



**HAL**  
open science

# Évaluation de la qualité de vie après un soin de courte durée : intérêts du Mesylate de Phentolamine

Thomas Barbier

► **To cite this version:**

Thomas Barbier. Évaluation de la qualité de vie après un soin de courte durée : intérêts du Mesylate de Phentolamine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-03213887

**HAL Id: dumas-03213887**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213887>

Submitted on 30 Apr 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

**UNIVERSITE PARIS DIDEROT - PARIS 7**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

5, Rue Garancière 75006 PARIS

Année 2018

Thèse N°:

N° attribué par la bibliothèque :

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR**

**en Chirurgie Dentaire**

présentée et soutenue publiquement le

par **BARBIER Thomas**

**EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE APRES UN SOIN DE  
COURTE DURÉE : INTERETS DU MESYLATE DE PHENTOLAMINE**

Directeur de thèse : Dr Vanessa BAAROUN

Codirecteur : Dr Rafael TOLEDO

**J U R Y**

M. le Professeur Vianney DESCROIX	Président
M. le Docteur Philippe GATEAU	Assesseur
M. le Docteur Jean-François NGUYEN	Assesseur
Mme la Docteur Hélène RANGÉ	Assesseur
Mme la Docteur Justine SCAVINER	Assesseur
Mme la Docteur Bouchra SOJOD	Assesseur
M. le Docteur Eliott ZAGHROUN	Assesseur
Mme le Docteur Vanessa BAAROUN	Membre Invité
M. le Docteur Rafael TOLEDO	Membre invité

**UNIVERSITE PARIS DIDEROT – PARIS 7**

Présidente de l'Université :

Mme la Professeure Christine CLERICI

Doyenne de l'U.F.R. d'Odontologie :

Mme la Professeure Ariane BERDAL

Directrice Générale des Services :

Madame Pascale SAINT-CYR

---

## **J U R Y**

M. le Professeur Vianney DESCROIX

Président

M. le Docteur Philippe GATEAU

Assesseur

M. le Docteur Jean-François NGUYEN

Assesseur

Mme la Docteure Hélène RANGÉ

Assesseur

Mme le Docteure Justine SCAVINER

Assesseur

Mme le Docteure Bouchra SOJOD

Assesseur

M. le Docteur Eliott ZAGHROUN

Assesseur

Mme la Docteure Vanessa BAAROUN

Membre Invité

M. le Docteur Rafael TOLEDO

Membre invité

**M. le Professeur Vianney DESCROIX**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur en Pharmacie  
Diplôme de Doctorat  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.*

**M. le Docteur Philippe GATEAU**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Diplôme de Doctorat  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**M. le Docteur Jean-François NGUYEN**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**Mme la Docteure Hélène RANGÉ**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Pour l'honneur de vous voir siéger au sein de ce jury, je vous prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**Mme la Docteure Justine SCAVINER**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant Hospitalo-Universitaire

*Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**Mme le Docteure Bouchra SOJOD**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant Hospitalo-Universitaire

*Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.*

**M. le Docteur Eliott ZAGHROUN**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant Hospitalo-Universitaire

*Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury de cette thèse. Pour votre disponibilité et votre dévouement, soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.*

**Mme le Docteure Vanessa BAAROUN**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférences des Universités -  
Praticien Hospitalier

*Vous avez accepté de diriger ce travail et je vous en suis profondément reconnaissant. Je vous remercie infiniment pour votre efficacité et votre sérieux tout au long du suivi de mon travail, pour vos conseils et votre dévouement. Soyez assuré de mon entière gratitude et de mon plus profond respect.*

**M. le Docteur Rafael TOLEDO**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Praticien Hospitalier

*Vous m'avez orienté, encadré et aidé tout au long de ce travail et je vous en suis on ne peut plus reconnaissant.*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.*

## Table des Matières

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1</b>	<b>Les anesthésiques locaux</b> .....	<b>6</b>
1.1.1	Historique .....	6
1.1.2	Propriétés.....	11
1.1.3	Contre-indications et effets indésirables .....	23
1.1.4	Les vasoconstricteurs .....	24
<b>1.2</b>	<b>Le mésylate de phentolamine (OraVerse®)</b> .....	<b>29</b>
1.2.1	Historique .....	29
1.2.2	Propriétés et données pharmaceutiques.....	30
1.2.3	Pharmacologie du MP .....	38
1.2.4	Toxicité.....	39
1.2.5	Efficacité et innocuité.....	39
1.2.6	Intérêts du MP en odontologie .....	45
<b>2</b>	<b>PATIENTS ET METHODE</b> .....	<b>47</b>
<b>2.1</b>	<b>Patients</b> .....	<b>47</b>
2.1.1	Critères d'inclusion dans l'étude .....	47
2.1.2	Critères d'exclusion de l'étude.....	47
<b>2.2</b>	<b>Méthode et protocole</b> .....	<b>48</b>
2.2.1	Lieu.....	48
2.2.2	Outils/Matériel .....	48
<b>3</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>59</b>
4.1	Biais .....	59
4.2	Discussion des résultats .....	61
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>64</b>

## LISTE DES ANNEXES

**Annexe 1 : Questionnaire de qualité de vie**

**Annexe 2 : Fiche patient/recueil de donnée**

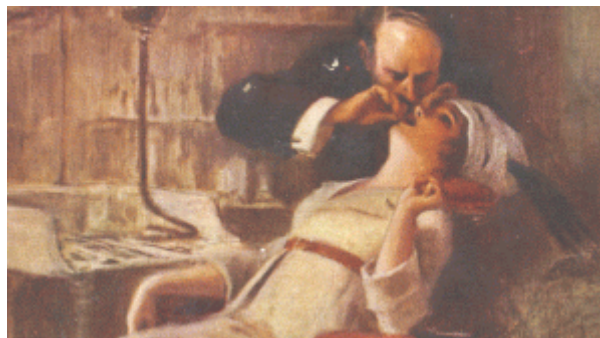
**Annexe 3 : Note d'information**

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Les anesthésiques locaux

### 1.1.1 Historique

Les douleurs dentaires, notamment celles qui apparaissent au cours du soin ou qui sont consécutives à celui-ci, ont été un frein au développement de la dentisterie jusqu'à l'arrivée des anesthésiques locaux (AL), à la fin du 19<sup>e</sup> siècle.



*Illustration 1 : histoire de la dentisterie (Tomic 2016).*

#### 1.1.1.1 La cocaïne

Le premier AL décrit dans l'histoire de la médecine est la cocaïne. Issue de la plante de coca, ce sont les Incas qui en découvrirent les effets. Mâcher des feuilles de coca mélangées avec du citron leurs procuraient joie de vivre, dissipation de la fatigue et de la faim (Budenz 2003).



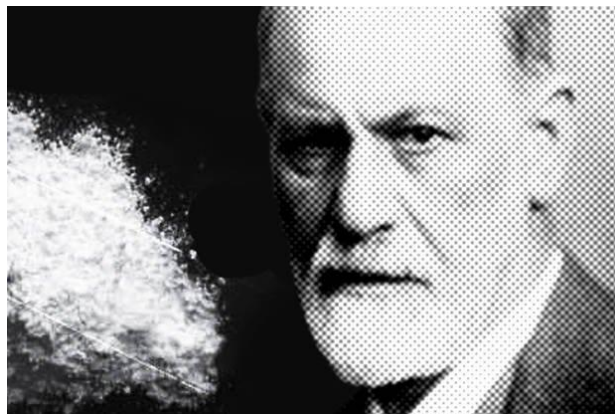
*Photo 1 : indien du Pérou mâchant des feuilles de coca (Police-Scientifique.com 2014).*



*Photo 2 : feuille de coca sur la plante et récolté par les paysans (Chanvre info 2015).*

Des siècles plus tard, Gaedcke, en 1855, parvient à isoler un alcaloïde des feuilles de coca qu'il nomma « erythroxyline ». Mais c'est Albert Niemann qui, en 1859, améliore le procédé d'extraction et obtient un alcaloïde (ester) dans sa forme la plus pure qu'il baptise cocaïne, rappelant, à cette occasion, son origine (Jastak et al. 1995). Il constate qu'elle engendre un engourdissement des tissus mous, plus particulièrement de la langue, mais il ne se focalise pas sur ses effets anesthésiants et se concentre sur ses propriétés stimulante et fortifiante.

S. Freud a joué un rôle très important dans le développement des anesthésiques locaux. En effet, alors qu'il n'était encore que neurologue, c'est après avoir expérimenté la possibilité de sevrer des patients dépendants à la morphine qu'il se rend compte de ses effets anesthésiants. C'est alors sur ses conseils, qu'en 1884, l'ophtalmologiste K. Koller utilise pour la première fois un anesthésique local, la cocaïne, pour une intervention chirurgicale sur un patient atteint d'un glaucome (Budenz 2003).



*Photo 3 : Sigmund Freud. 1856-1939 (Salon 2011).*



La même année, un chirurgien américain nommé W. Halsted, pionnier de l'asepsie et de l'anesthésie en chirurgie, réalise une anesthésie locale par infiltration infra-orbitaire et « un bloc » du nerf alvéolaire inférieur pour des soins dentaires, en utilisant de la cocaïne (Boucher 2006).

Par la suite, grâce à des recherches approfondies sur la conduction nerveuse, W. Halstead développe de nombreuses techniques d'anesthésies locorégionales qui restent aujourd'hui des fondamentaux dans la pratique dentaire (Ring 2007).

La fin du 19<sup>e</sup> siècle marque les débuts de l'anesthésie locale et locorégionale.

La communauté médicale se rend rapidement compte de la toxicité cardiovasculaire, et donc de la dangerosité de l'utilisation de la cocaïne.

La cocaïne ayant un effet anesthésiant de courte durée, une concentration très importante est nécessaire pour réaliser les soins (entre 10 et 30 %), ce qui entraîne des effets toxiques systémiques très importants. On dénombre 13 décès durant les 7 premières années et des centaines de cas d'intoxication relatifs à l'utilisation de cocaïne à très forte concentration lors d'anesthésies locales. Le corps médical se rend aussi rapidement compte de ses effets addictifs (Calatayud et González 2003).

#### 1.1.1.2 Apparition de nouvelles molécules

Du fait des nombreux effets indésirables de la cocaïne sur le corps humain, il devient impératif de synthétiser une molécule moins toxique, et c'est en 1904 qu'A. Einhorn, un chimiste allemand, synthétise pour la première fois un dérivé para-amino-benzoïque. C'est un anesthésique synthétique à base amino-ester commercialisé sous le nom de novocaïne®, puis rebaptisé procaine aux Etats-Unis. Elle devient le gold standard des AL.



Photo 4 : Plaquette de Novocaïne (procaïne) produite en Allemagne (The wood library museum 2018b).

La procaïne se révèle beaucoup moins toxique que la cocaïne. Cependant, de par sa propriété vasodilatatrice, elle entraîne une chute de la pression sanguine et ne reste pas circonscrite dans la zone d'injection. Elle se diffuse rapidement dans les tissus avoisinants et augmente donc son risque d'absorption systémique, et par conséquent sa toxicité pour le patient.

Il en résulte un effet anesthésiant faible et de courte durée, du fait de la diminution de sa concentration sur le site d'injection. C'est pourquoi il est décidé d'y ajouter un vasoconstricteur afin de potentialiser ses effets et d'annihiler ses effets dilatateurs. Ce vasoconstricteur est l'adrénaline (découverte en 1903).

En dentisterie, la procaïne est d'abord présentée sous la forme de tablettes que les dentistes dissolvent eux-mêmes en les chauffant dans de l'eau distillée. Le Dr R.B. Waite y adjoint des sels minéraux afin de rendre la solution isotonique.

Bien que les effets vasodilatateurs de la procaïne soient jugulés par l'adrénaline, les propriétés anesthésiantes restent trop faibles et nécessitent de fortes doses d'adrénaline. D'autre part, on s'aperçoit du potentiel allergène de la molécule.

Rapidement, des nouvelles substances analogues sont synthétisées jusque dans les années 1940 dans le but d'améliorer l'anesthésie locale et le ressenti du patient. Parmi elles, la tétracaïne, la propoxycaine, la chloroprocaine.

Mais force est de constater qu'avec ces anesthésiques de type ester, les réactions allergiques sont trop fréquentes. Cela relance la recherche d'un anesthésique plus fiable.

C'est en 1943 que le Dr N. Löfgren et le Dr B. Lundquist synthétisent pour la première fois un dérivé xylidine nommé lidocaïne. Elle est commercialisée en 1948 sous le nom de

xylocaïne®. Elle présente une composition différente de la novocaïne, c'est une molécule à fonction amide (la novocaïne est une molécule à fonction ester) (Budenz 2003).



*Photo 5 : Xylocaïne (Lidocaïne) (The wood library museum 2018a).*

Elle répond à tous les critères : une anesthésie rapide (quelques minutes), profonde et d'une durée suffisante pour la réalisation de soins complexes en chirurgie dentaire. Autre avantage de ces nouveaux anesthésiques locaux à fonction amide, ils présentent un potentiel allergène bien moins important que les anesthésiques locaux à fonction ester tels que la procaine (Budenz 2003).

La lidocaïne devient très vite l'AL de référence en dentisterie.

C'est à partir des années 1950 que les AL à fonction amide commencent à être développés. De nombreuses molécules apparaissent sur le marché tel que la mépivacaïne (entre 1957 et 1960). Elle présente une puissance et une toxicité identique à la lidocaïne mais a un effet vasodilatateur moins important. Il n'est pas nécessaire de lui adjoindre un vasoconstricteur et elle peut donc être utilisée au cours de soins de courte durée chez des patients présentant des intolérances ou allergies aux vasoconstricteurs.

C'est quasiment au même moment qu'apparaît la bipuvacaïne, une molécule plus puissante, mais aussi plus toxique, utilisée pour les anesthésies de longue durée.

Au début des années 1960 apparaît la prilocaïne (Citanest®). Elle présente un effet vasodilatateur moins important que la lidocaïne, elle est aussi moins puissante et moins toxique. Elle ne sera utilisée que lorsque l'on recherche une anesthésie de courte durée. Un de ses avantages est qu'elle ne nécessite qu'une faible concentration en vasoconstricteurs.

En 1971 apparaît l'etidocaïne, un anesthésique de longue durée qui n'est plus commercialisé aujourd'hui.

Enfin, en 1975 apparaît l'articaïne. Elle est d'abord commercialisée en Allemagne à partir de 1976 et dans le reste des pays européens, mais elle n'apparaît sur le marché américain qu'en 2000 et au Royaume-Uni en 2001 (Budenz 2003). L'articaïne est l'anesthésique le plus utilisé en France pour des anesthésies locale ou locorégionale en odontologie, elle représente en France 89 % du marché, les formules adrénalinées représentent quant à elle 40 % des ventes d'articaïne. (Dr Franck schopin, SEPTODONT)

Ces molécules, qu'elles soient à fonction amide ou ester, affectent l'ensemble des modalités sensorielles et ne sont pas sélectives de la douleur. Même si nos connaissances sur les voies nociceptives se sont fortement améliorées, il n'existe aujourd'hui aucune molécule ciblant spécifiquement les voies douloureuses (Boucher 2006).

### 1.1.2 Propriétés

Définition : l'anesthésie locale se définit comme une perte de sensation dans une zone précise du corps humain n'entraînant aucune modification de conscience du patient. Elle est induite par la dépression de l'excitation des terminaisons nerveuses ou par une inhibition de la conduction du potentiel d'action le long du nerf (Malamed 2013).

Dans la pratique de notre exercice en odontologie, nous utiliserons uniquement les anesthésiques locaux permettant d'obtenir une anesthésie transitoire et totalement réversible (Malamed 2013).

Voici les propriétés que nous allons rechercher chez un anesthésique local (Malamed 2013) :

- 1- il ne devra pas causer d'irritation du tissu sur lequel il est appliqué ou injecté ;
- 2- il ne devra en aucun cas entraîner une altération permanente de la structure du nerf ;
- 3- sa toxicité systémique devra être la plus basse possible ;
- 4- il devra être efficace, qu'il soit injecté dans un tissu ou appliqué localement sur la muqueuse ;
- 5- le moment d'apparition des effets de l'anesthésie (onset) devra être aussi court que possible ;
- 6- sa durée d'action devra être assez longue pour permettre la réalisation des soins mais ne devra pas durer plus que nécessaire.

