.
65. Narahashi T, Frazier T, Yamada M. The site of action and active form of local anesthetics. I. Theory and pH experiments with tertiary compounds. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970 Jan;171(1):32–44.
66. Frazier DT, Narahashi T, Yamada M. The site of action and active form of local anesthetics. II. Experiments with quaternary compounds. *J Pharmacol Exp Ther*. 1970 Jan;171(1):45–51.
67. Lipfert P. [Tachyphylaxis to local anesthetics]. *Reg-Anaesthesie*. 1989 Jan;12(1):13–20.
68. Kottenberg-Assenmacher E, Peters J. [Mechanisms of tachyphylaxis in regional anesthesia of long duration]. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*. 1999 Dec;34(12):733–42.

69. Vandermeulen E. [Pain perception, mechanisms of action of local anesthetics and possible causes of failure]. *Rev Belge Médecine Dent.* 2000;55(1):29–40.
70. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg.* 2002 Nov;195(5):694–712.
71. Alexander RE, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Oct;90(4):406–15.
72. Klossek J-M, Desmots-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. [Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2004 Mar 13;33(5):303–9.
73. Holland GR. Steroids reduce the periapical inflammatory and neural changes after pulpectomy. *J Endod.* 1996 Sep;22(9):455–8.
74. Société francophone de médecine buccale et de chirurgie buccale. Recommandations pour la prescription des anti-inflammatoires en chirurgie buccale chez l'adulte. *Med Buccale Chir Buccale.* 2008;14(3):129–59.
75. Johansson A, Hao J, Sjölund B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1990 Jul;34(5):335–8.
76. Hargreaves KM, Costello A. Glucocorticoids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Aug;48(2):168–78.
77. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2012;12:CD006921.
78. Lorca G. Corticostéroïdes. Principes et règles d'utilisation, posologie. Paris; 1996.
79. Pardigon G HC. Médicaments de l'inflammation. *Encycl Med Chir. Odontologie/Stomatologie.* Elsevier. Paris: Elsevier; 1997.
80. Huffman GG. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. *J Oral Surg Am Dent Assoc* 1965. 1977 Mar;35(3):198–9.
81. UStün Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Nov;96(5):535–9.
82. Milles M, Desjardins PJ. Reduction of postoperative facial swelling by low-dose methylprednisolone: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 1993 Sep;51(9):987–91.

83. Kaufman E, Heling I, Rotstein I, Friedman S, Sion A, Moz C, et al. Intraligamentary injection of slow-release methylprednisolone for the prevention of pain after endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Jun;77(6):651–4.
84. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1998 Jun;94(6):557–72.
85. Iuvone T, Carnuccio R, Di Rosa M. Characterization of vasocortin-like proteins induced by dexamethasone in endothelial cells. *Eur J Pharmacol.* 1993 Oct 19;243(2):163–7.
86. Sautebin L, Carnuccio R, Ialenti A, Di Rosa M. Lipocortin and vasocortin: two species of anti-inflammatory proteins mimicking the effects of glucocorticoids. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc.* 1992 Jan;25(1):1–12.
87. Carnuccio R, Di Rosa M, Iuvone T, Marotta P, Sautebin L. Vasocortin-like proteins induced by glucocorticoids in vascular tissue. *Eur J Pharmacol.* 1989 Aug 3;166(3):535–9.
88. Eugenol | Le Forum Dentaire [Internet]. [cited 2013 Oct 7]. Available from: <http://www.eugenol.com/>
89. Abcdent > L'Information Continue en Odonto-Stomatologie sur Internet [Internet]. [cited 2013 Oct 7]. Available from: <http://www.abcdent.fr/nouvelles/>
90. Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG. A prospective randomized trial of different supplementary local anesthetic techniques after failure of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis in mandibular teeth. *J Endod.* 2012 Apr;38(4):421–5.
91. Tulip DE, Palmer NOA. A retrospective investigation of the clinical management of patients attending an out of hours dental clinic in Merseyside under the new NHS dental contract. *Br Dent J.* 2008 Dec 20;205(12):659–664; discussion 648.
92. Keenan JV, Farman AG, Fedorowicz Z, Newton JT. Antibiotic use for irreversible pulpitis. *Cochrane Database Syst Rev Online.* 2005;(2):CD004969.
93. Thomas MBM, Moran N, Smart K, Crean S. Paracetamol overdose as a result of dental pain requiring medical treatment - two case reports. *Br Dent J.* 2007 Jul 14;203(1):25–8.
94. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994 Jan 5;271(1):59–63.
95. Sheiner LB, Rubin DB. Intention-to-treat analysis and the goals of clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Jan;57(1):6–15.
96. Furberg CD. The impact of clinical trials on clinical practice. *Arzneimittelforschung.* 1989 Aug;39(8A):986–8.

97. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? *BMJ*. 1998 Jan 17;316(7126):201.
98. Toledo-Pereyra LH. Introduction à L'Etude de la Médecine Expérimentale. Surgical revolution. Part I. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res*. 2009 Jun;22(3):157–61.
99. Löwy I. Essais cliniques des thérapies nouvelles - Une approche historique. *médecine/sciences*. 2012 Aug;14(1):122.
100. Roubinet, Vincent, Grosogeat-Balayre, Brigitte. La recherche clinique en odontologie : état de lieux concernant les dispositifs médicaux [Thesis]. [Lyon]: Claude Bernard; 2006.
101. Essevaz-Roulet M, Lefèvre N. Evaluation de la qualité de la recherche clinique institutionnelle dans les structures hospitalières: CIC et DRC [Internet]. 2002. Available from: <http://books.google.fr/books?id=va1eXwAACAAJ>
102. Journal Officiel L 121 du 01.05.2001. Directive 2001/20/CE du 4 Avril 2001. Parlement européen et Conseil européen. 2001.
103. Code de la Santé Publique, Livre I, Titre 2 : Recherches biomédicales. Loi du 20 Décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
104. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé | Legifrance [Internet]. [cited 2013 Sep 24]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015&dateTexte=&categorieLien=id>
105. CNIL - Accueil - Commission nationale de l'informatique et des libertés [Internet]. [cited 2013 Sep 24]. Available from: <http://www.cnil.fr/>
106. Collet JP. [Limitations of clinical trials]. *Rev Prat*. 2000 Apr 15;50(8):833–7.
107. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. Springer; 2010.
108. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc*. 1994 Jul 13;272(2):122–4.
109. Li W, Girard P, Boissel JP, Gueyffier F. The calculation of a confidence interval on the absolute estimated benefit for an individual patient. *Comput Biomed Res Int J*. 1998 Aug;31(4):244–56.
110. Bonnes Pratiques Cliniques version n°4 corrigée 3 juillet 1995 [Internet]. [cited 2013 Sep 30]. Available from: <http://www.chu-toulouse.fr/bonnes-pratiques-cliniques-version>
111. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cited 2013 Sep 30]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>

112. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain [Internet]. [cited 2013 Sep 30]. Available from: <http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/files/decisions/decision365.pdf>
113. Legout V, Moysé D. Douleur chronique: Recommandations cliniques et méthodes d'évaluation. *Revue. Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 2006 avril;7(2, Part 1):63–7.
114. Arrêté du 25 août 2006 fixant le barème et les modalités de recouvrement de la taxe et de la taxe additionnelle prévues à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cited 2013 Oct 1]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000270444&dateTexte=&categorieLien=id>
115. LOI n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés | Legifrance [Internet]. [cited 2013 Oct 1]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000441676&dateTexte=&categorieLien=id>

Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, le Directeur de la Faculté d'Odontologie de Bordeaux,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université Bordeaux 2,

Date, Signature :

