



HAL
open science

Interactions entre la consommation de cannabis et l'anesthésie locale en odontologie

Nadège Mayorova

► **To cite this version:**

Nadège Mayorova. Interactions entre la consommation de cannabis et l'anesthésie locale en odontologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02139244

HAL Id: dumas-02139244

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02139244v1>

Submitted on 24 May 2019

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée par

Nadège Mayorova

née le 30 décembre 1991 à St Petersburg

**Interactions entre la
consommation de
cannabis et
l'anesthésie locale en
odontologie**

**Thèse soutenue à Rennes
le 28/05/2018**

devant le jury composé de :

Pr. Valérie BARTAUD-GOUNOT

PU-PH à l'Université de Rennes 1/ Présidente

Dr. Patrick LIMBOUR

MCU-PH à l'Université de Rennes 1/ Directeur de thèse

Dr. Hervé PRIGENT

MCU-PH à l'Université de Rennes 1/ Juge

Dr. COUATERMANACH Antoine

AHU à l'Université de Rennes 1/ Juge

Section 56 : Développement, croissance et prévention

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale :

Discipline Odontologie pédiatrique

SIXOU Jean-Louis	<i>Professeur des universités</i>
MARIE-COUSIN Alexia	<i>Maître de conférences des universités</i>
LARADH Imen	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>

Discipline Orthopédie dento-faciale

SOREL Olivier	<i>Professeur des universités</i>
MANO Marie-Charlotte	<i>Maître de conférences des universités</i>
DUCROZ Bertrand	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
BREZULIER Damien	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
ALLEREAU Béatrice	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>

Sous-section 56-02 Prévention, épidémiologie, économie de la santé, odontologie légale

BERTAUD-GOUNOT Valérie	<i>Professeur des universités</i>
PRIGENT Hervé	<i>Maître de conférences des universités</i>
COUATARMANACH Antoine	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>

Section 57 : Chirurgie orale ; parodontologie ; biologie orale

Sous-section 57-01 Chirurgie orale ; parodontologie ; biologie orale :

Discipline Chirurgie orale

LEJEUNE-CAIRON Sophie	<i>Maître de conférences des universités</i>
LIMBOUR Patrick	<i>Maître de conférences des universités</i>
BADER Gérard	<i>Maître de conférences des universités</i>
DULONG Arnaud	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
DERRIEN Anthony	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
FAU Victor	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>

Discipline Parodontologie

JEANNE Sylvie	<i>Professeur des universités</i>
BOLLE Caroline	<i>Maître de conférences associé des universités</i>
SOENEN Anne-Hélène	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
NOVELLO Solen	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>

Discipline Biologie orale

BONNAURE-MALLET Martine	<i>Professeur des universités</i>
MARTIN Bénédicte	<i>Professeur associé des universités</i>
MEURIC Vincent	<i>Maître de conférences des universités</i>
BOYER Emile	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
CHATHOTH Kanchana	<i>Assistant associé universitaire</i>

Section 58 : Réhabilitation orale :

Sous-section 58-01 Dentisterie restauratrice, endodontie, prothèses, fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux :

Discipline Dentisterie restauratrice, endodontie

DAUTEL Anne	<i>Maître de conférences des universités</i>
LE GOFF Anne	<i>Maître de conférences des universités</i>
TURPIN Yann-Loïg	<i>Maître de conférences des universités</i>
PERARD Matthieu	<i>Maître de conférences des universités</i>
LE CLERC Justine	<i>Maître de conférences des universités</i>
DUMONT Laure-Anne	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
BINET Sophie	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
VO VAN Thomas	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>

Discipline Prothèses

BEDOUIN Yvan	<i>Maître de conférences des universités</i>
CHAUVEL Brice	<i>Maître de conférences des universités</i>
RAVALEC Xavier	<i>Maître de conférences des universités</i>
POIRIER Charles-Edouard	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
VASLIN Marc	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
PERRIGAULT Sébastien	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
SAINT-ETIENNE Clothilde	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>
GOUBIN William	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>

Discipline Fonction-dysfonction, imagerie, biomatériaux

CATHELINEAU Guy	<i>Professeur des universités</i>
MEARY Fleur	<i>Maître de conférences des universités</i>
MELOU Caroline	<i>Assistant hospitalier universitaire</i>

Enseignants autres sections

Section 41 - Sciences biologiques

TAMANAI-SHACOORI Zohreh	<i>Maître de conférences des universités</i>
--------------------------------	--

Section 64-65 – Biochimie et biologie moléculaire, biologie cellulaire

GAUTIER-COURTEILLE Carole	<i>Maître de conférences des universités</i>
----------------------------------	--

A Madame la Professeur Valérie BERTAUD-GOUNOT,

Je vous remercie de me fait l'honneur de présider cette thèse.

Je vous prie de recevoir mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Patrick LIMBOUR,

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ma thèse.

Merci de m'avoir guidé et encadré sur ce projet ainsi que pour la qualité de votre enseignement durant mes études.

Trouvez ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Hervé PRIGENT,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Veillez trouver l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.

A Monsieur le Docteur Antoine COUATERMANACH,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Trouvez ici le témoignage de mes plus sincères remerciements.