La majorité des AL seront non irritant (1-) et n'auront aucun effet permanent sur le tissu (2-). Mais bien évidemment, en pratique clinique, ils ne rempliront pas l'ensemble de ces critères. Par exemple, la procaine est relativement inefficace lorsqu'elle est appliquée sur la muqueuse. Pour qu'elle soit efficace en tant qu'anesthésique topique, la procaine devra être appliquée à une concentration que l'on sait être localement irritante pour les tissus, ce qui va grandement accroître le risque de toxicité systémique.

La notion de toxicité systémique d'un AL est d'une importance capitale car l'ensemble des anesthésiques locaux injectables (qui nous intéressent dans cette étude) peuvent être absorbés du site d'injection jusqu'au système neuronal et cardiovasculaire (Dillane et Finucane 2010).

#### 1.1.2.1 Neurophysiologie de la douleur

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la douleur est définie par une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes.

D'un point de vue physiologique, la douleur est un système d'alarme (Baart et Brand 2009).

Le ressenti d'une douleur est un processus complexe qui peut être segmenté en quatre étapes distinctes :

- 1- la transduction : on peut la décrire comme la transformation d'un processus chimique généré par un phénomène inflammatoire au niveau du tissu lésé en un signal électrique. Ce sont les nocicepteurs qui vont être les principaux acteurs de ce mécanisme ;
- 2- la conduction : propagation du potentiel d'action via le système nerveux périphérique, plus particulièrement les fibres nerveuses sensitives A $\delta$  et C, et les canaux sodiques ;
- 3- l'intégration du signal, plus particulièrement au niveau du complexe sensitif du trijumeau dans le cadre de douleur d'origine dentaire ;
- 4- l'analyse par le cerveau.

Dans le cadre de notre étude, ce qui nous intéresse est le premier point qui concerne la transduction du signal. Ce phénomène se déroule sur les terminaisons nerveuses des neurones sensitifs (fibres A $\delta$  et C), et c'est là que vont agir les anesthésiques locaux.

Le message sensoriel douloureux (nociceptif) va être déclenché par une stimulation mécanique, chimique ou thermique des terminaisons des fibres nerveuses réparties dans l'ensemble du corps humains.

#### 1.1.2.1.1 Les nocicepteurs

Les différents stimuli nociceptifs sont enregistrés par les extrémités des terminaisons libres des fibres de type A $\delta$  et C. On les nomme nocicepteurs. Elles sont nommées ainsi car elles vont préférentiellement réagir à des stimuli nocifs.

Ce sont essentiellement des capteurs chimiques qui peuvent être activés par des substances algogènes libérées au sein d'un tissu lorsque celui-ci est agressé.

Les stimulations nociceptives vont être ensuite transformées en énergie chimio-électrique au niveau de ces récepteurs, et l'information est transmise jusqu'au cerveau par l'intermédiaire des neurones sensitifs primaires (Mélin et Dallel 2013).

### 1.1.2.1.2 Les fibres nerveuses

Différentes fibres nerveuses participent à la somesthésie. Ces neurones sensitifs primaires constituent la base de la sensation douloureuse. Ces fibres sensitives peuvent être classées en fonction de leur vitesse de conduction du signal nerveux, de leur origine périphérique (musculaire, cutanée, etc.), ainsi que de leur « modalité sensorielle et leur phénotype neurochimique » (expression de peptide) (Mélin et Dallel 2013).

Ces fibres nerveuses ne répondent pas aux mêmes stimuli, n'expriment pas les mêmes récepteurs à leurs extrémités, et on aura une sensation de douleur différente si c'est l'une ou l'autre qui est stimulée.

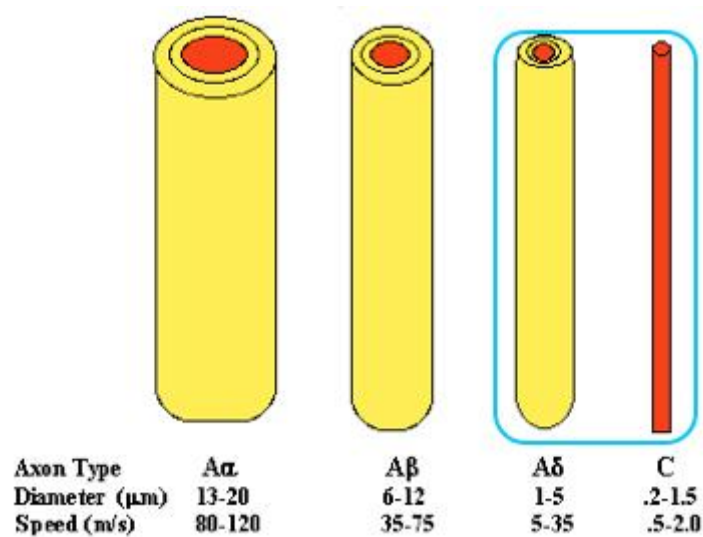


Figure 1 : fibres nerveuses sensitives. Diamètre et vitesse de propagation (Local anesthetics in pain medicine 2010).

Les fibres Aδ : ce sont des fibres nerveuses peu myélinisées avec une transmission rapide du stimulus le long du nerf. Elles sont sensibles aux stimulations mécaniques et aux stimulations thermiques élevées mais à moindre degré. Lors de la stimulation de ces fibres, on ressentira une douleur aiguë, bien localisée et transitoire.

Les fibres C : ce sont des fibres amyélinique, la transmission du signal se fait beaucoup plus lentement. La stimulation de ces fibres entraîne une douleur sourde, mal localisée et retardée (Boucher 2006).

Les fibres A $\beta$  : ce sont des fibres myélinisées de plus gros diamètre, ayant une vitesse de conduction plus rapide que les deux précédentes. Elles assurent la sensation de tact.

Les neurones sensitifs sont des cellules polarisées présentant une membrane plasmique qui isole l'intérieur de la cellule du milieu extérieur. Cette membrane n'est pas complètement étanche, elle présente un certains nombres de canaux.

Il existe des mécanismes actifs qui permettent le passage de molécule et d'ions de part et d'autre de la membrane. Des canaux présentant une structure tridimensionnelle traversant la membrane jouent un rôle important dans le phénomène d'excitation cellulaire, notamment les canaux sodiques, calciques, et potassiques, qui sont à la base des propriétés d'excitabilité des neurones. Ces sont eux qui vont permettre l'émission et la propagation du potentiel d'action lors d'une lésion tissulaire. Un canal en particulier va nous intéresser, le canal sodique ; c'est sur ce dernier que vont agir les anesthésiques locaux.

#### 1.1.2.1.3 Les canaux sodiques

Les canaux sodiques sont voltages dépendants, leur structure a été identifiée en 1980.

Deux sortes nous intéressent en particulier. Ils se différencient par leur cinétique d'activation et d'inactivation. On distingue les canaux sodiques sensibles à la tétrodotoxine (TTXs), et les canaux sodiques résistants à la tétrodotoxine (TTXr). Les TTXs ont la particularité de s'ouvrir très brusquement lorsque la membrane est suffisamment dépolarisée suite à une lésion tissulaire, ce qui a pour conséquence de déclencher un potentiel d'action. Ils ont une cinétique d'inactivation très rapide. Les TTXr, au contraire, ont un seuil d'activation élevé et une cinétique inactivation lente. L'ouverture de ces canaux entraîne un léger potentiel d'action mais de plus longue durée (Boucher 2006).

Les anesthésiques locaux bloquent essentiellement les canaux sodiques de type TTX (Mélin et Dallel 2013).



## 1.1.2.2 Pharmacologie des anesthésiques locaux

### 1.1.2.2.1 Classification

Les anesthésiques locaux ont des caractéristiques communes dans leur structure moléculaire et dans leur mode d'action.

On peut diviser la structure moléculaire d'un anesthésique local en 3 parties (figure 2) :

- une extrémité aromatique : groupement lipophile de l'anesthésique local qui va déterminer sa solubilité lipidique, sa capacité à se diffuser dans les tissus et à se fixer ;
- une extrémité amine : groupement hydrophile qui contient une amine tertiaire ou secondaire, cette partie va déterminer le degré de solubilité de l'anesthésique local dans l'eau lorsqu'elle sera sous sa forme ionisée ;
- une chaîne intermédiaire : située entre les deux extrémités, elle peut être composée d'un groupement ester ou d'un groupement amine. C'est une chaîne relativement courte composée de 4 à 5 atomes de carbone. C'est la nature chimique de cette chaîne qui définira le mode de dégradation de l'anesthésique local (Baart et Brand 2009).

Le groupe des amino-esters (procaïne) est caractérisé par une liaison ester (-COOCH-).

Le groupe des amino-amides (lidocaïne) est caractérisé par la présence d'une fonction amide (-NHCOCH-) (Descroix 2006).

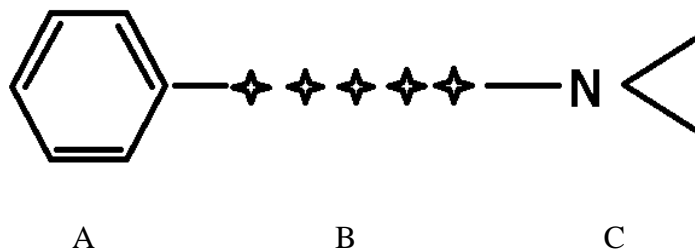


Figure 2 : structure chimique générale des anesthésiques locaux (schéma de Löfgren).

Comprend un cycle Aromatique (A), une chaîne intermédiaire aux fonctions ester ou amide (B), un groupe amine hydrophile.

Les anesthésiques locaux peuvent donc être classés selon leur structure moléculaire en deux groupes :

- 1- les amino-esters ;
- 2- les amino-amides.

L'activité clinique des anesthésiques locaux va dépendre de 5 facteurs :

- 1- la liposolubilité ;
- 2- le degré d'ionisation (pKa) ;
- 3- le pourcentage de liaison aux protéines ;
- 4- la vasoactivité de la molécule.

#### 1.1.2.2.2 Métabolisme et propriétés physico-chimiques

##### ❖ Métabolisme

Les deux grands groupes d'anesthésiques locaux que sont les esters et les amides vont différer dans la manière dont ils vont être métabolisés, c'est-à-dire dans la façon dont l'organisme va transformer biologiquement (biotransformation) la forme active de la molécule en un métabolite inactif.

C'est un mécanisme de régulation très important car c'est lui qui va déterminer le potentiel de toxicité d'une molécule, celui-ci étant directement lié au taux d'absorption dans la circulation sanguine en regard du site d'injection ainsi qu'au taux d'élimination de la molécule dans la circulation sanguine par les processus d'absorption tissulaire et de biotransformation moléculaire (Malamed 2013).

**Les amino-esters :** Ils sont hydrolysés dans le plasma par des enzymes, majoritairement par les pseudocholinestérases plasmatiques.

Cette hydrolyse va donner naissance à un analogue de l'acide para-aminobenzoïc (PABA) ainsi qu'à un second produit, un aminoalcool. Le PABA sera majoritairement excrété dans les urines sans subir d'autre transformation, tandis que l'aminoolcool subira une nouvelle biotransformation dans le foie.

Une faible partie des amino-esters seront excrétés inaltérés par les reins, environ 2 % (Baart et Brand 2009).

Le taux d'hydrolyse peut fortement varier en fonction des esters. L'ester ayant le taux d'hydrolyse le plus haut, aura un potentiel de toxicité faible, et inversement. Par exemple, la chloroprocaine, qui possède le taux d'hydrolyse le plus rapide (4.7  $\mu\text{mol/ml/heure}$ ), sera la moins toxique. Tandis que la tetracaine, avec un taux d'hydrolyse 16 fois plus lent, aura un potentiel de toxicité très élevé (Malamed 2013).

**Les amino-amides :** les anesthésiques locaux de type amide sont métabolisés au niveau du foie par les cytochromes P450 (ensemble d'enzyme).

Soixante-dix à 90 % de l'AL est métabolisé par le foie tandis que 10 à 30 % est excrété inaltéré par les reins (Baart et Brand 2009).

#### ❖ Propriétés physico-chimiques des Anesthésiques locaux

Quatre propriétés physico-chimiques nous intéressent particulièrement pour comprendre le mécanisme d'actions des anesthésiques locaux :

- la liposolubilité ;
- la constante de dissociation (pKa) ;
- le degré de liaison aux protéines ;
- la vasoactivité.

Ces quatre propriétés physico-chimiques vont conditionner en grande partie les propriétés pharmacologiques des anesthésiques locaux. En effet, une variation de celles-ci, peut entraîner une modification de la latence, de la durée d'action, de la puissance ou la toxicité de l'anesthésique local.

Tout d'abord il est important de comprendre que de par leur structure chimique, les anesthésiques locaux sous leur forme primaire sont des bases faibles (B). Elles sont très peu solubles dans l'eau et se dégradent au contact de l'air. Ils n'ont aucun intérêt clinique sous cette forme, car la solubilité dans l'eau est une caractéristique primordiale afin que l'anesthésique local puisse atteindre son site d'action au sein du tissu (Malamed 2013). C'est pourquoi au sein des cartouches, les anesthésiques locaux sont systématiquement associés à un acide, pour la majeure partie ce sera l'acide chlorhydrique HCl. L'association de cette base faible et de HCl

donnera un anesthésique local sous forme de sel qui sera soluble dans l'eau et bien plus stable que sa forme originelle (Descroix 2006).

En solution, l'anesthésique local existe simultanément sous une forme basique non chargée RN et sous la forme d'une molécule chargée RN<sup>+</sup> (Malamed 2013).

#### ❖ La liposolubilité

Cette propriété d'une molécule est évaluée par le coefficient de partage entre l'huile et l'eau. Cela représente la proportion de molécules répartie dans la phase huileuse par rapport à la phase aqueuse. Si ce coefficient de partage est élevé, on aura une molécule avec une forte liposolubilité. Or plus celle-ci est liposoluble, plus il lui sera facile de traverser les membranes biologiques, telle que la gaine de myéline et la membrane cellulaire de l'axone (Descroix 2006).

La capacité d'un anesthésique local à se diffuser nous donne une idée de sa puissance intrinsèque et de sa toxicité. Plus un anesthésique local est liposoluble, plus sa durée d'action est longue, plus il est puissant. Une notion qu'il nous faut nous rappeler est que la puissance d'un anesthésique local et sa toxicité systémique sont proportionnelles.

#### ❖ Constante de dissociation (pKa)

Le pKa d'un anesthésique local correspond au pH auquel 50 % de la molécule d'anesthésique local sera sous forme ionisée et 50 % sous forme non ionisée (Malamed 2013).

Les variations d'équilibre entre les formes cationiques et basiques sont donc dépendantes du pKa de la molécule ainsi que du pH du site d'injection (Baart et Brand 2009).

Lorsqu'un anesthésique local est injecté dans un milieu acide, avec une concentration élevée d'ions H<sup>+</sup>, c'est la forme cationique de l'anesthésique local qui prédomine, à l'inverse en milieu basique, c'est la forme non chargée qui est favorisée.

L'équation de Henderson-Hasselbach nous permet de déterminer le rapport relatif des concentrations de forme cationique et basique de la molécule.

$$\text{Log } \frac{\text{Cb}}{\text{Ca}} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Cb : concentration forme basique

Ca : concentration forme acide

Cette notion de pKa est donc très importante car uniquement la forme basique non chargée appelée RN va pouvoir passer la membrane neuronale et se diffuser au sein de la cellule. Car contrairement à sa forme cationique RN<sup>+</sup>, la base RN est lipophile et par conséquent liposoluble.

L'équilibre de ces deux formes (RN et RN<sup>+</sup>) joue donc un rôle essentiel dans l'activité et l'efficacité d'un anesthésique local (Baart et Brand 2009).

La forme RN peut passer les membranes biologiques, c'est cette forme qui contribue à l'effet pharmacologique de l'AL. Bien que, après diffusion au sein de la cellule nerveuse, ce soit sa forme ionisée qui en restant le plus longtemps fixée à la membrane est la forme la plus active de la molécule (Descroix 2006).