Remerciements

À mes parents, merci d'avoir fait de moi ce que je suis, de m'avoir permis de présenter mon travail devant vous. Merci de m'avoir aidée et soutenue tout au long de ma vie, de mes études et d'être toujours là pour moi.

À ma famille, sans qui la vie ne serait pas aussi belle. Je vous aime de tout mon cœur.

À Quentin, merci de ton soutien inébranlable et l'amour que tu me portes, qui m'ont permis d'en arriver là. Je suis très heureuse de pouvoir être à tes côtés et je serai toujours profondément reconnaissante envers toi. J'espère vivre encore de nombreux projets avec toi dans les années à venir.

À Mélanie, merci d'être à mes côtés et partager cette amitié exceptionnelle. Tu auras à jamais une place particulière dans mon cœur. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi et j'espère que tu sais que tu pourras faire de même.

À Cyril, merci d'être cet ami proche et sincère. Tu m'as énormément aidé et j'apprécie de tout mon cœur ton soutien.

À Célia et Yvanine, mes chères amies et collègues, merci de m'avoir apporté la joie dans ces études, de votre soutien et amitié. Je ne saurai vous oublier et j'espère continuer de vivre ces plaisirs avec vous.

À Jean et Ronan, je suis heureuse d'avoir partagé ces années d'études avec vous et de vous compter parmi mes amis. Sans vous le monde serait un peu plus gris. Merci de ces éclats de bonheur que vous m'offrez.

À la famille Lennon, Lannon et Legris, merci beaucoup pour votre soutien, ces moments de rire et de bonheur que vous m'avez offert.

À tous mes amis qui m'ont écouté, aidé et soutenu, je serai toujours reconnaissante pour ces moments de rire et bonheur que vous avez su m'apporter.

À tous mes camarades, collègues et enseignants, un grand merci. Vous m'avez apporté énormément de choses qui m'ont aidé à m'accomplir aujourd'hui, et je ne saurai exprimer toute la gratitude que j'ai à votre égard. Je vous souhaite à tous bonheur et succès dans toutes vos entreprises dans la vie.

« Je certifie sur l'honneur ne pas avoir repris pour mon compte des propos, citations, ou illustrations déjà publiés »

Nadege MAYOROVA

Table des matières

Résumé.....	5
Introduction.....	5
Cannabis.....	6
Les endocannabinoïdes.....	7
Les récepteurs cannabinoïdes.....	7
Implications odontologiques.....	8
Rôle de l'inflammation.....	10
Implications psychologiques.....	13
Conclusion.....	14
Bibliographie.....	16

Résumé

L'augmentation mondiale de consommateurs de cannabis rend les connaissances à ce sujet indispensables pour une prise en charge optimale des patients. L'objectif de cet article est d'éclaircir les présomptions faites au sujet de la causalité entre la consommation de cannabis et l'échec de l'anesthésie locale dentaire. La littérature scientifique actuelle démontre l'importance du système endocannabinoïde. Le système endocannabinoïde a des actions périphériques et centrales sur la modulation de la nociception. Il est plus connu pour ses effets inhibiteurs des signaux nociceptifs, mais il peut également les amplifier. Les récepteurs CB1 jouent un grand rôle dans l'inflammation, or l'inflammation peut empêcher le succès de l'anesthésie dentaire. L'anesthésie dentaire peut être mise à défaut par un stress exacerbé or les récepteurs cannabinoïdes sont présents dans les aires cérébrales responsables des réponses émotionnelles. Le système endocannabinoïde pourrait donc être impliqué dans les échecs d'anesthésie locale. Cependant les actions exactes des cannabinoïdes exogènes sur le système endocannabinoïde ne sont pas encore bien connues. De cela il est possible de conclure qu'il est trop tôt pour définir l'action du THC sur l'anesthésie dentaire, mais une interaction existe du fait de la présence des récepteurs cannabinoïdes au niveau pulpaire et du système nerveux central. Des études supplémentaires seront nécessaires afin de déterminer la relation précise entre la consommation cannabique et l'anesthésie dentaire.

Introduction

Les effets délétères de la consommation cannabique sur la santé ont déjà été observés. Son mode d'administration le plus répandu étant l'inhalation de fumée, la sphère buccale est d'autant plus concernée par ses effets. Il est donc important de connaître son retentissement pour une prise en charge réussie. La question d'une éventuelle interaction entre la consommation de cannabis et l'anesthésie locale a déjà été soulevée par la profession, avec l'impossibilité d'y apporter une réponse claire, faute de littérature scientifique à ce sujet (1,2). Hors, elle demeure essentielle au vu de l'utilisation quotidienne de l'anesthésie locale dans l'exercice dentaire, du fort développement de

la consommation mondiale de cannabis et de sa légalisation dans certains pays (3–5). En France le cannabis est la substance illicite la plus consommée et le nombre de consommateurs est en hausse constante depuis 2010. En 2016, 42% des adultes (18 à 64 ans) ont expérimenté le cannabis et 11% d'entre eux sont des consommateurs réguliers. L'opinion nationale tend à banaliser son usage, donnant une fausse image de drogue « douce » (6).