Le pKa détermine donc la latence d'action : l'anesthésique local qui a le pKa le plus proche du pH du site d'injection aura l'effet anesthésiant le plus rapide, car il présentera le plus haut taux de concentration de sa forme non chargée nécessaire à la diffusion et à sa pénétration dans la cellule nerveuse.

Lors d'une infection ou d'une inflammation du tissulaire, il y a un phénomène d'acidification du milieu qui entraîne une diminution du pH intra-tissulaire. En conséquence, c'est la forme cationique de l'AL qui prédominera, qui n'est pas capable de passer la membrane. L'effet anesthésiant de la molécule sera donc plus difficile et plus long à obtenir sur un tissu infecté ou inflammatoire.

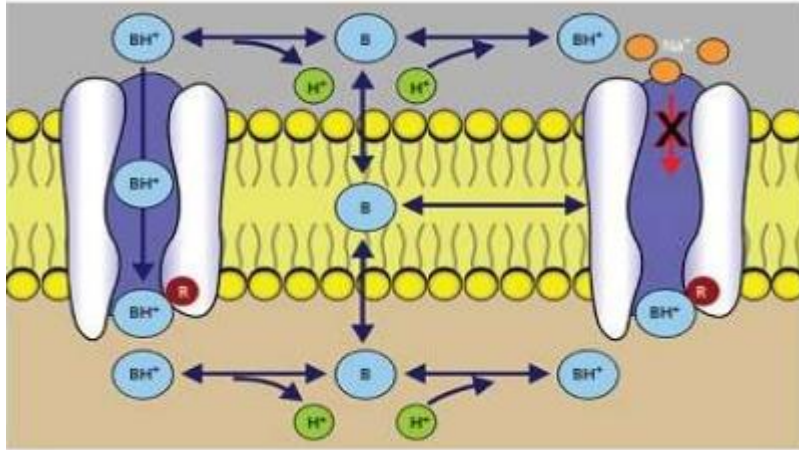


Figure 3 : canaux sodiques. B représente l'Al à l'état de base neutre, BH<sup>+</sup> sous sa forme ionisée. R représente le récepteur situé dans la partie intracellulaire du canal sur lequel pourra se fixer BH<sup>+</sup>, la fixation de BH<sup>+</sup> sur R entraîne une fermeture du canal, bloquant ainsi la transmission du message nerveux (Ganga Prasad 2017).

#### ❖ Liaison protéique

Les anesthésiques locaux ont la capacité de se lier aux protéines plasmatiques et tissulaires. Le degré de liaison protéique de la molécule va avoir un impact important sur sa durée d'action. On sait qu'une fois que la forme non chargée RN de l'anesthésique local a pu traverser la membrane neuronale, un nouvel équilibre apparaît entre RN et RN<sup>+</sup> au sein de la cellule, et c'est la forme cationique qui va agir sur les canaux sodiques et bloquer l'influx nerveux. C'est donc la liaison protéique entre la forme cationique RN<sup>+</sup> de l'anesthésique local et la partie intracellulaire des canaux sodiques qui nous intéresse. On s'est aperçu que les molécules présentant un taux important de liaison protéique telles que la bupivacaïne l'etidocaïne et la ropivacaïne, présentent une durée d'action plus importante que les autres.

## ❖ Vasoactivité

L'ensemble des AL va avoir une activité pharmacologique sur les vaisseaux à proximité du site d'injection. La majeure partie entraîne une dilatation du lit vasculaire par relaxation des muscles lisses endothéliaux.

Pour être plus précis, les AL vont avoir deux activités vasomotrices. Si on prend l'exemple de la lidocaïne, elle a un effet vasoconstricteur à faible dose (0.5 %) et un effet vasodilatateur à dose plus élevée (2 % ou plus) (Boucher 2006).

L'effet vasculaire va varier en fonction de l'AL utilisé, la procaïne à un effet important sur le lit vasculaire tandis que la prilocaïne a une faible activité vasomotrice.

Cette activité vasomotrice entraînant la plupart du temps une vasodilatation locale avec pour conséquences (Descroix 2014):

- une augmentation du taux d'absorption de l'AL et donc une diminution de la profondeur et de la durée d'action de l'anesthésie (l'AL se diffusant rapidement, il ne reste pas concentré au niveau du site d'injection) ;
- une augmentation des taux plasmatiques et donc de la toxicité systémique ;
- une augmentation du saignement au niveau local.

*Tableau 1 : Durée de l'anesthésie en fonction de la molécule (Malamed 2013).*

AL	Pourcentage d'anesthésique	Vasoconstricteur	Durée de l'anesthésie (minutes)	
			Pulpaire	Tissu mou
Lidocaïne	2 %		5-10	60-120
Lidocaïne	2 %	Epinéphrine 1/100000	60	180-300
Mépi vacaïne	3 %		20 à 40	120-180
Mépi vacaïne	2 %	Epinéphrine 1/200000	60	120-300
Articaïne	4 %	Epinéphrine 1/100000	60-75	180-360
Articaïne	4 %	Epinéphrine 1/200000	45-60	120-300

Tableau 2 : Propriétés physico-chimique et pharmacologique des différents AL indiqués en odontologie (Malamed 2013).

Agent	Propriétés Physico chimique			Propriétés pharmaco		
	Poids moléculaire	pKa (36°C)	ONSET	Liposolubilité	Liaison protéinique	Durée d'action
<b>Ester</b>						
Procaïne	236	9.1	lent	1.0	5	Courte
Chloroprocaïne	271	8.7	Rapide	/	/	Courte
Tetracaïne	264	8.4	Lent	80	85	Longue
<b>Amide</b>						
Mepivacaïne	246	7.9	Rapide	1.0	75	Modérée
Prilocaïne	220	7.7	Rapide	1.5	55	Modérée
Lidocaïne	234	7.7	Rapide	4.0	65	Modérée
Ropivacaïne	274	8.1	Modérée	2.8	94	Longue
Bupivacaïne	288	8.1	Modérée	NA	95	Longue
Etidocaïne	276	7.9	Rapide	140	94	Longue
Articaïne	320	7.8	Rapide	17	95	Modérée

### 1.1.3 Contre-indications et effets indésirables

#### 1.1.3.1 Contre-indications (CI)

Pour les contre-indications, on retrouve aussi toutes CI relatives à l'utilisation des vasoconstricteurs (cf chapitre 1.1.3.4)

- Hypersensibilité allergique :
  - allergies croisées si amino-esters ;
  - pas d'allergie croisées si amino-amides.
- Porphyrie hépatique :
  - pour les patients souffrant de porphyrie hépatique, le Centre Français des porphyries (CFP) recommande l'utilisation d'articaïne adrénalinée. C'est le seul AL recommandé par la CFP, pour tout autre AL il faut consulter le CFP (Centre de Référence Maladies Rares Porphyries 2018).



### 1.1.3.2 Effets indésirables

L'utilisation des AL est très contrôlée et relativement sécurisé au vu du nombre important d'injection réalisé chaque jour dans notre pratique. Il existe malgré tous des effets indésirables pouvant survenir après réalisation d'une anesthésie locale. On peut classer ces effets indésirables en différentes catégories telles que les réactions allergiques, psychogéniques, neurotoxiques... que nous allons décrire dans le tableau 4.

Tableau 3 : Effets indésirables des AL (Arreto 2008).

Réactions	Symptômes
Psychogéniques	Syncope, hyperventilation, nausées, vomissement, altération de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, simulation d'une réaction allergique.
Neurotoxiques	En premier, il y aura apparition de signes neurologiques qui ont pour manifestations initiales une sédation, une sensation de tête vide, une élocution perturbée, une altération de l'humeur, une diplopie, des perturbations sensorielles, une désorientation, une fasciculation musculaire.
Allergiques	Aminoesters, le métabisulfite en présence d'adrénaline, le méthylparaben abandonné dans les cartouches à usage dentaire
Hématologiques	Une méthémoglobinémie est associée avec la prilocaïne, l'articaïne et la benzocaïne.
Neurologiques	Des paraesthésies que l'on retrouve plus souvent avec l'articaïne et la prilocaïne.

### 1.1.4 Les vasoconstricteurs

Dans le cadre de notre pratique odontologie, on cherche à obtenir une anesthésie profonde et avec une durée d'action en général d'au moins 1 heure (soins de type endodontique, chirurgical ou parodontal) avec un AL qui reste bien concentré au niveau du site d'injection. On cherche à avoir un AL ayant une durée d'action compatible avec la durée du soin.

En observant le tableau 1 on s'aperçoit que lorsqu'on utilise un AL sans vasoconstricteur la durée de l'anesthésie pulpaire est très inférieure à 1 heure. Par exemple, avec la lidocaïne, on obtient une anesthésie pulpaire qui dure entre 5 et 10 mn.

Avec un AL sans vasoconstricteur il nous faut donc injecter une quantité importante d'anesthésique pour obtenir une anesthésie profonde et d'une durée suffisante pour réaliser un soin. Or, plus on injecte du produit, plus le risque de toxicité systémique est important. C'est pourquoi l'adjonction d'un vasoconstricteur est généralement nécessaire.

#### 1.1.4.1 Définition

A l'heure actuelle, les vasoconstricteurs utilisés en odontologie sont des catécholamines (molécules exogènes ou endogènes identiques aux neuromédiateurs du système sympathique).

On peut les décrire comme des médicaments sympathomimétiques ou adrénergiques.

Différentes molécules existent sur le marché :

- l'épinéphrine (adrénaline) ;
- la norépinéphrine (noradrénaline) ;
- la dopamine ;
- la lévonordéphrine ;
- la phényléphrine.

Les catécholamines vont agir en se liant aux récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, ce qui entraîne une vasoconstriction. Certains vasoconstricteurs tels que l'adrénaline vont aussi se fixer sur des récepteurs de type  $\beta$ 2-adrénergiques.

On a donc 2 effets :

- un effet alpha → une vasoconstriction intense primaire ;
- un effet bêta → vasodilatation secondaire.

#### 1.1.4.2 Avantages

L'utilisation de vasoconstricteur permet une diminution de la perfusion du site d'injection, une diminution de l'absorption de l'AL, une diminution de la toxicité en limitant l'action systémique, une diminution du saignement per opératoire, une augmentation des concentrations locales d'AL et une augmentation du temps de contact de l'AL avec la fibre nerveuse.

La durée d'action d'un AL étant proportionnelle au temps de contact avec la fibre nerveuse, l'adjonction d'un vasoconstricteur nous permet d'avoir une anesthésie profonde et de longue durée, pour une quantité moindre d'AL que lorsqu'il est utilisé sans.

#### 1.1.4.3 En pratique

L'adrénaline reste le vasoconstricteur de choix en odontologie.

La noradrénaline ne se fixe que sur les récepteurs  $\alpha$ , on peut penser qu'elle est plus spécifique à l'activité vasoconstrictrice recherchée. Mais il s'avère qu'elle a une affinité moindre pour ces récepteurs  $\alpha$  et donc une quantité plus importante est nécessaire pour obtenir l'effet désiré.

L'action vasoconstrictrice de l'adrénaline est 4 fois inférieure à celle de la noradrénaline. De plus, elle présente un risque cardiotoxique plus important. Elle est aussi bradycardisante.

Il n'est donc pas recommandé d'utiliser la noradrénaline comme vasoconstricteur (Société française de chirurgie orale 2003).

En ce qui concerne son dosage, la Société française de chirurgie orale (SFCO) recommande un dosage de 1/200 000 d'adrénaline, qu'elle soit associée à 4 % d'articaine ou 2 % de lidocaïne.

On trouve des solutions plus fortement dosées, 1/100 000, 1/80 000 et même jusqu'à 1/25 000.

Dans notre pratique nous sommes amenés à utiliser du 1/200 000 et du 1/100 000. Bien que le 1/100 000 soit contre indiqués lors d'anesthésie intraseptales, palatines, ou intraligamentaires car elles présentent un risque de nécrose tissulaire trop important (Société française de chirurgie orale 2003).

#### 1.1.4.4 Contre-indications

En préambule il faut savoir qu'on ne peut être allergique au vasoconstricteur lui-même mais aux conservateurs présents pour stabiliser la molécule.

L'utilisation d'adrénaline est contre indiquée lorsque le patient présente :

- un phéochromocytome ;
- une prise de cocaïne < 24h ;
- une radiothérapie > 40 Gy sur le site d'injection ;
- une arythmie non contrôlée : il doit être évité de réaliser des injections intra osseuses d'AL adrénaliné (Société française de chirurgie orale 2003).

### 1.1.4.5 Composition d'une cartouche d'anesthésique local

Au sein d'une cartouche d'AL nous allons retrouver : la molécule d'AL, le vasoconstricteur, une solution de remplissage (solvant), un agent isotonisant (correcteur de pH), et un agent antioxydant.

Tableau 4 : Composition d'une cartouche d'AL avec vasoconstricteur (Arreto 2008).

Constituant	Composé chimiquess	Propriétés	Effets indésirables
Molécule d'AL	<i>Aminoesters</i> : procaïne <i>Aminoamides</i> : lidocaïne, mépivacaïne, prilocaine, articaïne	Anesthésiques local	Neurotoxicité locale et générale Cardiotoxicité
Vasoconstricteur	Adrénaline, noradrénaline	Sympathomimétiques	Palpitations, difficultés respiratoires, étourdissement, tremblement, HTA brutale
Agent antioxydant	Métabisulfite de sodium ou dissulfite de potassium	Antioxydant	Réactions allergiques*
Agent isotonisant	Solution d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium	Ajustement du PH	
Solution de remplissage	Solution aqueuse a 0.9 % NaCl apyrogène	Solvant	

\*Réactions anaphylactiques et bronchospasmes

## 1.2 Le mésylate de phentolamine (OraVerse®)

### 1.2.1 Historique

Le mésylate de phentolamine (MP) est un antagoniste compétitif et non sélectif des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques. Après injection il entraîne un blocage  $\alpha$ -adrénergique sur les muscles lisses vasculaires, ce qui aura pour conséquence d'entraîner une vasodilatation (ANSM 2014).

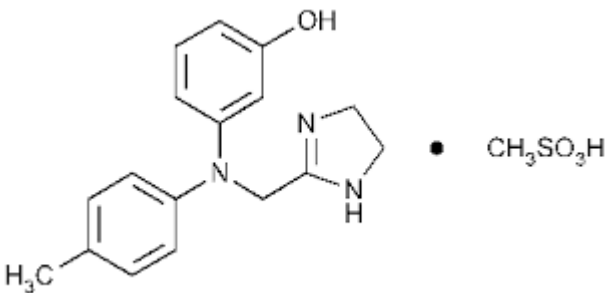
Le MP est commercialisé aux Etats-Unis depuis 1952. Il a été développé au départ pour traiter les problèmes d'hypertension, mais une formulation intraveineuse/intramusculaire approuvée par la FDA (U.S Food and Drug administration) est indiquée comme traitement de l'hypertension sévère chez les patients atteints de phéochromocytome (tumeur médullo-surrénale entraînant une sécrétion excessive d'épinephrine et de norépinéphrine) ainsi que pour le diagnostic de cette tumeur. Le MP est aussi indiqué pour le traitement des nécroses cutanées résultant de l'extravasation de la noradrénaline (Hersh et al. 2008).

La FDA approuve son utilisation en solution injectable en odontologie en mai 2008 (Elmore et al. 2013).

En France le MP a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'agence National de sécurité Sanitaire et du Médicament (ANSM) le 27 janvier 2012. Il est commercialisé par SEPTODONT (Septodont SAS, 58 rue du Pont de Creteil, Saint-Maur des Fosses 94100) depuis le 6 mai 2014.

## 1.2.2 Propriétés et données pharmaceutiques

Tableau 5 : Propriétés et caractéristiques du Mesylate de Phentolamine (Septodont 2014).