Cannabis

Qu'il soit consommé sous forme d'herbe, de résine ou d'huile, inhalé ou ingéré, le cannabis est utilisée depuis longtemps pour ses effets psychotropes mais également à des fins médicales dans des pathologies diverses tels que la migraine, l'épilepsie, les douleurs articulaires. Contenant plus de 66 cannabinoïdes, son composant le plus puissant est le Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) (7,8). C'est une molécule très lipophile qui se distribue rapidement dans les tissus riches en lipides, principalement le cerveau. Cette forte lipophilie, ainsi que l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale, se traduisent par des effets psychoactifs pouvant persister de 45 à 150 minutes après arrêt de la consommation (9). La demi-vie du Δ 9-THC est d'environ huit à dix jours chez un adulte, et des phénomènes de flash-back peuvent se produire jusqu'à quinze jours après l'arrêt de la consommation. L'élimination, plus lente que pour les autres substances psychoactives, entraîne une accumulation de Δ 9-THC au niveau du cerveau notamment lorsque le cannabis est consommé régulièrement. Les syndromes liés au sevrage de la molécule peuvent perdurer pendant 28 jours après l'arrêt de la consommation. Le Δ 9-THC possède une affinité plus importante pour les récepteurs endocannabinoïdes CB1 et CB2 que les cannabinoïdes endogènes. Alors que les effets psychogènes recherchés sont largement décrits (une ivresse légère, euphorique et onirogène, associée à une somnolence et un sentiment de détente) l'action du Δ 9-THC sur le reste de l'organisme commence seulement à être étudiée. La compréhension de l'implication du système endocannabinoïde n'en est également qu'à ses prémises, mais présage déjà le rôle important de ce système dans la modulation de la transmission du signal nerveux.

Les endocannabinoïdes

L'anandamide ou N-arachidonylethanolamine (AEA) synthétisé par la diacylglycérol lipase est une forme modifiée de l'acide arachidonique. Cette molécule a une faible affinité pour les récepteurs spécifiques, mais induit des effets similaires au Δ^9 -THC : hypothermie, analgésie et diminution de l'activité locomotrice. Ces effets sont moins intenses et plus brefs car l'anandamide est métabolisé par l'enzyme FAAH (fatty acid amine hydrolase) et a une demi-vie très courte. L'anandamide reproduit globalement les effets du Δ^9 -THC mais possède des effets propres (10). Elle provoque au niveau des astrocytes (cellules ayant un rôle d'approvisionnement et de modulation de la neurotransmission) une inhibition de la perméabilité des jonctions intercellulaires et de la propagation des signaux calciques intercellulaires, ainsi que la vidange des stocks calciques intracellulaires. Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) est un dérivé de l'acide arachidonique également. Il a une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes et reproduit les effets de Δ^9 -THC et anandamide. D'autres endocannabinoïdes ont été isolés mais leurs effets et le mode de liaison aux récepteurs ne sont pas encore suffisamment connus.

Les récepteurs cannabinoïdes

Il existe deux récepteurs connus à ce jour : CB1 et CB2 (11). Ces récepteurs se situent dans la membrane cellulaire et sont couplés à la protéine G et à l'adénylate cyclase. Ils interviennent dans le système de transduction cellulaire (12). Ils diffèrent par leurs mécanismes de transduction, leur distribution et leur sensibilité aux différents agonistes et antagonistes naturels ou synthétiques.

Le récepteur CB1 s'exprime majoritairement dans le système nerveux central (SNC) et périphérique, dans les cellules nerveuses et gliales. Le récepteur CB2 quant à lui se retrouve dans l'ensemble du système immunitaire : ganglions lymphatiques, rate, thymus, lymphocytes et cellules hématopoïétiques (10). Au niveau du SNC, CB1 est présent au niveau des ganglions de base (substance noire, globus pallidus, noyau caudé et putamen) et du cervelet, qui sont responsables de la coordination motrice et des actions psychomotrices, et au niveau du cortex cérébral et de

l'hippocampe qui assurent les fonctions cognitives et la mémoire à court terme. Le système limbique et les noyaux thalamiques sont responsables du caractère déplaisant de la douleur ainsi que de la dimension affective et émotionnelle, transformant le signal nociceptif en expérience désagréable (11,13–16).

L'activation de ces récepteurs agit principalement sur trois grandes voies de signalisation intracellulaires auxquelles ils sont couplés : l'adénylate cyclase par action sur les protéines G, des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP (mitogen-activated protein)-kinases) et certains canaux ioniques VGSC (action spécifique via les récepteurs CB1) qui sont les cibles des anesthésiques locaux comme la lidocaïne (17,18).

Les effets analgésiques des endocannabinoïdes sont liés à l'expression des récepteurs CB1 au niveau des interneurons de la moelle épinière situés dans les niveaux superficiels de la corne dorsale, responsables du traitement des signaux nociceptifs. Ils sont également présents dans la substance grise périaqueducule, au niveau des cellules qui traitent les signaux nociceptifs afférents et y inhibent la production de glutamate et de GABA. La régulation de ces neurotransmetteurs réduit la perception de la douleur et les autres symptômes inflammatoires (10). Ce phénomène est lié à l'inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase via les protéines G, conduisant à une diminution de la production d'AMPc et donc à une réduction des activités cellulaires dépendantes de celle-ci (19,20).