Nom commun	Mesylate de Phentolamine
Dénomination chimique	Phenol, 3-[[[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl) methyl] (4-methylphenyl)amino]-, methanesulfonate
Structure moléculaire	
Formule chimique	<i>C17H19N3O · CH4O3S</i>
Poids moléculaire	377.46
Propriétés physico-chimique	Apparence : poudre cristalline, blanche ou blanchâtre, et légèrement hygroscopique. Point de fusion : 178 -182°C Solubilité : soluble dans l'eau et l'alcool, légèrement soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène

### 1.2.2.1 Dénomination du médicament

En odontologie, le MP est vendu sous l'appellation OraVerse® 400 microgrammes/1.7 ml en solution injectable.

Il se présente sous la même forme qu'une cartouche d'anesthésie. Cette solution injectable est limpide, incolore, isotonique et sans conservateur. Le pH de la solution se situe entre 3.5 et 4.5 (ANSM 2012).



Photo 6 : boîte de 10 cartouches d'OraVerse®

### 1.2.2.2 Composition qualitative et quantitative

Une cartouche d'OraVerse® est composée de 400 microgrammes de MP pour 1.7 millilitre de solution. L'excipient principal est le Sodium : on a 0.5 milligramme pour 1.7 millilitre.

Liste complète des excipients (ANSM 2012) :

- mannitol (E 421) ;
- edétate disodique ;
- acétate de sodium trihydraté (E 262i) ;
- acide acétique (E 260) pour ajuster le pH ;
- hydroxyde de sodium pour ajuster le pH ;
- eau pour préparations injectables.



### 1.2.2.3 Indications thérapeutiques et posologie

Le MP est indiqué chez des patients sur lesquels est réalisé un soin de courte durée (inférieur à 1 heure), comme un soin conservateur (traitement d'une lésion carieuse), un détartrage, un surfaçage, et qui ont bénéficié pour se faire d'une anesthésie locale par injection intrabuccale sous-muqueuse contenant un AL et une catécholamine vasoconstrictrice telle que l'adrénaline. Son intérêt est de supprimer l'effet d'anesthésie des tissus mous (notamment lèvre et langue) et des déficits fonctionnels associés.

Le but est donc que le patient retrouve le plus rapidement possible des sensations normales au niveau oro-facial à la suite d'une anesthésie locale.

MP est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans et pesant au moins 15kg (ANSM 2012).

- Mode d'administration

Le MP doit être administré par injection intrabuccale sous-muqueuse à la suite de l'intervention dentaire, en utilisant la ou les mêmes localisations et techniques que celles employées pour l'administration de l'anesthésique local (en para-apicale, tronculaire...).

La cartouche de MP doit être utilisée avec un système de seringue approprié afin de permettre une aspiration avant et pendant l'injection de la solution (ANSM 2012).

- Posologie adulte

La règle est qu'il faut administrer la même quantité de MP que d'AL, 1 pour 1, en faisant l'injection exactement au même endroit que celle faite pour l'anesthésie, sans dépasser la dose maximale recommandée qui est de 2 cartouches de MP (800 microgrammes de MP maximum par patient).

- Posologie pédiatrique

Le principe est le même que pour l'adulte sur la dose administrée. Pour ce qui est de la dose maximale à administrer, elle doit être déterminée en fonction de l'âge et du poids du patient comme décrit ci-dessous :

Tableau 6 : Posologie pédiatrique du MP (ANSM 2012).

Age	Poids	Quantité maximale d'MP [cartouche(s)]	Dose maximale d'MP (MP) [microgrammes]
6-11 ans	15-30 kg	½	200
6-11 ans	>30 kg	1	400
≥ 12 ans	>30 kg	2	800

L'efficacité du MP n'a pas encore été établie chez les enfants de moins de 6 ans selon l'ANSM.

- Terrains particuliers

*Insuffisants hépatiques* : Le MP n'a pas encore été étudié chez les patients insuffisants hépatiques. Mais sachant que le MP est principalement métabolisé par le foie, il faut l'utiliser avec précaution chez les insuffisants hépatiques.

*Insuffisants rénaux* : Comme expliqué ci-dessus le MP est principalement métabolisé par le foie, seuls 10 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines, il n'est donc pas nécessaire d'adapter son dosage chez des patients insuffisants rénaux.

*Patients âgés* : Aucune précaution d'emploi pour ce type de patient.

- Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

#### 1.2.2.4 Mise en garde spéciale, précautions d'emploi et recommandations (ANSM 2012) (ANSM 2014).

Les mises en gardes seront identiques à celles prodiguées aux patients suite à un soin réalisé sous AL, c'est-à-dire :

- éviter de boire ou manger jusqu'au retour d'une sensibilité normale ;
- proscrire les boissons chaudes qui pourraient entraîner des brûlures, et dire au patient de ne pas se mordre les lèvres ;
- tout comme pour l'injection d'AL lors d'un soin, pour injecter le MP il faut utiliser une seringue permettant de réaliser une aspiration avant l'injection, afin de minimiser le risque d'une injection intravasculaire. S'il a présence de sang lors de l'aspiration il faut repositionner l'aiguille sur un autre site de sorte qu'il n'y ait plus de sang lors de l'aspiration ;
- ne pas administrer le MP si le produit est coloré ou contient des particules ;
- il n'est pas recommandé d'utiliser le MP chez patients ayant subi une intervention complexe pour laquelle une douleur ou une hémorragie sont prévisibles. Par exemple on n'utilisera pas le MP à la suite d'une extraction de dents de sagesse même si la durée du soin ne dépasse pas une heure ;
- tout comme les médicaments de la famille des  $\alpha$ -bloquants, le MP peut entraîner une hypotension, une tachycardie et des troubles du rythmes cardiaque. Il nous faut donc, en tant que praticien, être très attentif aux éventuels signes et symptômes pouvant apparaître à la suite d'une injection de MP ;
- le MP n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une affection cardiovasculaire sévère ou non contrôlée ;

- il n'est pas recommandé d'utiliser le MP chez des patients présentant une insuffisance hépatique ;
- il n'est pas recommandé d'utiliser le MP chez des femmes enceintes, bien que la substance active n'ait pas fait la preuve d'un potentiel tératogène. Les données sur ce sujet ainsi que les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour connaître la toxicité de ce produit sur la reproduction ;
- l'allaitement : les données relatives à l'excrétion de MP dans le lait maternel sont nulles. Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal. La décision d'interrompre temporairement l'allaitement au profit d'un traitement avec le MP doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par le MP pour la femme ;
- fertilité : aucune donnée sur ce sujet ;
- gériatrie : aucune recommandation pour ce type de patient ;
- aptitude à conduire : les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation du MP chez les patients ayant un risque accru de saignement, notamment chez ceux recevant un traitement anticoagulant. Il faudra donc utiliser ce produit avec prudence chez les personnes sous anticoagulant, il sera nécessaire de veiller à une bonne hémostase, s'il y a eu saignement durant le soin.

#### 1.2.2.5 Interactions médicamenteuses

A ce jour, il n'existe aucune interaction médicamenteuse qui contre-indique son utilisation. Cependant le MP peut potentialiser l'effet hypotenseur de certains agents antihypertenseurs (comme les  $\beta$ -bloquants), et les antipsychotiques.

En ce qui concerne son interaction possible avec les AL, lors de l'administration du MP par injection intra-orale sous-muqueuse 30 minutes après l'injection d'un anesthésique local contenant 2 % de chlorhydrate de lidocaïne avec 1/100 000 d'adrénaline, la concentration

plasmatique de la lidocaïne a augmenté immédiatement après l'injection intra-orale d'MP. Les valeurs de la SSC et de la Cmax de la lidocaïne n'ont pas été significativement modifiées par l'administration d'MP. Elle n'a pas modifié non plus les paramètres pharmacocinétiques de l'adrénaline (ANSM 2012).

#### 1.2.2.6 Effets indésirables

Après avoir analysé les essais cliniques réalisés sur l'utilisation du MP en odontologie, on peut rapporter que les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients ayant bénéficié du produit sont des douleurs post-procédurales et des douleurs du site d'injection, pour respectivement 6.0 % et 5.3 % des patients. Ces effets indésirables ont été majoritairement d'intensité modérée et ont disparu en 24 heures (ANSM 2012). L'ensemble des effets indésirables est résumé dans le tableau 7.

Tableau 7 : Effets indésirables du MP (ANSM 2012).

	Fréquent (1/10)	Peu fréquent (1/100)
Affections du système du nerveux	Céphalées	Paresthésies
Affections cardiaques	Tachycardie, bradycardie	
Affections vasculaires	HTA/ Augmentation de la pression artérielle	
Affections gastro-intestinales	Douleur buccale	Douleur abdominale haute, diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, œdème du visage
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleur à la mâchoire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection	Réaction au site d'injection, sensibilité
Lésions, intoxications et complications liées aux soins	Douleur post-soin	

### 1.2.2.7 Surdosage

Jusqu'ici, aucun de décès par surdosage du MP n'a été déclaré.

Rappelons que suite à l'administration intraveineuse ou intramusculaire de MP à des doses plus élevées que celles recommandées, de spasmes vasculaires cérébraux et d'occlusions vasculaires cérébrales, généralement associés à des épisodes d'hypotension marquée, ont été rapportés.

Un surdosage de MP ayant injectés à la suite d'un soin réalisé sous AL avec vasoconstricteur se caractérise majoritairement par des troubles cardiovasculaires tels que :

- hypotension artérielle ;
- tachycardie réflexe ;
- excitation cardiaque ;
- une arythmie ;
- augmentation de la capacité veineuse systémique ;
- état de choc.

Ces différents effets peuvent s'accompagner de :

- céphalées ;
- d'hyperexcitabilité ;
- trouble de la vision ;
- sudation ;
- augmentation de la motilité gastrique ;
- vomissements ;
- diarrhée ;
- hypoglycémie.

Il n'existe aucun antidote spécifique au MP, en cas de surdosage le praticien devra surveiller et administrer les soins appropriés en cas d'apparition de symptômes.

### 1.2.3 Pharmacologie du MP

#### 1.2.3.1 Rappel : mécanisme d'action

Comme décrit dans le chapitre 1.2.1, le MP qui est la substance active d'OraVerse®, va produire un bloc  $\alpha$ -adrénergique d'une relative courte durée entraînant une vasodilatation lorsqu'il est au contact des muscles lisses vasculaires.

Chez l'animal, on a pu observer que le MP entraîne une augmentation locale du flux sanguin dans les tissus sous-muqueux après injection intra-buccale de lidocaïne 2 % associé à 1 :100 000 d'adrénaline.

#### 1.2.3.2 Pharmacodynamique

Le mécanisme par lequel le MP va réussir à accélérer le processus de dissipation de l'anesthésie des tissus mous (sensation d'engourdissement) et des déficits fonctionnels associés n'est encore aujourd'hui pas totalement compris

#### 1.2.3.3 Pharmacocinétique

Après injection d'OraVerse®, la biodisponibilité du MP est de 100 % au site d'injection.

Les données pharmacocinétique sur le MP ont été dans la majeure partie récoltées grâce à l'étude menée par Moore et al. orateurs en 2008 (Moore et al. 2008).

La concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) du MP est obtenue au bout de 10 à 20 minutes (T<sub>max</sub>). L'exposition systémique au MP augmente de manière linéaire après injection sous-muqueuse intra-orale. La demi-vie d'élimination (t<sub>1/2</sub>) du MP se situe entre 2 et 3 heures.

La pharmacocinétique du MP est chez un enfant pesant plus de 30kg et comparable à celle d'un adulte (Moore et al. 2008).

Chez les enfants, après administration d'MP on enregistre une C<sub>max</sub> de MP plus élevée chez ceux pesants entre 15 et 30 kg comparativement à ceux pesant plus 30 kg. La SSC de la phentolamine est cependant similaire entre les deux groupes (Septodont 2014).

#### 1.2.4 Toxicité

Le MP n'a fait preuve d'aucun potentiel mutagène ou tératogène.

A des doses allant jusqu'à 150 mg/kg (143 fois l'exposition thérapeutique humaine à la Cmax), le MP n'a exercé aucun effet indésirable sur la fécondité chez le rat.

Aucune étude à ce jour n'a été réalisée sur le potentiel carcinogène du MP (ANSM 2012).

#### 1.2.5 Efficacité et innocuité

##### ➤ Efficacité

L'efficacité et l'innocuité du MP ont été évaluées lors d'études multicentriques randomisées contrôlées.

Prados-Frutos et al. en 2015 ont réalisé une méta-analyse de l'ensemble des études cliniques réalisées sur l'efficacité et l'innocuité du MP entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 18 décembre 2014. Il n'existe que très peu d'études sur le sujet ; 6 au total ont été incluses dans cette méta-analyse (Hersh et al. 2008; Laviola et al. 2008; Tavares et al. 2008; Fowler et al. 2011; Nourbakhsh et al. 2012; Elmore et al. 2013). Les auteurs rappellent que ces 6 études présentent toutes des niveaux de biais plus ou moins importants, TAVARES et al. en 2008 n'ont pas indiqué la méthode de randomisation utilisée pour leur étude, et aucune de ces études n'a indiqué si elles avaient bénéficié de financement d'un laboratoire.

Ces études ont inclus des patients sujets à des traitements dentaires conservateurs, parodontaux ou endodontiques. Différents types d'AL ont été utilisés selon les études, lidocaïne 2 % 1/100 000 d'adrénaline, articaïne 4 % 1/100 000 d'adrénaline, prilocaïne 4 % 1/200 000 d'adrénaline, mépivacaïne 2 % 1/20 000 levonordefrine, benzocaïne 20 %.

Pour la majeure partie des auteurs, le meilleur outil pour évaluer l'efficacité du MP est la palpation des lèvres et de la langue (Laviola et al. 2008; Fowler et al. 2011; Nourbakhsh et al. 2012; Elmore et al. 2013), Laviola et al. ont aussi utilisé la palpation des joues pour évaluer l'engourdissement des tissus mous.



D'autres outils ont été utilisés pour évaluer l'efficacité du MP :

- FAB → The functional Assessment Battery (Batterie d'évaluation fonctionnelle) ;
- STAR → The soft-tissue anesthesia recovery questionnaires ;
- testeur de vitalité pulpaire électrique ;
- EVA → Echelle visuel analogue ;
- W-B-PRS → Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (échelle de la douleur de la face).

Les caractéristiques des différentes études sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Description des études portant sur le MP (Prados-Frutos et al. 2015).

	LAVIOLA ET AL., 2008	HERSH ET AL., 2008	TAVARES ET AL., 2008	FOWLER ET AL., 2011	NOURBAKSH ET AL., 2012	ELMORE ET AL., 2013
Type d'étude	ECR (double aveugle)	ECR (double aveugle)	ECR (double aveugle)	ECR (simple aveugle)	ECR (double aveugle)	ECR (simple aveugle)
Titre	randomized study of PM for reversal of local anesthesia	reversal of soft-tissue local anesthesia with PM in adolescents and adults	reversal of soft-tissue local anesthesia with PM in pediatric patients	reversal of soft-tissue anesthesia in asymptomatic endodontic patients: a preliminary, prospective, randomized, single blind study	effect of PM on duration of soft-tissue local anesthesia in children	reversal of pulpal and soft tissue anesthesia by using phentolamine: a prospective randomized, single blind study
Publication	Journal of dental research	The journal of the American Dental Association	The journal of the American Dental Association	Journal of endodontics	Journal of Research in Pharmacy Practice	Journal of endodontics
Echantillon utilisé pour évaluer l'efficacité	122 total 61 MP 61 Placebo	244 total 122 MP 122 placebo	152 total 72 MP 43 placebo	85 total 46 MP 39 placebo	43 total 43 MP 43 placebo	90 total 90 MP 90 placebo
Age	10 -65 ans	≥ 12	4-11 ans	≥ 18 ans	4-11 ans	≥ 18 ans
Type de soin	Soin conservateur, parodontal ou prothétique	Soin conservateur, parodontal ou prothétique	Soin conservateur ou parodontal	Endodontique	Pas spécifié, pas d'extraction	Tout type de soin
Anesthésique local	lidocaïne 2 % 1/100 000 d'adrénaline; Articaïne 4 % 1/100 000 d'adrénaline; Prilocaine 4 % 1/200 000 d'adrénaline; Mepivacaïne 2 % 1/20 000 levonordefrin	lidocaïne 2 % 1/100 000 d'adrénaline; Articaïne 4 % 1/100 000 d'adrénaline; Prilocaine 4 % 1/200 000 d'adrénaline; Mepivacaïne 2 % 1/20 000 levonordefrin	lidocaïne 2 % 1/100 000 d'adrénaline	benzocaïne 20 % et lidocaïne 2 % 1/100 000 d'adrénaline	lidocaïne 2 % 1/80 000 d'adrénaline	benzocaïne 20 % et lidocaïne 2 % 1/100 000 d'adrénaline
Groupe expérimental	MP	MP	MP	MP	MP	MP
Groupe témoin	placebo (solution saline)	placebo (injection factice)	placebo (injection factice)	placebo (injection factice)	placebo (injection factice)	placebo (injection factice)

	LAVIOLA ET AL., 2008	HERSH ET AL., 2008	TAVARES ET AL., 2008	FOWLER ET AL., 2011	NOURBAKHS ET AL., 2012	ELMORE ET AL., 2013
Méthode d'évaluation	En tapotant les lèvres, la langue et le menton; examen clinique intra et extra-orale; surveillance des signes vitaux	En tapotant les lèvres, la langue et le menton; examen clinique intra et extra-orale; surveillance des signes vitaux; questionnaire FAB et STAR; <b>heft paker VAS</b>	En tapotant les lèvres, la langue ; examen clinique intra et extra-orale; surveillance des signes vitaux; W-B-PRS	En tapotant les lèvres, la langue et les joues; examen clinique intra et extra-orale; surveillance des signes vitaux; Heft-Parker VAS	Tactile, signes vitaux, et incidence du traumatisme	En tapotant les lèvres et la langue, testeur pulpaire électrique, examen clinique intra et extra orale; Heft-Parker VAS
Effets indésirable significatif	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
ECR: Etude clinique randomisée FAB: Functional assessment battery (batterie d'évaluation fonctionnel) recovery (recupération de l'anesthésie des tissu mous..)			MP: Mésylate de phentolamine STAR: Soft -tissue anesthesia VAS: Visual analog scale ou EVA : W-B-PRS: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale ( <i>échelle de la douleur de la face</i> )			

Afin d'évaluer l'efficacité du MP, nous allons nous focaliser sur l'étude de Hersh et al. en 2008. Ils ont réalisé deux études cliniques randomisées multicentriques de phase III en double aveugle : une incluant des patients nécessitant des soins à la mandibule et la seconde incluant des patients nécessitant des soins au maxillaire.

Ils ont inclus 244 patients pour l'étude portant sur la mandibule et 240 pour celle portant sur le maxillaire. Ces 484 patients ont été répartis par randomisation dans des groupes recevant avant la procédure dentaire, des combinaisons différentes d'AL/vasoconstricteur avec un ratio de 6:1:1:1 (lidocaïne 2 %/adrénaline 1:100 000 (66 %), articaïne 4 %/adrénaline 1:100 000 (11 %), prilocaïne 4 %/adrénaline 1:200 000 (11 %), et mépivacaïne 2 %/lévonordefrine 1:20 000 (11 %)).

Pour chacune des deux études, un tirage au sort est réalisé afin de répartir les patients en deux groupes, un groupe contrôle (ou groupe MP) qui représente les patients ayant reçu le produit étudié, et le groupe témoin (ou placebo), comprenant les patients ayant reçu une injection factice à la place du MP (le praticien mime l'injection, il n'y a pas de pénétration de l'aiguille dans les muqueuses).

Le critère principal afin d'évaluer l'efficacité du MP est le temps écoulé jusqu'au retour à une sensibilité labiale normale après injection du MP/placebo, ce temps est mesuré par les réponses des patients lors d'une palpation des lèvres et aussi avec l'aide de différents outils tels que les questionnaires FAB et STAR.

Les résultats de cette étude nous montrent que :

- pour l'étude portant sur la mandibule, le MP a réduit de 85 minutes (55 %) le temps médian de retour à une sensibilité normale de la lèvre inférieure comparativement au groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Dans l'heure suivant l'administration du MP, 41 % des patients traités par ce produit ont rapporté une sensibilité normale de la lèvre inférieure, contre 7 % dans le groupe témoin et enfin le temps médian de retour à une sensibilité normale de langue a été réduit de 65 % pour le groupe MP comparativement au groupe témoin ;

- pour l'étude portant sur le maxillaire, le temps médian de retour à une sensibilité normale de la lèvre supérieure a été réduit de 83 minutes (62 %) pour le groupe MP comparativement au groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Dans l'heure suivant l'administration du MP, 59 % des patients ayant reçu ce produit ont rapporté une sensibilité normale de la lèvre supérieure, contre 12 % dans le groupe témoin.

Le temps nécessaire au retour à une fonction buccale normale (élocution, sourire, aptitude à boire et absence d'écoulement involontaire de salive) et à une perception normale a été significativement plus court ( $p < 0,0001$ ) dans le groupe MP que dans le groupe témoin, et cela dans les 2 études.

Ces deux études nous démontrent donc l'efficacité du MP à réduire le temps d'anesthésie des tissus mous, il y a bien une différence significative ( $p < 0.0001$ ) entre les groupe MP et placebo.

Pour ce qui est des patients pédiatriques, une étude clinique multicentrique randomisée de phase II a été conduite par Tavares et al. en 2008, chez des patients âgés de 4 à 11 ans. Le temps médian de retour à une sensibilité normale de la lèvre (supérieure et inférieure combinées) pour le groupe MP est de 60 minutes alors qu'il est de 135 minutes pour le groupe placebo. La différence entre les deux groupes est statistiquement significatif ( $p < 0.0001$ ). Le MP montre donc une efficacité également chez l'enfant. Les données sur le temps de récupération moyen par groupe et par étude sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Temps de récupération moyen par groupe (Prados-Frutos et al. 2015).

Temps de récupération moyen par groupe (MP et placebo) et leurs différences						
AUTEUR, DATE	Temps de récupération moyen avec le MP		Temps de récupération moyen avec le placebo		Différences entre les groupes	
	Lèvres	Langue	Lèvres	Langue	Lèvres	Langue
<b>Laviola et collaborateurs, 2008</b>	lèvres inf : 101 min lèvres sup : 50 min C <sup>*</sup> : 70 min	73,5 min	lèvres inf : 150 min lèvres sup : 155,5 min C: 155 min	105 min	lèvres inf : 49 min lèvres sup : 105,5 min C : 85 min	31,5 min
<b>Hersh et collaborateurs, 2008</b>	lèvres inf : 70 min lèvres sup : 50 min C: ± 60 min †	60 min	lèvres inf : 155 min lèvres sup : 132,5 min C: ± 143,75 min	125 min	lèvres inf : 85 min lèvres sup : 82,5 min C: ± 70 min	65 min
<b>Fowler et collaborateurs, 2011</b>	lèvres inf : 170 min lèvres sup : 136 min C: ± 153 min †	142 min	lèvres inf : 217 min lèvres sup : 224 min C: ± 220,5 min	169 min	lèvres inf : 47 min lèvres sup : 88 min C: ± 67,5 min	27 min
<b>Tavares et collaborateurs, 2008</b>	lèvres inf : U\$ lèvres sup : U C: 60 min	45 min	lèvres inf : U lèvres sup : U C: 135 min	112,5 min	lèvres inf : 120 min lèvres sup : 52,5 min C: 75 min	67,5 min
<b>Nourbakhsh et dcollaborateurs, 2012</b>	non spécifiée : Group 1 : 29,47 min Group 2 : 33,12 min	Non évalué	Non spécifié : Group 1 : 135,52 min Group 2 : 106,04 min	Non évalué	Non spécifié : Group 1 : 106,05 min Group 2 : 72,92 min	non évalué
<b>Elmore et collaborateurs, 2013</b>	Lèvres inf : MP est injecté au bout de 30 min et le placebo est injecté après 60 min avec une durée moyenne de 73min	Le MP est injecté au bout de 30 min et le placebo est injecté après 60mn avec une durée moyenne de 66 min	lèvres inf : Placebo injecté après 30min et le MP est injecté après 60 min, avec une durée moyenne de 97 min	Placebo injecté après 30 min et le PM est injecté après 60 min, avec une durée moyenne de 91min	24 min	25 min †

➤ **Innocuité**

Si on se réfère au tableau 8, on peut voir qu'aucun effet indésirable significatif n'a été décrit dans les différentes études, ce qui tend à prouver l'innocuité du MP.

### 1.2.6 Intérêts du MP en odontologie

L'utilisation d'anesthésiques locaux pour contrôler la douleur fait partie du quotidien des praticiens en cabinets comme en milieu hospitalier.

Cette anesthésie locale entraîne généralement une anesthésie pulpaire d'1 heure et un engourdissement des tissus mous (lèvre, joue, langue) dont la durée varie de 3 à 5 heures tout en se dissipant progressivement.

Cette durée d'anesthésie des tissus mous peut varier de manière importante en fonction de la personne, environ 70 % des patients vont répondre normalement quand on leur administre la dose « standard » d'AL, 15 % présenteront une durée d'anesthésie plus longue, et les 15 % restants une durée d'anesthésie plus courte. La durée d'anesthésie peut aussi dépendre d'autres facteurs comme l'état du tissu au niveau du site d'injection, les variations anatomiques, le type d'injection, et la chronobiologie (le moment de la journée) (Malamed 1998).

Mais dans tous les cas la durée de l'anesthésie des tissus mous sera beaucoup plus longue que l'anesthésie pulpaire.

Certains gestes, comme des actes chirurgicaux ou parodontaux, vont nécessiter un contrôle de la douleur per et post-opératoires. Pour ce type de soins, il est donc bénéfique que l'anesthésie persiste à la suite du geste afin d'éviter au patient d'avoir des douleurs importantes en sortant du cabinet.

Mais lors de la réalisation de soins de routine comme des soins conservateurs (composite/amalgame) ou des traitements parodontaux simples (détartrage, surfaçage), l'anesthésie locale devra idéalement être rapidement efficace et profonde (donc généralement avec un vasoconstricteur) mais de courte durée (car le soin l'est). Sur ces soins de courte durée sous AL, le problème majeur sera alors un silence opératoire et des tissus mous qui va perdurer bien au-delà de la durée du soin (Malamed 1998).

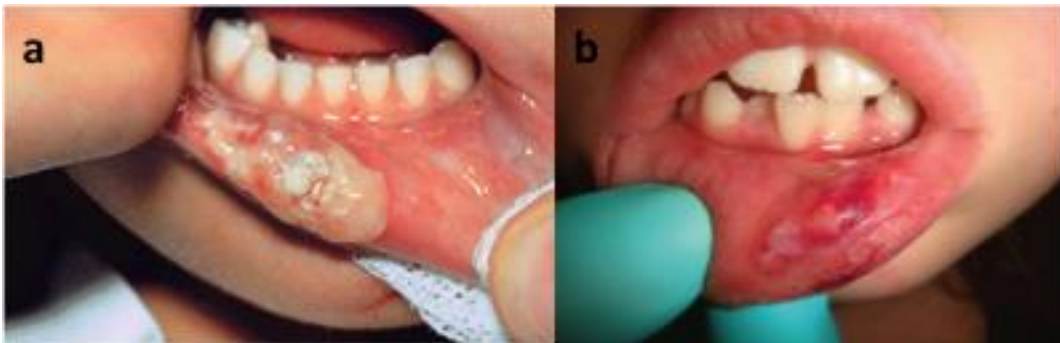
Ainsi, pour un geste d'une vingtaine de minutes, le patient pourra ressentir un engourdissement de la lèvre et/ou de la langue pendant 3 à 5 heures au total.

La persistance de l'engourdissement des tissus mous n'est donc pas nécessaire et peut s'avérer préjudiciable pour le patient. Boynes & al en 2013 ont réalisé une étude dont l'objectif est d'identifier les complications consécutives à l'injection d'AL : il en résulte que les complications les plus souvent rencontrées sont les blessures auto infligées (Boynes et al. 2013).

Ce type de traumatisme tissulaire peut se retrouver chez n'importe quel patient, bien que ce soit chez les personnes en handicap mental, chez les enfants ou les personnes âgées que l'on retrouve le plus souvent ce type de blessure (Malamed 2009).

En effet, les enfants auront plus tendance à se mordre la lèvre car c'est une sensation nouvelle et inhabituelle et qu'ils ne ressentent aucune douleur.

Il ressort d'un sondage réalisé par Colledge & Al en 2000 que 13 % des blocs au nerf alvéolaire inférieur réalisés chez des enfants sont associés à des blessures labiales dues à des morsures par inadvertance. Si on s'intéresse aux résultats par tranche d'âge, la fréquence des traumatismes est la suivante : 18 % des moins de 4 ans, 16 % des enfants de 4 à 7 ans, 13 % des enfants de 7 à 12 ans et 7 % des enfants de 12 ans et plus (Colledge et al. 2000).



*Photo 7 : Blessures auto-infligées de la lèvre suite à l'utilisation d'AL,*

*(What is OraVerse 2018)a, (Malamed et Soxman 2016)b.*

D'autre part, cette persistance d'engourdissement des tissus mous est aussi cause de désagrément chez les patients désireux de quitter notre cabinet et de pouvoir retrouver une activité normale (sociale et/ou professionnelle), comme si ils n'avaient pas subi d'anesthésie : retrouver une sensibilité normale, pouvoir manger, parler, contrôler leur salive

Cette ARDM (Anesthésie résiduel des tissus mous) va interférer dans la vie des patients dans 3 domaines : perceptuel, sensoriel, et fonctionnel (Malamed 2009) :

- perceptuel : le patient va être par gêné par son apparence, lèvres gonflées, bave, il est embarrassé par le regard des autres ;
- sensoriel : perte de sensation de la langue et des lèvres ;
- fonctionnel : difficultés à parler, boire, sourire, manger, et à contrôler sa salive.

## 2 Patients et méthode

Le MP est de plus en plus utilisé aux Etats-Unis et de nombreuses études ont été réalisées afin de démontrer son efficacité et son innocuité, mais aucune d'entre-elles ne prend en compte le paramètre de « qualité de vie » du patient. Nous nous sommes donc intéressés à ce paramètre après administration de MP dans le cadre de soins dentaires de courte durée.

Pour ce faire, nous avons décidé de réaliser une étude randomisée en double aveugle sur l'impact de la qualité de vie du patient dans les 3 heures après injection de MP.

### 2.1 Patients

#### 2.1.1 Critères d'inclusion dans l'étude

- Patients ayant 18 ans ou plus.
- Patients nécessitant un soin conservateur ou parodontal (surfaçage).
- Soins réalisés avec un maximum de deux cartouches d'anesthésique local.
- Le soin doit durer maximum 60 minutes.
- Test urinaire de grossesse négatif pour les patientes susceptibles d'être enceintes.

#### 2.1.2 Critères d'exclusion de l'étude

- Tout patient présentant une contre-indication à l'utilisation de vasoconstricteur.
- Nécessité de médication supplémentaire (sédatif).
- Tout patient allergique au mésylate de phentolamine ou à l'un des autres composants contenus dans OraVerse®, hypersensibilité aux anesthésiques locaux, sulfites.
- Patient incapable de fournir un consentement libre et éclairé.
- Patient présentant une pathologie active au niveau du site d'injection.
- Tout patient ayant pris un opioïde dans les 24 heures précédant l'acte (Hersh & al 2008).
- Les femmes enceintes ou allaitantes (absence de données sur le sujet).
- Patient prenant un médicament pouvant interférer avec les vasoconstricteurs ( $\beta$ -bloquant non sélectif, antidépresseur tricyclique).



## 2.2 Méthode et protocole

### 2.2.1 Lieu

Cette étude est réalisée au sein du service d'odontologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière Paris dirigé par le Pr Vianney Descroix.

Etant donné que le MP (OraVerse®) est indiqué pour des soins de courte durée de type détartrage, surfaçage ou soins conservateurs, nous avons sélectionné les patients se présentant aux consultations de parodontologie du Pr Fani Anagnostou des mardis et jeudis matins pour des surfaçages, ainsi que durant la consultation de polyclinique des jeudis matins pour des soins conservateurs (traitement de lésion carieuse) supervisée par le Dr Julia Bosco.