Cependant des études ont mis en évidence l'implication des récepteurs cannabinoïdes dans des phénomènes d'amplification de signal nociceptif et des états inflammatoires au niveau du système nerveux périphérique.

Implications odontologiques

Au niveau du système nerveux central, le relais des signaux nociceptifs de la sphère buccale se fait au niveau du ganglion trigéminal situé dans le tronc cérébral. L'expression de CB1 au niveau du ganglion trigéminal de rat a été mise en évidence par T.J. Price et G. Helesic en 2003 (21) qui souhaitent étudier l'action antinociceptive et anti-hyperalgésique du système endocannabinoïde. L'ARNm de CB1 a été localisé exclusivement au niveau des fibres nerveuses A β de moyen et large diamètre des

branches maxillaires et mandibulaires du ganglion trigéminal et non sur les fibres sensibles A δ et C. L'équipe suppose donc que l'action anti-hyperalgésique et antinociceptive des endocannabinoïdes au niveau du ganglion trigéminal n'est pas une action directe sur les fibres nociceptives A δ et C, mais se ferait par une inhibition des potentiels d'action des fibres A β par le biais de mécanismes pour l'instant indéterminés.

Néanmoins les fibres A β sont capables de moduler les neurones afférents au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (22). En induisant la libération des neuropeptides médiateurs de la douleur tel le CGRP et la substance P, elles peuvent prolonger l'hyperalgésie du site lésé (23). Ces fibres sont également capables d'acquérir des particularités neurochimiques propres aux fibres nociceptives C et participer à la transmission du signal douloureux (24). Il serait intéressant d'explorer l'hypothèse selon laquelle l'activation des récepteurs CB1 sur les fibres A β provoquerait un effet hyperalgésiant et amplifierait le signal nociceptif au niveau du ganglion trigéminal.

La présence des récepteurs CB1 sur les fibres nerveuses périphériques, et plus spécifiquement sur les fibres de la pulpe dentaire humaine a été mise à jour par l'étude de K. Beneng et T. Renton de King's College London Dental Institute en 2010 (25). Alors que l'étude n'a pas démontré de différence significative d'expression de CB1 entre les pulpes de dents symptomatiques (matures) et celles des dents saines (dents de sagesse immatures), elle a permis de localiser ces récepteurs au niveau de l'ensemble des fibres nerveuses de la pulpe dentaire, à l'exception de la couche de Rashkow (plexus nerveux sous odontoblastique). Une autre étude, réalisée en 2012 par S. Mitrirattanakul de Faculty of Dentistry of Bangkok a recherché l'expression de CB1 dans la pulpe dentaire de rat, afin de la proposer comme modèle d'étude expérimentale dans la recherche de développement de traitements à la douleur dentaire impliquant le système endocannabinoïde (26). Ainsi la présence de CB1 a été révélée par immunohistochimie (anticorps du domaine C-terminal) dans l'ensemble de la pulpe dentaire du rat, y compris dans le plexus sous odontoblastique. Son expression au niveau des cornes pulpaire était particulièrement développée, les récepteurs CB1 ont été trouvés sur les fibres A δ , majoritairement présentes dans le plexus de Rashkow, et sur les fibres C qui occupent l'ensemble du

volume pulpaire. S. Mitirattanakul propose que la différence de résultats entre ces deux études soit liée aux différences dans les procédures de fixation et de cibles d'anticorps. Dans l'étude de 2010 les anticorps du domaine N-terminal de CB1 étaient utilisés, hors certaines variantes d'épissage de CB1 possèdent un domaine N-terminal tronqué, ce qui affecterait le nombre de CB1 détectés. Le degré de maturité des pulpes étudiées peut avoir également joué un rôle.

Rôle de l'inflammation

Les MAP-kinases sont des protéines de signalisation intracellulaires qui régulent l'expression des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases. Les métalloprotéinases matricielles (MMP) sont des enzymes protéolytiques capables de dégrader les composants de la matrice extracellulaire et jouent un rôle important dans plusieurs maladies inflammatoires. Dans la pulpe humaine inflammatoire le taux de MMP-8, MMP-9 et MMP-2 est plus important que dans les pulpes humaines saines, notamment lors des lésions périapicales. L'équipe de K. Miyashita, University of Kagoshima en 2012 s'est intéressée aux effets de l'anandamide sur la production de MMP-2 dans les cellules pulpaires humaines en culture (27). Ils ont montré que la pulpe dentaire humaine exprimait les récepteurs CB1, CB2 et TRPV1, CB1 et TRPV1 au niveau des fibres nerveuses et CB2 au niveau des cellules du système immunitaire. L'étude a montré que l'anandamide provoque la production de MMP-2, et cette production est bloquée par les antagonistes de CB1 et TRPV1, montrant que l'activation de ces récepteurs spécifiques par l'anandamide conduit à la production d'enzyme protéolytique impliquée dans les processus inflammatoires.