L'étude s'est déroulée du 24 avril au 19 décembre 2017, permettant l'inclusion de 23 patients.

### 2.2.2 Outils/Matériel

#### - Déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude randomisée, menée en double aveugle ; ainsi, ni le patient ni l'investigateur ne savent quel produit (MP vs placebo) a été administré au patient. Pour cela, 26 enveloppes ont été remplies contenant chacune soit 2 cartouches de MP, soit 2 cartouches vides. Ces enveloppes ont été numérotées aléatoirement puis tirées au sort lors de l'inclusion de chacun des patients.

Ainsi, l'investigateur, au moment du recueil des différentes données, n'avait à sa connaissance que le numéro de l'enveloppe, et non pas le produit délivré au patient.

Si un patient répond aux critères d'inclusion, nous lui proposons de participer à cette étude. Pour cela, nous lui donnons une note d'information portant sur le but et le déroulement de l'étude et les caractéristiques du MP (indications, effets indésirables...). Le but de cette note est d'être intelligible pour le patient et de lui permettre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude en ayant eu toutes les informations nécessaires. S'il accepte, nous lui faisons remplir et

signer le formulaire de consentement en deux exemplaires (un pour le patient et un autre pour les investigateurs).

Pour chaque patient inclus, les soins prévus sont réalisés sous anesthésie locale avec des cartouches d'articaïne 4 % + adrénaline 1/100 000. En effet, l'articaïne représente en France près de 89 % du marché des AL, et la formule articaïne + adrénaline 1/100 000 représente 40 % des ventes d'articaïne. (Dr Franck schopin, SEPTODONT)

Avant et pendant cette séance de soins, nous recueillons plusieurs données nécessaires : identité du patient, âge, pathologies et traitements médicamenteux, allergies, type de soin (notamment secteur et dents concernés), nombre de cartouches d'AL utilisé, heure d'injection de l'AL, heure de fin soin, numéro de l'enveloppe tirée au sort (par le soignant), heure d'injection du MP ou placebo.

Une fois le soin terminé, le produit contenu dans l'enveloppe est administré au patient (MP ou placebo), puis nous remplissons le questionnaire qualité de vie avec le patient dans un premier temps (à t0, t15 et t30 minutes après administration), afin de l'aider à se familiariser avec ce questionnaire.

Le patient repart avec ce même questionnaire à remplir seul, à différents temps (t60, t120 et t180 après administration).

Pour information, la dose de MP administrée répond aux recommandations fabricant, à savoir un ratio de 1 : 1 par rapport à la dose d'AL précédemment injectée.

Le questionnaire de qualité de vie est notre outil principal, il nous permet d'évaluer la qualité de vie du patient à la suite d'un soin, et cela grâce à 14 questions auxquels le patient devra répondre. Celui-ci revient à l'hôpital pour son rendez-vous de suivi prévu au sein du service dans lequel nous l'avons recruté et il nous restitue le questionnaire dûment rempli.

- Analyse statistique

Afin de réaliser l'analyse statistique de nos résultats, nous avons collaboré avec EURAXI qui a pour habitude de travailler avec le laboratoire SEPTODONT.

○ *Critères de l'analyse*

- ⇒ La passation du questionnaire de qualité de vie s'est déroulée aux différents temps de l'étude t0 après injection, t15, t30, t60, t120 et à t180.
- ⇒ Le score total du questionnaire est calculé par la somme des 14 questions, divisée par le nombre d'item auquel le patient a répondu (étendue de 1 à 4). Si plus de la moitié des items sont manquants, le score total est considéré manquant.

○ *Méthodologie statistique*

- ⇒ Statistiques descriptives

Les variables quantitatives sont décrites par les effectifs de données renseignées et des données manquantes, la moyenne, l'écart-type, la médiane, le 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs de données renseignées et des données manquantes, la fréquence et le pourcentage par modalité.

La variation absolue est calculée par la différence entre l'évaluation de la valeur au cours des évaluations sous traitement (à t15, t30, t60, t120, t180) et la valeur à baseline (t0).

- ⇒ Statistiques analytiques

- Analyse principale

L'évolution de la qualité de vie entre l'inclusion (t0) et les différents temps de l'étude est analysée comparativement entre le MP et placebo par un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) ajusté sur la valeur basale du score de qualité de vie à t0. Dans le cas du rejet de l'hypothèse de normalité ou d'homogénéité des variances, une transformation rang est réalisée au préalable à l'application du modèle.

- Analyses secondaires

Les réponses à chaque question du questionnaire de qualité de vie est analysée entre les 2 groupes de l'étude (MP vs. Placebo) par une série de tests de Fisher à chaque temps.

Pour les données quantitatives, les comparaisons entre groupe sont réalisées par des t de Student (T) ou tests de Mann et Whitney (MW ; si la normalité est non respectée) dans le but de comparer les groupes MP vs. Placebo. L'hypothèse de normalité est vérifiée par le test de Shapiro Wilks (SW).

Le risque de première espèce ( $\alpha$ ) est fixé à 5 % en situation bilatérale pour l'ensemble de l'étude.

Les analyses sont réalisées sous SAS 9.4®.

### 3 RESULTATS

Pour rappel 23 patients ont été inclus dans notre étude, 2 patients ne sont pas venus à leur deuxième rendez-vous pour restituer leur questionnaire, et 1 patient n'a pas répondu au questionnaire après t60 ; nos résultats portent donc sur une cohorte totale de 20 patients (n=20).

L'ensemble des patients ont été anesthésiés avec une solution d'articaine 4 % contenant 1/100 000 d'adrénaline. Les principales caractéristiques de chaque patient inclus sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Principales données pour chaque patient rencontré durant l'étude.

Enveloppe	Age	sexe	soin	durée du soin	quantité d'AL	MP/placebo	secteur traité
1	37	homme	surfaçage	32mn	2	MP	mandibule
2	57	femme	surfaçage	46 mn	1	MP	maxillaire
3	52	homme	surfaçage	23mn	2	Placebo	maxillaire
4	56	femme	surfaçage	53mn	2	Placebo	mandibule
5	54	homme	SC	54mn	1	MP	mandibule
6	47	homme	surfaçage	50mn	2	Placebo	bimaxillaire
7	41	femme	surfaçage	28mn	2	Placebo	bimaxillaire
8	52	homme	surfaçage	49mn	2	MP	bimaxillaire
9	63	femme	surfaçage	40mn	1	MP	bimaxillaire
10	57	femme	surfaçage	23mn	0,5	Placebo	bimaxillaire
11	49	femme	surfaçage	39mn	1	MP	maxillaire
13	71	homme	surfaçage	42mn	2	MP	bimaxillaire
14	57	homme	surfaçage	47mn	2	MP	maxillaire
15	36	homme	surfaçage	33mn	2	MP	mandibule
16	56	homme	surfaçage	42mn	2	placebo	maxillaire
17	19	femme	surfaçage	10mn	0,5	placebo	maxillaire
18	53	femme	surfaçage	45mn	2	placebo	mandibulaire
19	34	homme	surfaçage	27mn	1	placebo	mandibule
20	55	homme	surfaçage	30mn	1	placebo	bimaxillaire
21	55	homme	surfaçage	30mn	2	placebo	bimaxillaire
22	72	homme	surfaçage	37mn	2	MP	mandibule
23	50	femme	surfaçage	35mn	2	MP	bimaxillaire
24	36	homme	surfaçage	38mn	1	MP	maxillaire

MP

Patients non inclus, pour non-retour du questionnaire ou pour ne pas avoir répondu aux questions correctement

PLACEBO

AL : anesthésique local

SC : soin conservateur

Après avoir levé l'anonymat, nous observons que sur les 20 patients, 10 ont reçu le MP et 10 ont reçu le placebo.

→ Sexe

Sur la cohorte totale, 13 patients étaient des hommes (65 %) et 7 des femmes (35 %).

Le groupe MP (n=10) est composé de 7 hommes (70 %) et de 3 femmes (30 %).

Le groupe placebo (n=10) est composé de 6 hommes (60 %) et 4 femmes (40 %).

→ Age

Les données concernant l'âge des patients sont résumées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Age des patients.

	Le plus jeune	Le plus âgé	Moyenne
Groupe MP (n=10)	36	72	47.2
Groupe placebo (n=10)	19	57	54.9
Total (n=23)	19	72	51.05

→ Données dentaires

Sur les 20 patients, il y a eu 19 surfaçage et 1 soin conservateur.

Secteur traité :

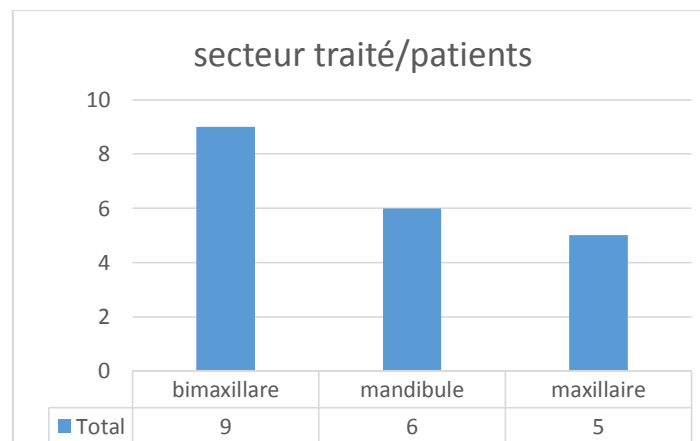


Figure 1 Données dentaires

Sur les 20 patients, 9 (45 %) ont eu un soin (et donc une anesthésie) intéressant les deux maxillaires, 6 (30 %) ont eu un traitement uniquement à la mandibule, et 5 (25 %) au maxillaire.

Dans le groupe MP, 4 (40 %) ont reçu des soins à la mandibule, 2 (20 %) au maxillaire et 4 (40 %) bimaxillaire.

Dans le groupe placebo, 2 patients (10 %) ont reçu des soins à la mandibule, 3 (30 %) au maxillaire, et 5 (50 %) bimaxillaire.

→ Durée du soin

La durée du soin représente le temps écoulé entre l'injection de l'AL et l'injection du MP ou placebo. Les durées de soins pour la cohorte totale et les deux groupes distincts sont résumées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Durée du soin.

	Durée du soin		
	Le plus court	Le plus long	Moyenne
Groupe MP	32 min	54 min	41.5 min
Groupe placebo	10 min	53 min	31.6 min
Total	10 min	54 min	36.55 min

→ Quantité d'AL et de MP/Placebo injecté

Pour rappel le nombre de cartouches de MP injecté est toujours équivalent au nombre de cartouches d'AL injecté en début de soin.

Sur les 20 patients, 13 (65 %) se sont vus injecter 2 cartouches d'AL pour réaliser le soin, 5 (25 %) ont reçu une seule cartouche, et 2 (10 %) seulement ont reçu la moitié d'une cartouche. Cela nous donne une moyenne de 1.6 cartouches par patient.

Pour le groupe MP, 7 patients (70 %) ont reçu 2 cartouches et 3 patients (30 %) ont reçu deux cartouches. Ce qui nous donne une moyenne de 1.7 cartouches par patient.

Pour le groupe placebo, 6 patients (60 %) ont reçu 2 cartouches, 2 patients (20 %) ont reçu seulement 1 cartouche et 2 patients (20 %) ont reçu la moitié d'une cartouche. Ce qui nous donne une moyenne de 1.5 cartouches par patient pour ce groupe.

→ Résultat de l'analyse statistique des questionnaires

Les patients devaient répondre à un questionnaire analysant leur qualité de vie à différents temps après injection du MP ou du placebo, à savoir t0, t15, t30, t60, t120 et t180. Pour chacune des questions (14 au total), le patient avait 4 possibilités de réponse (Pas du tout - Un peu - Beaucoup - Enormément).

L'analyse statistique de chacune des questions n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les groupes placebo et MP, quel que soit le temps étudié.

Nous avons ensuite poursuivi l'analyse par le calcul d'un score total. Le score total du questionnaire est calculé par la somme des 14 questions du questionnaire divisée par le nombre d'item répondu par le patient ; à la réponse « pas du tout » était attribuée la note de 1, 2 pour « un peu », 3 pour « beaucoup » et 4 « énormément ». Ainsi, plus le score est bas, meilleure est la qualité de vie.

L'évolution du score total de qualité de vie dans les deux groupes aux différents temps de l'étude est résumée dans le tableau, et illustrée dans La figure 2.

D'un point de vue statistique, une différence en termes de qualité de vie apparaît entre les 2 groupes à partir de t60, et est présente à tous les temps ensuite analysés (t120 et t180). On constate un score total dans le groupe MP inférieur à celui du groupe placebo, et donc une meilleure qualité de vie, à 60, 120 et 180 minutes après injection du MP.

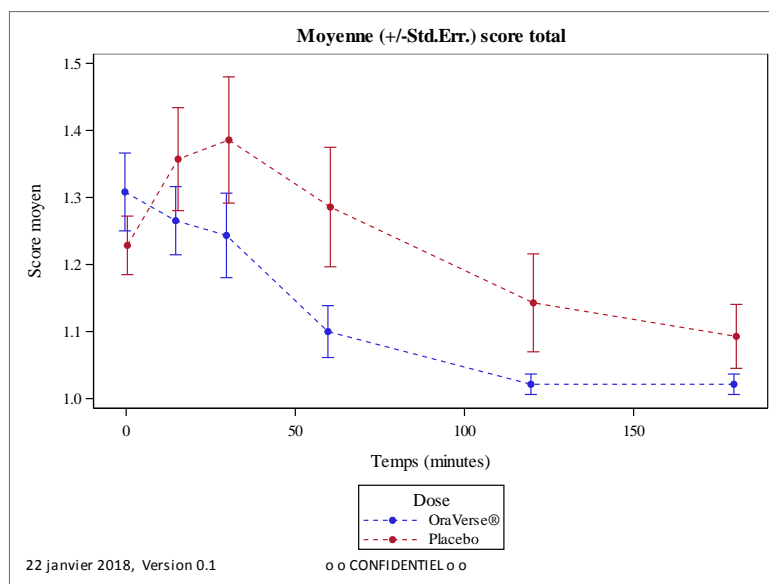


Figure 2 : Evolution du score moyen (+/-Std.Err.) de la qualité de vie pour les groupes MP® et Placebo.



Tableau 13 : Evolution du score total de qualité de vie.

Variables		OraVerse® (N=10)	Placebo (N=10)	Total (N=20)
Evolution du score total / t0	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	18.2 ± 2.7	17.2 ± 1.9	17.7 ± 2.3
	Médiane	18.0	17.5	17.5
Evolution du score total / t15	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	17.6 ± 2.4	19.0 ± 3.4	18.3 ± 2.9
	Médiane	17.5	18.5	18.0
Evolution du score total / t30	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	17.2 ± 3.0	19.4 ± 4.2	18.3 ± 3.7
	Médiane	17.0	18.5	17.5
Evolution du score total / t60	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	15.2 ± 1.9	18.0 ± 3.9	16.6 ± 3.3
	Médiane	14.5	17.0	15.5
Evolution du score total / t120	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	14.1 ± 0.9	16.0 ± 3.2	15.1 ± 2.5
	Médiane	14.0	14.5	14.0
Evolution du score total / t180	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	13.9 ± 1.1	15.3 ± 2.1	14.6 ± 1.8
	Médiane	14.0	14.0	14.0

Afin d'éliminer un éventuel impact de différence de score total à t0 entre les deux groupes, l'analyse s'est ensuite portée sur la variation absolue par rapport au score à t0 (baseline). Ces résultats sont résumés dans le tableau 14 et la figure 3.