La pulpe dentaire humaine mature d'une prémolaire contient approximativement 900 axones, dont 70 à 90% sont des fibres amyéliniques C, le reste étant composé majoritairement de fibres A δ et de quelques fibres A β . La plupart des fibres se terminent dans le plexus de Rashkow dont 40% à l'intérieur des tubules odontoblastiques. La conduction du potentiel d'action le long de ces fibres est assurée, entre autre, par les canaux sodium voltage dépendants (Voltage-Gated Sodium Channels ou VGSC), présents sur l'ensemble des fibres nerveuses (28). Ces canaux sont les cibles des

anesthésiques locaux comme la lidocaïne. Ils sont caractérisés par leurs sous unités α et β et leur liaison pour la tétrodotoxine (TTX). Le courant électrique généré par l'ouverture de ces canaux peut être bloqué ou non par la tétrodotoxine, caractérisant les canaux sensibles: TTX-S et les canaux résistants: TTX-R. Il a été montré que la lidocaïne est quatre fois moins efficace sur les canaux TTX-R que sur les autres canaux sodiques (22). La présence des canaux TTX-R NaV1.8 sur les fibres nociceptives de la pulpe dentaire humaine a été prouvée par T.Renton en 2005, au niveau du plexus sous odontoblastique, où ils pourraient jouer un rôle dans la transduction du signal de la jonction pulpo-odontoblastique (29). L'expression de ces canaux a été augmentée dans les fibres nerveuses des pulpes symptomatiques (diagnostic de pulpite causée par lésion carieuse) en comparaison aux pulpes saines. L'expression des autres canaux TTX-R (NaV1.7 et NaV1.9) a également été augmentée en cas d'inflammation pulpaire, par l'action des molécules inflammatoires (30). Les canaux VGSC sont synthétisés au niveau du corps cellulaire et ensuite transportés au niveau des terminaisons nerveuses où ils intègrent la membrane cellulaire, processus qui s'étend sur plusieurs jours. L'action des anesthésiques locaux sur ces canaux en serait moindre, au vu de l'élimination rapide de l'anesthésique, encore plus rapide dans un tissu inflammatoire. Les canaux VGSC joueraient donc un grand rôle dans les échecs d'anesthésie des dents aux pulpes inflammatoires.

Les prostaglandines ont la capacité de sensibiliser l'ensemble des nocicepteurs à tous types de stimuli (mécanique, thermique, chimique) par action directe sur les fibres nerveuses de type ligand-récepteur. La PGE2 sensibilise les canaux TTX-R qui sont essentiels pour la génération d'un potentiel d'action des fibres nociceptives, notamment les canaux TTX-R NaV1.8 qui sont impliqués dans l'initiation de l'hyperalgésie, en abaissant leur seuil d'activation et en augmentant l'ampleur du courant généré, ainsi que les vitesses d'activation et inactivation du canal. Les autres molécules inflammatoires, telles que l'adénosine, sérotonine, AMPc et bradykinine, semblent avoir le même modèle d'action. La modulation d'expression des canaux TTX-R par les molécules d'inflammation a une fonction essentielle dans l'initiation et le développement de la sensibilisation des nocicepteurs (22). Le NGF qui est également libéré au cours d'une inflammation, provoque une amplification

d'expression de NaV1.8 dans les neurones de petits ganglions spinaux et augmente la densité de courant électrique TTX-R des neurones sensitifs. Le NGF induit ainsi une hyperalgésie localisée de longue durée. Ce facteur est également responsable du bourgeonnement neuronal : multiplication des fibres sensibles dans la pulpe dentaire inflammatoire.

La libération des médiateurs de l'inflammation, telles les MMP, déclenchée par les récepteurs CB1, diminue le potentiel seuil des fibres nociceptives, rendant la création d'un potentiel d'action plus aisé. De surcroît les nocicepteurs libèrent dans l'espace extracellulaire des neuropeptides algogènes tels que la substance P, le CGRP (calcitonin gene-related peptide) la NKA (neurokinine A) et l'ET-3 (endothéline-3) (31). Ces neuropeptides induisent la libération d'histamine par les mastocytes présents, qui à leur tour provoquent la libération de substance P et CGRP. L'inflammation neurogène entretient ainsi l'inflammation locale, en abaissant le potentiel seuil des fibres nerveuses environnantes, en augmentant la vasodilatation et la perméabilité des vaisseaux, permettant l'arrivée des cellules de défense. Ce phénomène appelé également « reflexe d'axone » est responsable de l'apparition de l'hyperalgésie au niveau de la zone inflammatoire (32).

La conduction du potentiel d'action le long de la fibre nerveuse est assurée par de nombreux canaux ionotropes, dont les TRPV1. L'activation des récepteurs CB1 facilite l'action des canaux TRPV1, et augmente ainsi l'excitabilité des nocicepteurs. A des doses suffisantes, la lidocaïne permet l'inhibition du potentiel d'action créé par les VGSC et des canaux potassiques. L'étude de S.C. Bosshard University oh Zürich de 2012 s'est intéressée à l'hyperalgésie créée par l'injection de doses x100 inférieures aux doses suffisantes de lidocaïne chez les souris. L'hyperalgésie a été prouvée reproductible et significative grâce à la mesure de niveaux d'oxygène sanguin (BOLD signal) dans le SNC mesurés par IRM fonctionnel (33). Les faibles doses de lidocaïne agissent directement sur les canaux TRPV1, les activant et les sensibilisant. Mais il apparaît que ce soit l'irritation due à l'injection ainsi que le changement de pH tissulaire causé par la solution de remplissage NaCl (pH 6.3) associés à l'action de la lidocaïne qui causent l'hyperalgésie. En effet, à pH 6.3 l'action des protons n'est pas