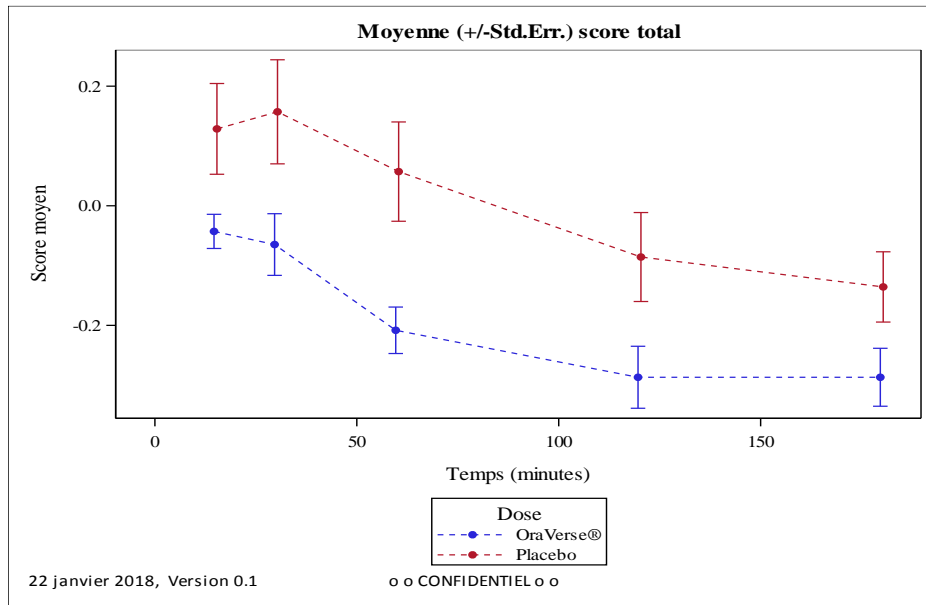


Figure 3 : Evolution de la variation absolue du score moyen (+/-Std.Err) de la qualité de vie pour les groupes MP® et Placebo.

L'analyse statistique permet alors de montrer que l'injection du MP améliore la qualité de vie du patient pour les temps analysés (t15, t30, t60, t120 et t180).

Tableau 14 : Variation absolue par rapport à baseline du score total de qualité de vie.

Variables		OraVerse® (N=10)	Placebo (N=10)	Total (N=20)
Variation absolue du score total / t15	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	-0.04285714286 ± 0.09035079029	0.12857142857 ± 0.23999244130	0.04285714286 ± 0.19718752899
	Médiane	-0.03571428571	0.07142857143	0.00000000000
Variation absolue du score total / t30	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	-0.06483516484 ± 0.16309212729	0.15714285714 ± 0.27520349099	0.04615384615 ± 0.24787467569
	Médiane	-0.10989010989	0.07142857143	0.00000000000
Variation absolue du score total / t60	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	-0.20824175824 ± 0.12290046001	0.05714285714 ± 0.26255330956	-0.07554945055 ± 0.24154043372
	Médiane	-0.18406593407	-0.03571428571	-0.14285714286
Variation absolue du score total / t120	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	-0.28681318681 ± 0.16393322634	-0.08571428571 ± 0.23522074353	-0.18626373626 ± 0.22266684437
	Médiane	-0.25000000000	-0.10714285714	-0.21428571429
Variation absolue du score total / t180	N	10	10	20
	Moyenne ± ET	-0.28681318681 ± 0.15320816608	-0.13571428571 ± 0.18580583824	-0.21126373626 ± 0.18297589066
	Médiane	-0.28571428571	-0.17857142857	-0.21428571429

## 4 DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude clinique randomisée en double aveugle afin d'évaluer l'intérêt du MP pour améliorer la qualité de vie des patients suite à un soin de courte durée ayant nécessité une anesthésie locale avec vasoconstricteur. Les patients ont été recrutés au sein du service d'odontologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, dirigé par le Pr Vianney Descroix.

Vingt-trois patients ont été recrutés, 2 ne sont pas venus restituer leurs questionnaires, et 1 n'a pas répondu au questionnaire correctement. Notre analyse a donc porté sur 20 patients, 10 inclus dans le groupe MP, 10 dans le groupe placebo. Les analyses statistiques ont montré une amélioration de la qualité de vie au fil du temps dans les 2 groupes, mais aussi une différence significative entre les 2 groupes.

### 4.1 Biais

Comme toute étude, celle-ci présente un risque de biais, et il est important de pouvoir cerner ces biais afin de les limiter ou de les éliminer dans de futures études.

#### Taille de la cohorte

En ce qui concerne notre étude, nous n'avons pu inclure que 23 patients, dont 3 ont été exclus après inclusion (2 questionnaires non rendus et 1 mal rempli). Il s'agit d'un échantillon de petite taille.

La principale contrainte rencontrée pour inclure un plus grand nombre de patients a été le facteur temps : l'objectif était d'inclure des patients dont le soin devait durer moins de 60 minutes. Or, s'agissant d'un service hospitalo-universitaire, la majorité des actes sont réalisés par des externes en cours de formation, ce qui augmente le temps au fauteuil. Ainsi, beaucoup de patients n'ont pas été inclus car la séance prévue durait bien au-delà des 60 minutes.

De plus, les recommandations portant sur le MP limitent la quantité maximale à administrer à 2 cartouches. Il nous fallait donc inclure uniquement des patients dont le soin nécessitait au maximum l'injection de 2 cartouches d'AL. Ceci a été un élément supplémentaire de difficulté d'inclusion.

Enfin, l'objectif initial de ce travail était de réaliser une étude de faisabilité, à poursuivre dans un second temps selon ces 1<sup>ers</sup> résultats.

#### Réponses du patient au questionnaire

Nous avons entraîné le patient à répondre aux questionnaires et nous l'avons accompagné au 3 premiers du temps du questionnaire (t0, t15, t30) mais après t30 le patient est libéré du fauteuil et il doit donc répondre aux questions à t60, t120 et t180 seul. Nous n'avons aucun contrôle sur l'assiduité du patient, ce qui représente un biais. Par exemple, le patient peut avoir oublié de répondre au questionnaire et finalement répondre aux questions t60, t120, t180 à la même heure. Le fait que le patient réponde avec nous au 3 premiers temps, peut aussi être considéré comme un biais, le patient peut minimiser un ressenti devant nous, ou au contraire l'accentuer.

#### Manque d'information

Aspect psychologique, anxiété, type de pathologie (parodontite agressive, chronique)... sont autant de facteurs pouvant jouer sur la qualité de vie globale d'un patient et son ressenti. Ces facteurs n'ont pas été évalués ici.

De plus, une information qui nous a paru a posteriori pertinente était la profession du patient (et surtout l'importance de la fonction orale dans son quotidien), ainsi que le retour plus ou moins rapide à cette activité après le soin dentaire. Ainsi, un enseignant qui doit donner cours dans les heures qui suivent la séance n'aura peut-être pas le même impact sur sa qualité de vie qu'un retraité isolé.

## 4.2 Discussion des résultats

Nous allons comparer nos résultats à ceux retrouvés dans la littérature.

### Age

Les patients recrutés ont entre 19 et 72 ans. Nous avons décidé de concentrer notre étude sur des patients adultes et de ne pas inclure d'enfants, car tout d'abord le service d'odontologie de la Pitié-Salpêtrière est un service adulte. Ensuite, il nous est apparu complexe pour des enfants de répondre aux questionnaires de manière assidue.

Pour une prochaine étude il serait intéressant d'inclure des enfants ou au moins des adolescents, car ce sont des patients candidats pour le MP, les enfants étant le plus souvent sujets à des blessures auto-infligées (morsure de la lèvre, brûlure) lorsque l'anesthésie perdue après avoir quitté le cabinet (College et al. 2000).

La moyenne d'âge sur l'ensemble de la cohorte est de 51.05 ans, 47.2 pour le groupe MP et 54.9 pour le placebo. 95 % des patients ont été recrutés au sein de la vacation de parodontologie, en vue de la réalisation d'un surfaçage. Or, on sait que le nombre de secteurs sains est significativement plus important chez les 16-24 ans que chez les sujets âgés. La maladie parodontale s'accroît significativement avec l'âge (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé 2002), l'altération des tissus parodontaux va débuter vers 30 ans (sauf cas de parodontite juvénile) et est maximale autour de 50 ans (Albandar et al. 1991).

Cela explique pourquoi la moyenne d'âge de nos patients recrutés est d'environ 50 ans.

Cette moyenne est plus élevée que celle retrouvée dans les études menées sur l'efficacité du MP, pour Hersh et al en 2008 elle est de 36.6 ans, tandis que pour Elmore et al 2013, Laviola et al 2008 et Moore et al 2008, elle varie entre 24 et 27 ans. Une population donc beaucoup plus jeune.

## Sexe

Sur l'ensemble de notre cohorte nous avons 65 % d'hommes et 35 % de femmes. En 2018 en France, les femmes représentaient 51.58 % de la population pour 48.42 % d'hommes (INSEE 2018).

La proportion plus importante d'hommes présents dans notre cohorte peut s'expliquer par le fait que les hommes présentent plus de maladies parodontales que les femmes, les pertes d'attaches, les profondeurs de poche et les indices de plaque sont plus importants chez les hommes (Inserm 1999).

## Type de soin

95 % des patients ayant participé à l'étude ont été recrutés au sein de la vacation de parodontologie, du mardi et jeudi matin, et seulement 5 % ont été recrutés au sein de la vacation de polyclinique.

Cette différence peut s'expliquer par plusieurs raisons : la vacation de parodontologie regroupe uniquement des patients venant pour ce type de soins, contrairement à la polyclinique qui regroupe des soins conservateurs, prothétiques, endodontiques... ce qui facilite l'inclusion pour ces soins. De plus, les soins conservateurs duraient en général plus de 60 minutes, contrairement aux surfaçages.

Il aurait été intéressant d'avoir une répartition plus homogène, c'est-à-dire une proportion plus importante de soins conservateurs, car les soins conservateurs représentaient 42 % des actes réalisés par les dentistes en France en 2015 (30 millions d'actes) et 16 % de l'activité est représentée par des actes non remboursables dans lesquels on trouve les surfaçages (Les dépenses de soins dentaire 2016).

## Durée du soin

L'indication du MP est pour un soin de courte durée, ne dépassant pas 60 minutes.

La durée moyenne du soin sur l'ensemble de la cohorte est de 36.55 minutes. Elle est de 41.5 minutes pour le groupe MP et de 31.6 minutes pour le groupe placebo. Cette durée moyenne du soin (temps entre l'injection de l'AL et injection du MP/Placebo) se rapproche de celle de deux études menées sur l'efficacité du MP qui est aux alentours de 40 minutes (Hersh 2008, Laviola 2008).

Selon l'étude de Laviola et McGavin en 2008, l'effet du MP sur le temps de retour à des sensations normales des lèvres est indépendant de la durée du soin.

Pour information, cette même étude ne montre pas d'impact non plus de l'âge, du sexe, du type de soin réalisé ou de la quantité de produit injecté.

## Qualité de vie

Si on se réfère aux résultats portant sur la comparaison du score total de qualité de vie entre les groupes MP et placebo (figure 2), il apparaît une différence significative du score à partir de t60 et qui perdure jusqu'à t180.

Cette différence apparaissant à t60 peut être mise en parallèle aux études publiées, notamment celle de Hersh et Moore en 2008. Leurs résultats montrent que le temps médian de retour à des sensations normales des lèvres et de la langue pour le groupe MP est de 70 minutes pour les lèvres et 60 minutes pour la langue. Donc, l'amélioration de la qualité de vie semble corrélée au retour aux sensations normales.

L'étude de Laviola et McGavin de 2008 nous montre aussi que le pourcentage de personnes retrouvant des sensations normales au niveau des lèvres dans l'heure suivant l'injection est supérieur pour le groupe MP (43 % des patients) à celui du groupe placebo (3 %).



Un résultat intéressant est que la différence entre les 2 groupes perdure à t180, donc à un moment où normalement, l'AL ne fait plus effet. En effet, t180 correspond environ à 220 minutes après l'injection de l'AL (40 minutes de durée moyenne + 180). Nous aurions pu nous attendre à observer une qualité de vie similaire entre les 2 groupes arrivés à ce délai après l'AL.

Hersh et al en 1995 ont réalisé une étude dont le but était d'évaluer l'engourdissement des tissus mous mandibulaires à la suite d'une anesthésie locale (Costa et al. 2005). Il ressort de cette étude que 180 minutes après injection de l'AL, le score d'engourdissement des lèvres était encore en moyenne entre 30 et 40 % de la valeur maximale de l'échelle.

Il semble alors que la qualité de vie à t180 soit encore altérée par l'AL, même si celui-ci n'est plus sensé faire effet.

## **5 CONCLUSION**

Nous avons réalisé ici la première étude de qualité de vie sur le MP, elle nous a permis de démontrer que ce produit présente un intérêt notable pour le confort des patients suite à un soin de courte durée.

Il serait intéressant de poursuivre ces travaux, tout d'abord en augmentant les inclusions (notamment en élargissant la fourchette d'âge), mais aussi en diversifiant les actes étudiés afin que ceux-ci soient représentatifs d'une activité libérale quotidienne.

Ces résultats nous amènent à plusieurs réflexions :

- cette amélioration de la qualité de vie après un soin peut être un facteur important de compliance et d'observance du patient quant à de futurs rendez-vous : si le patient « vit bien » ses suites post-thérapeutiques, il aura moins de réticences à revenir ;
- « Le soin va durer 10 minutes ; par contre si je vous anesthésie, vous aurez la lèvre endormie pendant 2 heures... ». L'efficacité prouvée du MP pourrait augmenter le recours à l'AL, sans réticence du praticien et du patient de voir un inconfort durer bien au-delà de l'effet recherché ;
- enfin, ces résultats peuvent nous amener à discuter de la prise en charge de patients en chirurgie orale notamment ; en effet, lors d'interventions longues/lourdes, il n'est pas

rare de terminer l'acte par une nouvelle injection d'AL, et parfois même d'AL longue durée (ex : ropivacaïne). Cette pratique part du postulat qu'une AL longue durée permet un meilleur contrôle de la douleur post-opératoire, et donc améliore la qualité de vie du patient. Ceci est donc à mettre en balance avec les résultats ici obtenus : une consommation d'antalgiques est-elle plus inconfortable qu'un engourdissement des tissus mous ?

**ANNEXES**

**Annexe 1**

**Questionnaire Post-Injection OraVerse®/ Placebo**

**Nom :** \_\_\_\_\_ **Prénom :** \_\_\_\_\_

**Date de naissance :** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ **Numéro de dossier :** \_\_\_\_\_

**Numéro de téléphone :** \_\_\_\_\_

**Antécédents Médicaux :**

**Date et heure de l'injection ou placebo:** \_\_\_\_\_

**1. Avez-vous eu des difficultés à ouvrir la bouche suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**2. Avez-vous eu un gonflement des joues suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**3. Avez-vous eu des difficultés à avaler votre salive suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**4. Avez-vous eu du mal à prononcer des mots suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**5. Avez-vous senti que votre sens du goût s'est détérioré suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**6. Avez-vous ressenti des douleurs au niveau du site d'injection ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**7. Avez-vous senti une gêne en mangeant de la nourriture suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**8. Êtes-vous complexé suite au soin réalisé?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**9. Avez-vous un régime alimentaire qui n'est pas satisfaisant suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**10. Avez-vous interrompu un repas suite au soin réalisé?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément



**11. Avez-vous été embarrassé suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**12. Avez-vous eu des difficultés à effectuer des tâches quotidiennes ou professionnelles suite au soin réalisé ?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**13. Avez-vous ressenti que la vie en générale était moins satisfaisante au soin réalisé?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

**14. Avez-vous été totalement incapable d'être opérationnel (actif) suite au soin réalisé?**

0 mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

15mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

30mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

60mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

120mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

---

180mn Pas du tout - Un peu - Beaucoup - énormément

## Annexe 2

# Fiche patient / recueil de donnée

## Le patient :

NIP :

Age :

Antécédents médicaux :

Le patient prend-il des médicaments ? :

Si oui lesquels :

*(Le patient est exclue de l'étude si il prend un B bloquant ou un antidépresseur tricyclique.)*

Le patient a-t-il pris un opioïde ou un dérivé d'opioïde dans les 24 heures précédant l'acte :

Le patient présente-t-il une pathologie active au niveau du futur site d'injection ? :

Le patient présente-t-il une contre-indication à l'utilisation de vasoconstricteur (phéochromocytome) ? :

Le patient présente-t-il, une allergie ou hypersensibilité connue au mésylate de phentolamine ou à l'un des autres composants contenus dans OraVerse®, une hypersensibilité aux anesthésiques locaux, sulfites ? :

Autres :

## **L'acte :**

Nom du praticien qui va réaliser le soin :

Quel soin va être réalisé :

Numéro de dent / secteur concerné :

Quel type d'anesthésie a été réalisé, combien de cartouches ont été injecté :

Numéro de l'enveloppe tiré au sort :

Injection Anesthésie :

Injection MP ou Placebo :

Autres :

## Annexe 3

Titre complet de la recherche :

Evaluation de la qualité de vie après un soin de courte durée : intérêts du Mésylate de Phentolamine.