suffisante pour activer les canaux TRPV1, mais abaisse leur potentiel seuil, les rendant plus sensibles aux stimuli (ex : température). Leur travail s'est ensuite porté sur le rôle de CB1 dans l'hyperalgésie causée par des faibles doses de lidocaïne. En effet l'activation de CB1 peut stimuler ou inhiber les canaux TRPV1, en fonction de la cascade de signalisation de l'AMPc. L'expérience reportée sur des souris CB1 knockout ainsi que les souris WT prétraités par Rimonabant (agoniste inverse de CB1) n'a pas montré l'effet hyperalgésique de l'injection de doses faibles de lidocaïne, démontrant ainsi l'implication du système endocannabinoïde dans la sensibilisation des nocicepteurs.

Cliniquement les doses faibles de lidocaïne existent lors des injections insuffisantes ou pendant l'élimination physiologique de l'anesthésique. La sensibilisation induite par l'anesthésique pourrait contribuer à l'hyperalgésie post-opératoire. Il serait donc intéressant de reconduire cette expérience dans des conditions de tissu inflammatoire. Dans la pratique odontologique, lors de nécrose ou d'abcès, le pH tissulaire peut atteindre 4 ou 5, et la vasodilatation ainsi que le flux sanguin y sont augmentés. On peut donc se demander si l'acidose tissulaire ainsi que l'élimination rapide de l'anesthésique lors de l'inflammation tissulaire donnent lieu à une hyperalgésie dans la pulpe humaine, et si dans ces conditions le rôle des récepteurs CB1 reste le même.

Implications psychologiques

En prenant compte les différences d'action sur le système nerveux des cannabinoïdes endogènes et exogènes, il est cependant indispensable d'intégrer la notion psychologique (34,35). En effet, la présence des récepteurs CB1 et CB2 au niveau des centres nerveux responsables d'intégration et de la modulation des états affectifs, sensoriels, mnésiques et comportementaux, permet une grande influence des molécules cannabinoïdes endogènes et exogènes sur l'état psychique du patient. Dans la pratique odontologique, l'état psychosocial représente d'ores et déjà une difficulté dans la réalisation des actes courants dans la population générale (36,37). L'impact négatif de l'appréhension et de l'anxiété (voire phobie) sur le suivi et la prise en charge des soins dentaires n'est plus à démontrer (38). Le syndrome amotivationnel qui survient chez les consommateurs réguliers de cannabis, entraîne la mise en place d'habitudes d'hygiène très amoindries voire inexistantes (7). Mis

en parallèle avec la xérostomie et une consommation importante de produits sucrés, les consommateurs réguliers souffrent régulièrement d'états dentaires et parodontaux pathologiques. L'action du cannabis sur le circuit de récompense, impliquant la dopamine, influence les niveaux d'anxiété, surtout dans le cadre de consommation régulière et prolongée. L'appréhension des soins dentaires en est d'autant plus grande. La sensibilisation à la douleur liée à l'acte par l'appréhension et l'anxiété en est d'autant plus facilitée. Quant à la douleur générée par la dent pathologique, les actions exactes du système endocannabinoïde lors de la consommation de Δ^9 -THC sur l'inflammation et la nociception sont encore à démontrer. Cependant une sensibilisation par la consommation de cannabis ne peut être exclue au vu des dernières découvertes sur le système endocannabinoïde, présent au niveau de l'organe dentaire.

Conclusion

L'anesthésie dentaire est un acte courant qui demande la maîtrise des notions anatomiques, physiologiques, physico-chimiques, pharmacologiques et psychologiques en plus d'un geste clinique précis. Les échecs d'anesthésie peuvent avoir de nombreuses causes (39,40). L'augmentation mondiale de la consommation de cannabis a eu pour répercussion d'attirer l'attention de la communauté scientifique sur ses différents effets ainsi que sur les systèmes d'action qui leur sont impliqués. Le système endocannabinoïde joue un rôle dans la nociception ainsi que dans la composante émotionnelle (douleur) qui en résulte. Néanmoins, les données actuelles de la science ne permettent pas à ce jour de déterminer une corrélation entre une consommation de cannabis et les échecs d'anesthésie locale dentaire. La découverte de l'interaction directe des faibles taux de lidocaïne avec les récepteurs CB1 chez la souris est une découverte importante. Cependant elle ne peut être extrapolée sans études préalables aux individus humains et plus spécifiquement aux usagers de cannabis. Il faut donc garder à l'esprit les différents modèles utilisés dans les études citées afin d'éviter d'en tirer des conclusions trop hâtives. Plusieurs séries d'études seront nécessaires pour confirmer ou infirmer cette assertion. L'implication des récepteurs CB1 dans l'inflammation et

l'hyperalgésie est également essentielle, néanmoins l'action des cannabinoïdes exogènes comme le Δ^9 -THC sur ces mécanismes d'action cellulaires n'a pas été étudiée. Les résultats obtenus suite aux travaux de recherche cités représentent une grande avancée dans la caractérisation du rôle du système endocannabinoïde dans le contrôle et l'intégration des signaux nociceptifs. Les implications biochimiques de la consommation de cannabinoïdes exogènes (Δ^9 -THC) sur les voies nociceptives devront être développées dans des études futures afin de clarifier les conséquences d'une telle consommation. Une meilleure compréhension du système endocannabinoïde permettra potentiellement la mise au point de substances analgésiques alternatives aux anesthésiques et d'améliorer la prise en charge et le traitement de la douleur.

Bibliographie

1. Chandon M, Péronnet D. Du cannabis aux cannabinoïdes: quelles implications pour l'anesthésiste? *Prat En Anesth Réanimation*. 2006;10(6):433–438.
2. Youssef MMI, Abdelnaim HE. Failed spinal anesthesia in addicts: Is it an incidence or coincidence? *Egypt J Anaesth*. juill 2014;30(3):247-53.
3. Le nombre d'adultes dépendants aux drogues augmente pour la première fois en six ans, actuellement à 29 millions, selon le Rapport Mondial sur les Drogues 2016 [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: http://www.unodc.org/unodc/fr/frontpage/2016/June/number-of-drug-dependent-adults-up-for-first-time-in-six-years--now-at-29-million_-unodc-world-drug-report-2016.html
4. World Drug Report 2017 [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/wdr2017/>
5. Drogues, chiffres clés - 7ème édition - 2017 - OFDT [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/7eme-edition-2017/>
6. Perceptions et opinions des Français sur les drogues - Tendances 88 - octobre 2013 - OFDT [Internet]. [cité 8 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/perceptions-opinions-francais-sur-drogues-tendances-88-octobre-2013/>
7. Joshi S, Ashley M. Cannabis: A joint problem for patients and the dental profession. *Br Dent J*. 10 juin 2016;220(11):597-601.
8. Cho CM, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. *Aust Dent J*. juin 2005;50(2):70-4.
9. Goullé J-P, Saussereau E, Lacroix C. [Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics]. *Ann Pharm Fr*. août 2008;66(4):232-44.
10. Reynaud M, Benyamina A. *Addiction au cannabis*. Paris: Médecine-sciences Flammarion; 2009.
11. Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). *Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé?*. Paris: INSERM; 2001.

12. Glass M, Northup JK. Agonist selective regulation of G proteins by cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol.* 1999;56(6):1362–1369.
13. Wenger T, Moldrich G, Furst S. Neuromorphological background of cannabis addiction. *Brain Res Bull.* juill 2003;61(2):125-8.
14. Hampson RE, Heyser CJ, Deadwyler SA. Hippocampal cell firing correlates of delayed-match-to-sample performance in the rat. *Behav Neurosci.* oct 1993;107(5):715-39.
15. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *MS Médecine Sci.* 2004;20(1):45-53.
16. Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol.* avr 2001;63(5):569-611.
17. Bayewitch M, Rhee MH, Avidor-Reiss T, Breuer A, Mechoulam R, Vogel Z. (-)-Delta9-tetrahydrocannabinol antagonizes the peripheral cannabinoid receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase. *J Biol Chem.* 26 avr 1996;271(17):9902-5.
18. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* juill 1999;58(4):315-48.
19. Howlett AC, Fleming RM. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol.* nov 1984;26(3):532-8.
20. Howlett AC, Qualy JM, Khachatrian LL. Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs. *Mol Pharmacol.* mars 1986;29(3):307-13.
21. Price T., Helesic G, Parghi D, Hargreaves K., Flores C. The neuronal distribution of cannabinoid receptor type 1 in the trigeminal ganglion of the rat. *Neuroscience.* août 2003;120(1):155-62.
22. Boucher Y. Cibles biologiques des anesthésiques locaux. *Réal Clin.* 2006;17(2):109-24.
23. Huang JH, Thalhammer JG, Raymond SA, Strichartz GR. Susceptibility to lidocaine of impulses in different somatosensory afferent fibers of rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther.* août 1997;282(2):802-11.
24. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature.* 28 nov 1996;384(6607):360-4.

25. Beneng K, Renton T, Yilmaz Z, Yiangou Y, Anand P. Cannabinoid receptor CB1-immunoreactive nerve fibres in painful and non-painful human tooth pulp. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* nov 2010;17(11):1476-9.
26. Mitirattanakul S, Poomsawat S, Fuangtharnthip P. Cannabinoid receptor 1 (CB1R) expression in rat dental pulp. *Oral Sci Int.* mai 2012;9(1):17-20.
27. Miyashita K, Oyama T, Sakuta T, Tokuda M, Torii M. Anandamide Induces Matrix Metalloproteinase-2 Production through Cannabinoid-1 Receptor and Transient Receptor Potential Vanilloid-1 in Human Dental Pulp Cells in Culture. *J Endod.* juin 2012;38(6):786-90.
28. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-Gated Sodium Channels and Hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 10 févr 2004;44(1):371-97.
29. Renton T, Yiangou Y, Plumpton C, Tate S, Bountra C, Anand P. Sodium channel Nav1.8 immunoreactivity in painful human dental pulp. *BMC Oral Health [Internet].* déc 2005 [cité 7 févr 2018];5(1). Disponible sur: <http://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6831-5-5>
30. Beneng K, Renton T, Yilmaz Z, Yiangou Y, Anand P. Sodium channel Na v 1.7 immunoreactivity in painful human dental pulp and burning mouth syndrome. *BMC Neurosci.* 2010;11(1):71.
31. Caviedesbucheli J, Munoz H, Azueroholguin M, Ulate E. Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. *J Endod.* juill 2008;34(7):773-88.
32. Boucher Y, Godefroy J. Neurophysiologie de la douleur. *Inf Dent.* 2000;82(33):2560-6.
33. Bosshard SC, Grandjean J, Schroeter A, Baltes C, Zeilhofer HU, Rudin M. Hyperalgesia by low doses of the local anesthetic lidocaine involves cannabinoid signaling: an fMRI study in mice. *Pain.* juill 2012;153(7):1450-8.
34. Hill MN, McLaughlin RJ, Bingham B, Shrestha L, Lee TTY, Gray JM, et al. Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proc Natl Acad Sci.* 18 mai 2010;107(20):9406-11.
35. Berrendero F, Maldonado R. Involvement of the opioid system in the anxiolytic-like effects induced by Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl).* août 2002;163(1):111-7.
36. Appukuttan DP. Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia: literature review. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2016;8:35-50.