Recherche organisé par Barbier Thomas, sous la direction du Dr BAAROUN Vanessa et du Dr TOLEDO Rafael

### NOTE D'INFORMATION

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Le Docteur..... (nom,prénom), exerçant à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière vous propose de participer à une recherche concernant l'évaluation de la qualité de vie d'un patient après un soin de courte durée (inférieur à 60mn) nécessitant une anesthésie locale, grâce a l'utilisation du Mésylate de Phentolamine (OraVerse®), un produit visant a diminuer le temps d'anesthésie ( ou temps d'engourdissement des tissus mous : lèvres, langue, joues).

#### 1) Quel est le but de la recherche ?

L'utilisation d'anesthésiques locaux pour contrôler la douleur fait partie du quotidien des praticiens en cabinets comme en milieu hospitalier.

Cette anesthésique local entraine généralement une anesthésie et un engourdissement des tissus mous (lèvre, joue, langue) dont la durée varie de 3 à 5 heures. Or, lors de la réalisation de soins de routine comme des soins conservateurs (soins de caries) ou des traitements de tissus de soutiens des dents (détartrage, surfaçage), les traitements sont généralement terminés en moins d'une heure.

Le patient quittera donc le cabinet avec une anesthésie résiduelle des tissus mous dont les effets seront susceptibles de durer encore quelques heures.

Dans la vie quotidienne de certains patients, et notamment pour ceux dans l'obligation de reprendre une activité professionnelle rapidement après leurs soins, cet engourdissement peut causer une gêne importante. En effet, la persistance des engourdissements se traduit la plupart du temps par des difficultés à manger, à boire, à parler. Les patients peuvent également être amenés à baver, à se mordre la lèvre, la joue ou la langue sans s'en rendre compte.

Notre recherche est basée sur le Mésyalte de Phentolamine , produit (commercialisé depuis...) dont le but est de diminuer le temps d'anesthésie, nous allons tenter d'évaluer si la qualité de vie des patients sera améliorée par ce produit à la suite d'un soin de courte durée.

#### 2) Quel est le calendrier de la recherche ?

Cette recherche repose sur deux rendez-vous, durant le premier rendez-vous, vous recevrez cette note d'information, ainsi que les informations complémentaire sur le déroulement de la séance, les éventuels effets indésirables. Nous vous familiarisons avec le questionnaire de qualité de vie auquel vous devrez répondre à la suite des soins. Après que vous ayez bien assimilé toutes les informations, nous vous demanderons de signer un consentement éclairé et un accord de participation à cette recherche.

A la suite de ça, le praticien hospitalier pourra réaliser les soins pour lesquelles vous aviez consulté. Après les soins il vous sera attribué de manière aléatoire soit une injection de Mésylate de Phentolamine soit l'injection d'un placebo. Tout de suite après nous répondrons une première fois avec vous au questionnaire de qualité de vie, et nous y répondrons de nouveau 15 minutes et 30 minutes après les soins. Vous devrez donc rester au fauteuil pendant 30 mn après les soins, ensuite vous pourrez rentrer chez vous, sachant qu'il faudra de nouveau répondre au questionnaire 60 minutes, 120 minutes et 180 minutes après les soins.

Un deuxième rendez-vous sera programmé afin que vous puissiez nous restituer le questionnaire dûment rempli.

Les deux rendez-vous se dérouleront au sein du service d'Odontologie de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

### **3) Quels sont les bénéfices et les contraintes liés à votre participation ?**

En participant à cette recherche, aucun frais ne vous sera demandé. Par ailleurs vous contribuerez à une meilleure connaissance sur le Mésylate de Phentolamine, à savoir si ce produit améliore réellement la qualité de vie du patient après un soin de courte durée. Les résultats recueillis pourront aboutir à une publication.

Si vous acceptez de participer, vous devrez respecter les points suivants :

- Vous devrez être présent aux deux consultations
- Vous devrez répondre au questionnaire de qualité de vie (répondre sincèrement ...)

### **4) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?**

Il est interdit de prendre un médicament contre la douleur de type opioïde (Codéine) ou un dérivé d'opioïde (Tramadol) durant les 24 heures précédant les soins. Vous nous pourrez participer à l'étude lorsque vous prenez des médicaments pouvant amoindrir les effets des vasoconstricteurs présents les anesthésiques locaux tels que les  $\beta$  bloquants non sélectif, ou les antidépresseurs tricycliques.

### **5) Quels sont les risques prévisibles de la recherche ?**

*Si vous bénéficiez du placebo aucun produit ne sera injecté, le risque est donc nul.*

*Si vous bénéficiez de l'injection d'OraVerse, les risques prévisibles sont :*

Comme tous les médicaments, ORAVERSE 400 microgrammes/1,7 ml, solution injectable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

### **Effets indésirables fréquents (affectent moins d'une personne sur 10)**

- Douleur au site de l'injection.
- Douleur au site de l'intervention dentaire.
- Douleur buccale.
- Fréquence cardiaque ralentie.
- Accélération de la fréquence cardiaque.
- Maux de tête.
- Pression artérielle élevée.

### **Effets indésirables peu fréquents (affectent moins d'une personne sur 100)**

- Sensations inhabituelles ou diminuées, par exemple engourdissement, fourmillements, picotements, sensation de brûlure dans la région de la bouche (paresthésies).
- Douleur abdominale, diarrhée, vomissements.
- Douleur dans la mâchoire.
- Gonflement du visage.
- Démangeaisons.
- Réaction au site d'injection, sensibilité.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre dentiste ou votre médecin.

## BIBLIOGRAPHIE

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Parodontopathies: diagnostic et traitements [Internet]. 2002 [consulté le 15 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies\\_rap.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_rap.pdf)
- Albandar JM, Baghdady VS, Ghose LJ. Periodontal disease progression in teenagers with no preventive dental care provisions. *J Clin Periodontol*. 1991;18(5):300-4.
- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2012 [consulté le 6 novembre 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205505.htm>
- ANSM. Notice OraVerse 400 mg [Internet]. 2014 [consulté le 6 novembre 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68844504&typedoc=N&ref=N0241867.htm>
- Arreto CD. Anesthésiques locaux. *Encycl Med Chir, Stomalogie*. 2008;[22-012-H-10].
- Baart JA, Brand HS. Local anaesthesia in dentistry. Royaume-Uni: Willey; 2009.
- Boucher Y. Neurophysiologie de la douleur. *Réal clin*. 2006;17(2):109-24.
- Boynes SG, Riley AE, Milbee S, Bastin MR, Price ME, Ladson A. Evaluating complications of local anesthesia administration and reversal with phentolamine mesylate in a portable pediatric dental clinic. *Gen Dent*. 2013;61(5):70-6.
- Budenz AW. Local anesthetics in dentistry: then and now. *J Calif Dent Assoc*. 2003;31(5):388-96.
- Calatayud J, González A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1503-8.
- Centre de Référence Maladies Rares Porphyries. Porphyries et médicaments [Internet]. 2018 [consulté le 3 novembre 2017]. Disponible sur: <https://www.porphyrie.net/porphyries-et-medicaments/>
- Chanvre info. « Pont-Aven. Les feuilles de coca venaient par colis du Pérou » par le Télégramme [Internet]. 2015 [consulté le 12 janvier 2017]. Disponible sur: <http://www.chanvre-info.ch/info/fr/Nouvel-article,10054.html>
- College C, Feigal R, Wandera A, Strange M. Bilateral versus unilateral mandibular block anesthesia in a pediatric population. *Pediatr Dent*. 2000;22(6):453-7.
- Costa CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Tortamano N. Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration. *Quintessence Int*. 2005;36(3):197-201.
- Descroix V. Pharmacologie des anesthésiques locaux et des vasoconstricteurs. *Réal clin*. 2006;17(2):125-36.
- Descroix V. Pharmacologie des anesthésiques locaux Séminaire Anesthésio 2014. 2014.



- Mélin C, Dallel R. Anatomie et neurophysiologie de la douleur orofaciale. In: Descroix V, éditeur. Douleurs orofaciales. 1<sup>re</sup> éd. Rueil-Malmaison: Arnette; 2013.
- Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth.* avr 2010;57(4):368-80.
- Elmore S, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M, Fowler S. Reversal of pulpal and soft tissue anesthesia by using phentolamine: a prospective randomized, single-blind study. *J Endod.* 2013;39(4):429-34.
- Fowler S, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. Reversal of soft-tissue anesthesia in asymptomatic endodontic patients: a preliminary, prospective, randomized, single-blind study. *J Endod.* 2011;37(10):1353-8.
- Ganga Prasad Y. Local anesthesia and nerve blocks in large animals. [Internet]. 2017 [consulté le 17 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/GangaYadav4/local-anesthesia-and-nerve-blocks-in-large-animals-71771279>
- Hersh EV, Moore PA, Papas AS, Goodson JM, Navalta LA, Rogy S, et al. Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(8):1080-93.
- INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2018, France – Bilan démographique 2017 [Internet]. 2018 [consulté le 15 février 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>
- Inserm. Epidémiologie des maladies parodontales. In: Maladies parodontales: Thérapeutiques et prévention [Internet]. Les éditions Inserm. Paris; 1999. p. 85-104. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/194/?sequence=9>
- Jastak JT, Yagiela JA, Donaldson D, Quarnstrom FC, Quinn CL. Local anesthesia of the oral cavity. Philadelphia: Saunders; 1995.
- Laviola M, McGavin SK, Freer GA, Plancich G, Woodbury SC, Marinkovich S, et al. Randomized study of phentolamine mesylate for reversal of local anesthesia. *J Dent Res.* 2008;87(7):635-9.
- Les dépenses de soins dentaire. Les Comptes de la Sécurité Sociale - juin 2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/fiche3.pdf>
- Local anesthetics in pain medicine. Local Anesthetics in Pain Medicine - The Pain Source - Makes Learning About Pain, Painless [Internet]. 2010 [consulté le 17 mai 2018]. Disponible sur: <http://thepainsource.com/local-anesthetics-in-pain-medicine/>
- Malamed S. What's new in local anaesthesia? *SAAD Dig.* 2009;25:4-14.
- Malamed S, Soxman JA. Local anesthesia for the pediatric patient [Internet]. *Pocket Dentistry.* 2016 [consulté le 18 mai 2018]. Disponible sur: <https://pocketdentistry.com/local-anesthesia-for-the-pediatric-patient/>
- Malamed SF. Local anesthesia. *J Calif Dent Assoc.* 1998;26(9):657, 660.

- Malamed SF. Handbook of local anesthesia. Etats-Unis: Elsevier/Mosby; 2013.
- Moore PA, Hersh EV, Papas AS, Goodson JM, Yagiela JA, Rutherford B, et al. Pharmacokinetics of lidocaine with epinephrine following local anesthesia reversal with phentolamine mesylate. *Anesth Prog.* 2008;55(2):40-8.
- Nourbakhsh N, Shirani F, Babaei M. Effect of phentolamine mesylate on duration of soft tissue local anesthesia in children. *J Res Pharm Pract.* 2012;1(2):55-9.
- Police-Scientifique.com. L'arrivée de la cocaïne en Europe et la naissance de Coca-Cola [Internet]. 2014 [consulté 16 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.police-scientifique.com/la-coca%C3%AFne-en-europe-coca-cola/>
- Prados-Frutos JC, Rojo R, González-Serrano J, González-Serrano C, Sammartino G, Martínez-González JM, et al. Phentolamine mesylate to reverse oral soft-tissue local anesthesia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(10):751-759.e3.
- Ring ME. The history of local anesthesia. *J Calif Dent Assoc.* 2007;35(4):275-82.
- Salon. "An Anatomy of Addiction": Sigmund Freud, cokehead | Salon.com [Internet]. 2011 [consulté 16 mai 2018]. Disponible sur: [https://www.salon.com/2011/07/17/anatomy\\_of\\_addiction/](https://www.salon.com/2011/07/17/anatomy_of_addiction/)
- Septodont. PRODUCT MONOGRAPH. ORAVERSE Phentolamine Mesylate Injection House Standard Phentolamine Mesylate Injection, 0.4mg/1.7mL. 2014;17.
- Société française de chirurgie orale. Recommandations - SFCO [Internet]. 2003 [consulté 17 mai 2018]. Disponible sur: <http://societechirorale.com/fr/sfco/recommandations-veille/recommandations#.Wv2wPqSFOM8>
- Tavares M, Goodson JM, Studen-Pavlovich D, Yagiela JA, Navalta LA, Rogy S, et al. Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in pediatric patients. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(8):1095-104.
- The wood library museum. Lidocaine [Internet]. 2018a [consulté 17 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.woodlibrarymuseum.org/museum/item/501/lidocaine>
- The wood library museum. Novocain [Internet]. 2018b [consulté 16 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.woodlibrarymuseum.org/museum/item/69/novocain>
- Tomic M. L'Histoire de la dentisterie - [Internet]. 2016 [consulté le 16 mai 2018]. Disponible sur: <http://osezgeneve.com/histoire-de-dentisterie/>
- What is OraVerse. OraVerse. phentolamine mesylate. [Internet]. 2018 [consulté 18 mai 2018]. Disponible sur: <http://oraverse.com/what-is-oraverse/>

**Les opinions émises dans les dissertations présentées doivent être  
considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune  
approbation ni improbation de la Faculté de Chirurgie Dentaire**

**BARBIER Thomas. Evaluation de la qualité de vie après un soin de courte durée : intérêts du Mesylate de Phentolamine. 2018. 80 p. : ill, tabl . graph. Réf. Biblio. : 75-77**

**Sous la direction du Dr Vanessa BAAROUN et codirection du Dr Rafael TOLEDO**

**Th : Chir Dent. : Paris 7 : 2018**

---

**RESUME :**

Après un soin nécessitant une anesthésie locale avec vasoconstricteur, un patient quittera le cabinet avec une anesthésie résiduelle des tissus mous qui va durer encore quelques heures. C'est afin d'atténuer la persistance de ces engourdissements qu'a été mis au point le mésylate de phentolamine, cette solution injectable va réduire de moitié la durée de l'anesthésie.

Son efficacité ainsi que son innocuité ont été démontrées, mais aucune étude n'a encore été faite pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie du patient. Nous avons donc réalisé une étude clinique randomisée en double aveugle afin d'évaluer l'intérêt du mesylate de phentolamine pour améliorer la qualité de vie du patient à la suite d'un soin de courte durée.

Nous avons sélectionnés 23 patients, reparti en deux groupes de manière aléatoire ; un groupe a reçu le mesylate de phentolamine et tandis que le deuxième a reçu un placebo. Les patients répondent ensuite à un questionnaire de qualité de vie qui nous permettra d'évaluer l'intérêt du produit en réalisant l'analyse statistique de l'ensemble des questionnaires.

Celle-ci dégage une différence significative entre les deux groupes en faveur du mésylate de phentolamine. On peut donc conclure que ce produit améliore la qualité de vie d'un patient à la suite d'un soin sous anesthésie locale.

---

**TITRE en anglais : Assessment of quality of life after short-term care : interest in phentolamine mesylate.**

---

**RESUME en anglais : (facultatif)**

---

**DISCIPLINE : Chirurgie buccale, Anesthésiologie**

---

**MOTS-CLES Français : Anesthésiques locaux (FMeSH) ; anesthésie locale (FMeSH) ; anesthésie dentaire (FMeSH) ; qualité de vie (FMeSH) ; Mesylate de Phentolamine.**

---

**MOTS-CLES Anglais : Anesthetics, local (MeSH) ; anesthesia, local (MeSH) ; anesthesia, dental (MeSH) ; Quality of life (MeSH) ; Mesylate, phentolamine.**

---