37. Gazal G, Tola AW, Fareed WM, Alnazzawi AA, Zafar MS. A randomized control trial comparing the visual and verbal communication methods for reducing fear and anxiety during tooth extraction. *Saudi Dent J.* avr 2016;28(2):80-5.
38. Locker D, Poulton R, Thomson WM. Psychological disorders and dental anxiety in a young adult population. *Community Dent Oral Epidemiol.* déc 2001;29(6):456-63.
39. Boronat López A, Peñarrocha Diago M. Fracasos de la anestesia loco-regional en Odontología: Revisión bibliográfica. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Internet.* 2006;11(6):510–513.
40. Allegretti CE, Sampaio RM, Horliana ACRT, Armonia PL, Rocha RG, Tortamano IP. Anesthetic Efficacy in Irreversible Pulpitis: A Randomized Clinical Trial. *Braz Dent J.* août 2016;27(4):381-6.

Serment d'Hippocrate modifié et actualisé pour les Médecins dentistes

Au moment d'être admis à exercer une profession médicale, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de préserver, de promouvoir ou de rétablir la santé dans toutes ses dimensions, physique et mentale, personnelle et sociale.

Pour cela, je travaillerai en partenariat respectueux avec mes confrères et avec toutes les autres professions qui partagent les mêmes objectifs.

J'aiderai les autorités sanitaires dans leurs efforts pour préserver et améliorer la santé de la population.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, d'ethnie, de classe sociale ou de revenus viennent s'interposer entre mes patients et moi.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

J'aurai comme objectif de prodiguer à mes patients les soins reconnus comme les plus efficaces par les sciences médicales du moment.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ces missions.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences et je considérerai comme un devoir absolu de perfectionner sans cesse celles-ci.

Je respecterai toutes les personnes, et leur autonomie.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je tiendrai compte de leurs choix et de leurs préférences pour leur procurer la qualité de vie la meilleure. Je ne ferai rien pour forcer leur conscience.

Je garderai à mes maîtres le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

MAYOROVA Nadege.- Interactions entre la consommation de cannabis et l'anesthésie locale en odontologie

(nombre de feuillets paginés) 18 f., 30 cm.-

Thèse : Odontologie ; Rennes 1; 28/05/2018 ; N° 42.20.18. .

L'objectif de cet article est d'éclaircir les présomptions faites au sujet de la causalité entre la consommation de cannabis et l'échec de l'anesthésie locale dentaire. La littérature scientifique actuelle démontre l'importance du système endocannabinoïde. Le système endocannabinoïde a des actions périphériques et centrales sur la modulation de la nociception. Cependant les actions exactes des cannabinoïdes exogènes sur le système endocannabinoïde ne sont pas encore bien connues. De cela il est possible de conclure qu'il est trop tôt pour définir l'action du THC sur l'anesthésie dentaire, mais une interaction existe du fait de la présence des récepteurs cannabinoïdes au niveau pulpaire et du système nerveux central. Des études supplémentaires seront nécessaires afin de déterminer la relation précise entre la consommation cannabique et l'anesthésie dentaire.

The purpose of this article is to clarify the presumptions made about the causality between cannabis use and failure of dental anesthetic. Current scientific literature shows the importance of the endocannabinoid system. The endocannabinoid system has peripheral and central actions on the modulation of nociception. However, the exact actions of exogenous cannabinoids on the endocannabinoid system are not yet well known. From this it is possible to conclude that it is too early to define the action of THC on dental anesthesia, but an interaction exists because of the presence of cannabinoid receptors in the pulp and central nervous system. Further studies will be needed to determine the precise relationship between cannabis consumption and dental anesthesia.

Rubrique de classement : ANESTHESIOLOGIE

Mots-clés : Cannabis
Anesthésie
Odontologie
CB1 ; CB2
Nociception

Mots-clés anglais MeSH : Cannabis
Anesthetics
Dentistry
Dental anesthetic
Nociception

Président : Madame GOUNOT-BERTAUD Valérie

JURY : Assesseurs : M LIMBOUR Patrick [directeur de thèse]
M PRIGENT Hervé
M COUATERMANACH Antoine